

# EVENTI AVVERSI DOPO INFUSIONE DI FERRO IN PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

*A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa*

## INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), comprendenti malattia di Crohn (MC) e rettocolite ulcerosa (RCU), sono spesso caratterizzate da manifestazioni di tipo extraintestinale, e tra queste, l'anemia rappresenta una delle condizioni più frequentemente riscontrate [1, 2]. Le stime di prevalenza per i soggetti ricoverati vanno dal 32% al 74%, mentre in ambito ambulatoriale l'anemia si verifica nel 9% -73% dei pazienti [3]. I pazienti con MICI complicata da anemia hanno una scarsa qualità della vita, sperimentando anche un aumento della morbilità ed un maggior ricorso alle cure ospedaliere, e questo influisce anche sui costi sanitari [4, 5]. Sebbene l'eziologia dell'anemia sia multifattoriale, la carenza di ferro è da considerarsi come la causa principale dell'anemia nelle MICI. Questa carenza si verifica a causa del malassorbimento a livello dell'intestino tenue, della perdita cronica di sangue nel tubo digerente dovuta all'infiammazione intestinale e, non ultimo, del ridotto consumo alimentare [6]. Il ferro assunto per via orale è il metodo convenzionale ed al tempo stesso più economico per il trattamento della carenza di ferro, ma è altresì noto essere meno efficace rispetto alla somministrazione endovenosa, da un lato per via dello scarso assorbimento e dall'altro per i numerosi effetti indesiderati come nausea, vomito, diarrea, crampi addominali o stipsi [7]. Inoltre, è stato evidenziato come il ferro per via orale possa peggiorare l'attività delle MICI, a causa della formazione di radicali liberi dell'ossigeno, che vanno ad esacerbare l'infiammazione gastrointestinale [8]. Il ferro per via endovenosa (ev) è raccomandato come terapia iniziale per i pazienti con una MICI in fase attiva, così come in coloro che presentano una grave anemia (con valori di emoglobina < 10 gr/dl) o d'intolleranza al ferro orale [9,10]. Tuttavia, nonostante le linee guida, vi è una mancanza di prove a sostegno dell'uso sicuro di ferro ev per il trattamento dell'anemia nelle MICI [11, 12]. Ciò può essere dovuto a nozioni di lunga data che associano precedenti formulazioni di ferro destrano ad alto peso molecolare con gravi effetti avversi, inclusa l'anafilassi [13].

## LO STUDIO RETROSPETTIVO

Un recentissimo articolo, pubblicato su *Inflammatory Bowel Disease*, ha preso in esame l'insorgenza di reazioni avverse, tra cui anafilassi, dopo infusioni di ferro ev, raccogliendo i dati da un ampio database di pazienti con MICI residenti negli Stati Uniti [14]. La raccolta dati ha interessato il periodo compreso tra gennaio 2010 e dicembre 2014, andando a selezionare i pazienti adulti (età compresa tra 18 e 64 anni) affetti

da MICI trattati con una formulazione di ferro ev tra le seguenti: carbossimaltoso ferrico, ferro gluconato, ferumoxytolo, ferro destrano e ferro saccarato. L'*outcome* dello studio è stato quello di individuare ogni evento classificabile come shock anafilattico, broncospasmo o ipotensione verificatosi entro una settimana dalla somministrazione di ferro ev. La prevalenza per ciascun evento avverso è stata valutata ogni 1000 infusioni di ferro ev, dividendo il numero totale di eventi avversi per il numero totale di infusioni di ferro ev e quindi moltiplicando per 1000. È stato quindi effettuato un aggiustamento per tipo di MICI, tipo di ferro ev, sesso, età all'esordio di MICI e somministrazione di ferro ev nello stesso giorno di un'infusione parenterale di farmaco biologico.

