

Anemia e terapia marziale

I dati di Health Search - Società Italiana di Medicina Generale

Highlights Simposio - Relatore: Adriana Masotti
Congresso Nazionale SIMG 2012

Introduzione

La carenza marziale è considerata una delle più importanti sindromi da malnutrizione ed è l'unico tipo di malnutrizione ancora significativamente diffuso nelle nazioni industrializzate¹. L'anemia sideropenica che ne deriva è la forma più comune di anemia, rappresentandone circa il 50% dei casi, ed è una patologia molto diffusa: i dati epidemiologici indicano che essa colpisce circa 500 milioni di persone nel mondo e si stima che possa causare ogni anno oltre 800.000 morti, prevalentemente in Africa e in Asia². Negli Stati Uniti, tra gli adulti interessa circa il 12% delle donne in premenopausa non gravide e il 2% degli uomini. Oltre che da un punto di vista clinico, l'anemia sideropenica ha una notevole rilevanza sociale, in quanto non solo limita la crescita e l'apprendimento nel bambino, ma riduce anche la capacità lavorativa dell'adulto.

Purtroppo gli studi osservazionali ed epidemiologici esistenti riguardano principalmente i paesi del terzo mondo; gli studi effettuati in occidente sono stati condotti su popolazioni estremamente selezionate (popolazioni pediatriche, pazienti in dialisi, ecc.).

In questo lavoro saranno presentati i dati relativi a un campione rappresentativo della popolazione italiana, provenienti dal database di Health Search (HS), riguardanti l'anemia sideropenica e la terapia marziale; tali dati sono stati confrontati con quelli provenienti dalla letteratura internazionale.

Database Health Search: prevalenza dell'anemia sideropenica in Italia

HS è l'unico database della Medicina Generale validato a livello nazionale e internazionale ed è attivo dal 1998; esso contiene attualmente i dati clinici di circa un milione di persone distribuite uniformemente sul territorio nazionale, raccolti da oltre 1.000 medici di medicina generale (MMG).

Lo studio della prevalenza dell'anemia sideropenica nel database HS ha preso in considerazione i dati dal 2007 al 2011 compresi; i dati più recenti, quelli relativi al 2011, saranno considerati come base per l'esposizione.

I dati presi in considerazione riguardavano l'anemia sideropenica codificata secondo l'*International Classification of Disease* (codice ICD-9: 280) e quella non codificata, quest'ultima individuata dalla presenza contemporanea di anemia (Hb < 12 g/dl nelle femmine, < 13 nei maschi), microcitosi (MCV < 80 fl) e ipoferritinemia (< 12 ng/ml nelle femmine, < 20 nei maschi). Per anemia "non codificata" si intendono i casi nei quali il medico registra la patologia "anemia" NON utilizzando il codice ICD-9 per la codifica della stessa.

I dati relativi alla prevalenza di anemia si intendono riferiti all'anno 2011.

L'andamento della prevalenza dell'anemia sideropenica si dimostra crescente all'aumentare dell'età e riveste particolare

evidenza nella popolazione femminile nella fascia di età 35-54 anni, cioè in quella fascia di popolazione che racchiude le donne in età fertile e in fase premenopausale (Figg. 1, 2).

È possibile inoltre osservare come nella popolazione anziana il trend è sovrapponibile nei due sessi, anche se le femmine sono più esposte, perché anche nel caso in cui non presentino una carenza marziale manifesta hanno depositi di ferro meno abbondanti.

Nella popolazione con anemia sideropenica, il 59% dei soggetti è rappresentato da donne con età < 55 anni, il 25% da donne con età ≥ 55 anni e solo il 16% da maschi (Fig. 2).

Aspetti fisiopatologici

Dal punto di vista fisiopatologico⁴, il patrimonio di ferro di un individuo adulto è pari a 3-5 g: gran parte del ferro (circa il 68%) è legato all'eme sotto forma di emoglobina, in piccola parte è contenuto nella mioglobina e in enzimi ossidativi (5%), per la parte restante è ferro di deposito contenuto nella ferritina e nella transferrina (27%, pari a circa 1 g). Per quanto riguarda il ricambio giornaliero, le perdite sono dovute all'escrezione con le urine e il sudore e al ricambio cellulare (in particolare a livello dell'epidermide e della mucosa intestinale); tali perdite ammontano a 1 mg al giorno e sono compensate da un assorbimento giornaliero equivalente, pari a circa il 10% dell'in-

FIGURA 1.

Prevalenza di anemia sideropenica (codificata e non codificata) nel database Health Search, suddivisa per sesso e fascia di età. Anno 2011.

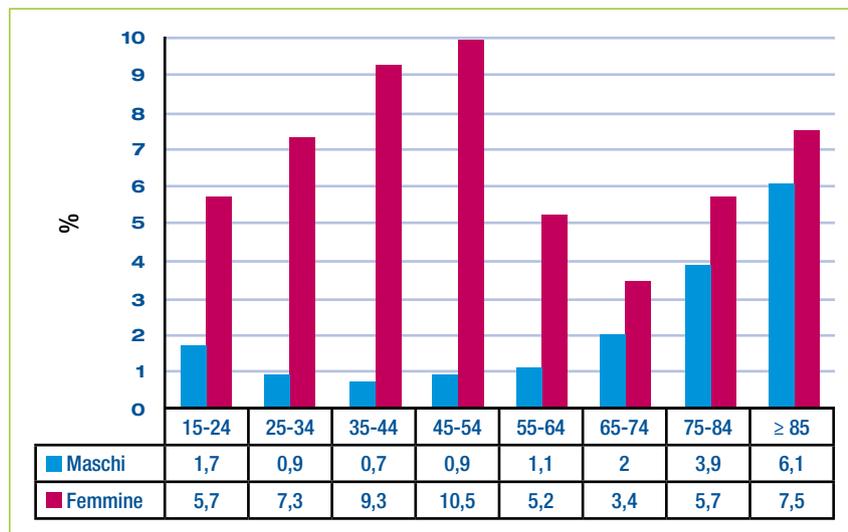
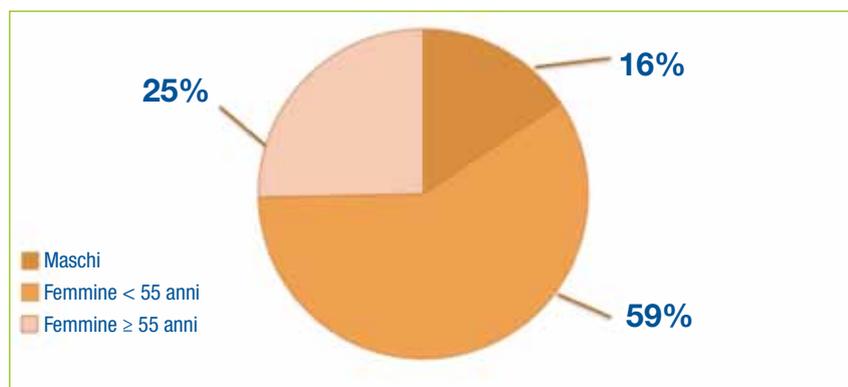


FIGURA 2.

Prevalenza di anemia sideropenica (codificata e non codificata) di sesso maschile e femminile distinto per fascia d'età. Anno 2011.



troito alimentare (una dieta varia contiene circa 15-30 mg di ferro). Nella donna in età fertile, le mestruazioni fanno aumentare le perdite di ferro a una media di circa 3 mg al giorno, rendendo più difficile il reintegro con la dieta.

Le cause di carenza marziale e di anemia sideropenica sono costituite da un aumentato fabbisogno di ferro (accrescimento corporeo nei giovani, mestruazioni, gravidanza e parto, allattamento), da aumentate perdite (menorragia, emorragie gastrointestinali, interventi chirurgici), da ridotta assunzione (diete squilibrate o carenti, vegetariane, alcolismo, età avanzata) o da ridotto assorbimento (celiachia, patologie gastroduode-

nali, gastroresezione o bypass intestinale, insufficienza renale).