## **RISULTATI**

Su un totale di 380.386 pazienti affetti da MICI presenti nel database considerato dal 2010 al 2014, la coorte di pazienti eleggibili per lo studio è stata rappresentata da 6151 soggetti, di cui 3791 con MC e 2360 con RCU. L'età media di esordio è stata 43 anni per i pazienti con MC e 44 con RCU; più di due terzi dell'intera coorte erano donne. Il ferro saccarato è stata la formulazione ev più utilizzata, sia nei pazienti con MC (57.8%) che in quelli con RCU (57.6%); l'uso di farmaci biologici è stato maggiore nei pazienti con MC rispetto a quelli con RCU (46.6% vs 28.6%). Un totale di 37.168 infusioni di ferro ev sono state registrate nel periodo di osservazione. La prevalenza generale di eventi avversi è stata 2.48 per 1000 infusioni di ferro. *L'ipotensione è stato l'evento avverso più comune (76 eventi; 2.04 per 1000 infusioni di ferro). Il broncospasmo è stato l'evento avverso di minor riscontro (7 eventi; 0.19 per 1000 infusioni di ferro).* L'incidenza maggiore di eventi avversi, in generale, si è riscontrata con la somministrazione di ferumoxytolo (2.54; intervallo di confidenza [IC] 95%, 1.26–5.11), mentre i tassi minori si sono registrati con il ferro destrano (0.96; IC 95%, 0.43-2.13). Nella valutazione separata in base al tipo di MICI, il ferro gluconato ha mostrato la più alta incidenza di eventi avversi nei pazienti affetti da MC (2.33; IC 95% 1.20-4.55), ma al tempo stesso si è rivelato il più sicuro nei pazienti con RCU (incidenza di eventi avversi 0.80; IC 95% 0.21-3.12). Tuttavia, tali differenti risultati in base alla formulazione di ferro utilizzata non hanno raggiunto significatività statistica. Relativamente allo shock anafilattico, si sono registrati 0.24 eventi per 1000 infusioni di ferro (per un totale di 9 eventi su 37,168 infusioni). Il più basso tasso di incidenza per shock anafilattico è stato rilevato nei pazienti trattati con ferro saccarato (0.14; IC 95% 0.04-0.43) e tale risultato è stato confermato anche nell'analisi per tipo di malattia (MC: 0.24; IC 95% 0.06-0.97 e RCU: 0.12, IC 95% 0.02-0.87). I tassi di shock anafilattico sono stati più alti tra i pazienti con MC trattati con ferumoxytolo (1.63; IC 95% 0.41-6.59) e tra i pazienti con RCU trattati con ferro gluconato (1.09; IC 95% 0.34-3.56). Da notare che, nei pazienti con RCU trattati con ferro destrano, non si è verificato mai uno shock anafilattico ed inoltre tutti gli eventi di shock anafilattico sono occorsi nelle donne. Allo stesso modo, nessuno shock anafilattico si è verificato in persone che hanno ricevuto la

somministrazione di un farmaco biologico lo stesso giorno dell'infusione di ferro e, in generale, gli eventi avversi in tale situazione sono stati minori (incidenza 1.29; IC 95% 0.56–2.97 vs 2.17; IC 95% 1.60–2.95 durante somministrazione di ferro ev non concomitante al farmaco biologico).

## **QUALI CONCLUSIONI**

Nei pazienti affetti da MICI che ricevono ferro per somministrazione ev gli eventi avversi sono rari. Infatti, su 37.168 infusioni di ferro in 6151 pazienti, ci sono stati 92 eventi avversi e solo 9 sono stati i casi di shock anafilattico. Diversi studi che hanno esaminato il verificarsi di anafilassi durante le infusioni di infliximab hanno mostrato tassi simili o leggermente più alti (0.3-2.6 per 1000 infusioni di infliximab) [15, 16] rispetto ai dati dello studio sopra descritto (0.24 per 1000 infusi di ferro). Il meccanismo alla base delle reazioni all'infusione di ferro rimane sconosciuto, con teorie che includono risposta immunitaria IgE mediata e l'attivazione del complemento innescata dalle nanoparticelle di ferro [17]. Due revisioni sistematiche, che hanno entrambe incluso 5 trials clinici, per un totale di 69.417 e 114.344 pazienti rispettivamente, hanno concluso che gli effetti avversi a seguito della somministrazione di ferro ev sono rari [7, 18].

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13:1545–53.
2. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:1299–307.
3. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(Suppl):44S–9S.
4. Bager P, Befrits R, Wikman O, et al. High burden of iron deficiency and different types of anemia in inflammatory bowel disease outpatients in Scandinavia: a longitudinal 2-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48:1286–93.
5. Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, et al. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:728925.
6. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20:936–45.
7. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Intravenous versus oral iron for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e2308.
8. Khalil A, Goodhand JR, Wahed M, et al. Efficacy and tolerability of intravenous iron dextran and oral iron in inflammatory bowel disease: a case-matched study in clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23:1029–35.
9. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015; 9:211–22.
10. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:1182–92.
11. Ott C, Liebold A, Taksas A, et al. High prevalence but insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 595970.
12. Lugg S, Beal F, Nightingale P, et al. Iron treatment and inflammatory bowel disease: what happens in real practice? *J Crohns Colitis*. 2014; 8:876–80.
13. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA. Intravenous iron in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:4666–74.
14. Akhuemonkhan E, Parian A, Carson KA, Hutfless S. Adverse Reactions After Intravenous Iron Infusion Among Inflammatory Bowel Disease Patients in the United States, 2010-2014. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24:1801-07.
15. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, et al. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29:286–97.

16. Keshavarzian A, Mayer L, Salzberg B, et al. A multicenter retrospective experience of infliximab in Crohn's disease patients: infusion reaction rates and treatment persistency. *Gastroenterol Hepatol.* 2007; 3:381–90.
17. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica.* 2014; 99:1671–6.
18. Aksan A, Işık H, Radeke HH, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45:1303–18.