La carenza marziale lieve o moderata in assenza di anemia⁵, caratterizzata dalla sola ipoferritinemia, è più frequente (secondo alcuni fino a 3 volte) dell'anemia sideropenica; i suoi sintomi sono costituiti da perdita di capelli, affaticamento, intolleranza al freddo, irritabilità. Il test diagnostico fondamentale è rappresentato dalla determinazione della ferritina sierica, che rappresenta un ottimo indice delle riserve di ferro. Lo screening della popolazione generale non è raccomandato e i potenziali pazienti vanno identificati attraverso la storia clinica e la valutazione dei sintomi.

Diagnosi: linee guida e indagine Health Search

I dati HS sulla diagnostica dell'anemia sideropenica sono stati confrontati con le linee guida internazionali contenute in due lavori recenti: il primo a cura della *British Columbia Medical Association* del Canada⁶ sulla carenza marziale e l'altro della *British Society of Gastroenterology*⁷ sull'anemia sideropenica.

Le linee guida sull'anemia sideropenica⁷, con un grado di raccomandazione A in tutti i maschi e B nelle femmine dopo la menopausa, consigliano di prendere in considerazione l'esecuzione di una gastroscopia e una colonscopia, a meno che non vi sia un'anamnesi di significative perdite ematiche non gastrointestinali.

È noto che le principali cause di sanguinamento occulto gastrointestinale nei pazienti con anemia sideropenica sono rappresentate, nell'ordine, dall'utilizzo di FANS, dal carcinoma del colon o dello stomaco, dall'ulcera peptica e dall'angiодisplasia³. Nell'analisi del database di HS si conferma questa correlazione diretta tra utilizzo di FANS e prevalenza di anemia sideropenica dal momento che si osserva un'aumentata percentuale di pazienti che abbiano avuto una prescrizione di FANS nella popolazione con anemia sideropenica (27,2%) vs. la popolazione generale del database (22,7%). Questa correlazione diretta è confermata anche dall'aumentata percentuale di pazienti che abbiano ricevuto tre prescrizioni di FANS nella popolazione con anemia sideropenica (7,7%) vs. la popolazione generale del database (5,7%).

Inoltre, nella popolazione esaminata da HS, la percentuale di pazienti affetti da anemia sideropenica ai quali è stato prescritto almeno una volta nell'anno 2011 una gastroscopia o una colonscopia è stata solo del 5%, con una leggera prevalenza del sesso maschile in tutte le fasce di età e in particolare fra i 55 e i 74 anni.

Andando a esaminare la percentuale di pazienti affetti da anemia sideropenica ai quali è stato prescritto almeno una volta negli ultimi 5 anni una gastroscopia o una colonscopia, le percentuali aumentano in maniera significativa, attestandosi intorno al 30% nei maschi e nelle femmine in meno-

pausa e intorno al 16-17% nelle femmine in premenopausa.

Le linee guida sull'anemia sideropenica^{7,8} indicano inoltre che lo screening sierologico per la celiachia (anticorpi anti-transglutaminasi tissutale) dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti, con un grado di evidenza B, dal momento che nei soggetti con anemia sideropenica la probabilità di diagnosi di celiachia è relativamente elevata (intorno al 5%)⁹.

Al contrario, nel database di HS la percentuale di casi di celiachia rilevata nella popolazione con anemia sideropenica si attesta all'1,6% nell'anno 2011, mentre la prevalenza osservata in tutta la popolazione HS è risultata dello 0,5% (Fig. 3); tali dati indicano una netta sottostima della prevalenza della celiachia, probabilmente dovuta al fatto che il test viene eseguito troppo raramente, come dimostra il fatto che solo il 2,4% dei pazienti con anemia sideropenica è stato sottoposto al test per la celiachia.

Trattamento

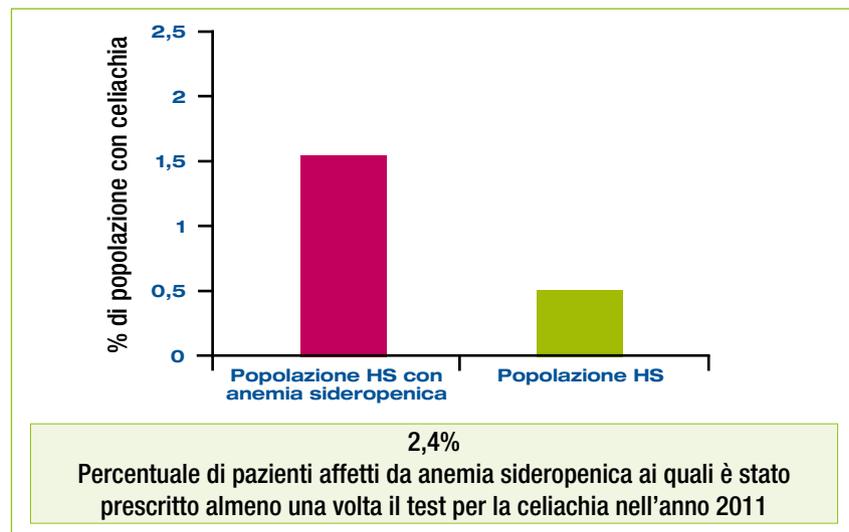
Lo scopo del trattamento dell'anemia sideropenica è quello di ottenere la normalizzazione del livello di emoglobina e del volume eritrocitario e il ripristino delle riserve di ferro nei depositi, oltre che di rimuovere e correggere con un intervento mirato la causa scatenante. Per quanto riguarda la gestione della terapia marziale, la terapia orale è più sicura per il paziente e ha un migliore rapporto costo/efficacia rispetto a quella parenterale.

Si devono preferire i composti di ferro allo stato bivalente (ferroso)¹⁸, che sono assorbiti meglio dello ione trivalente, scegliendo il preparato sulla base della tolleranza individuale. La dose terapeutica può variare da 100 a 200 mg di ferro elemento al giorno in una o due dosi, preferibilmente a stomaco vuoto. Il controllo della risposta alla terapia richiede l'esecuzione di un esame emocromo dopo 2-4 settimane, che dovrebbe mostrare un incremento dei livelli di emoglobina di 1-2 g/dl^{8,10}. Se il dosaggio terapeutico è appropriato e la causa del deficit di ferro è stata rimossa, si ottiene la correzione dell'anemia in 2-4 mesi, anche se è opportuno continuare il trattamento per altri 4-6 mesi per ripristinare le riserve di ferro¹⁰.

L'analisi condotta sul database HS analiz-

FIGURA 3.

Confronto popolazione generale di Health Search vs. popolazione generale di Health Search con anemia sideropenica per prevalenza di persone con problema celiachia. Anno 2011.



zando il periodo 2007-2011 ha permesso di evidenziare come la percentuale di pazienti affetti da anemia sideropenica che abbiano ricevuto almeno una prescrizione all'anno di terapia marziale orale, risulti sempre inferiore al 20% (15% nell'anno 2011) (Fig. 4). Allo stesso modo nello stesso arco temporale la percentuale di pazienti affetti da anemia sideropenica che hanno ricevuto almeno tre prescrizioni di terapia marziale orale in un anno è molto più bassa ed è di poco superiore al 3% (Fig. 5).

I dati di HS evidenziano quindi chiaramente come venga attuato un insufficiente trattamento farmacologico del paziente affetto da

anemia sideropenica con terapia marziale orale.

Di conseguenza questi dati sicuramente impongono alla Medicina Generale una riflessione sul perché vi sia un tale sottotrattamento, sia esso legato a una sottovalutazione dei rischi collegati all'anemia che basato su considerazioni riconducibili alla scarsa tollerabilità dei farmaci disponibili in commercio.

Tollerabilità della terapia marziale e aderenza al trattamento

È quindi plausibile che i dati di HS riflettano anche una ridotta aderenza al trattamento

FIGURA 4.

Percentuale di pazienti affetti da anemia con prescrizione di terapia marziale orale (almeno una prescrizione in ciascun anno).

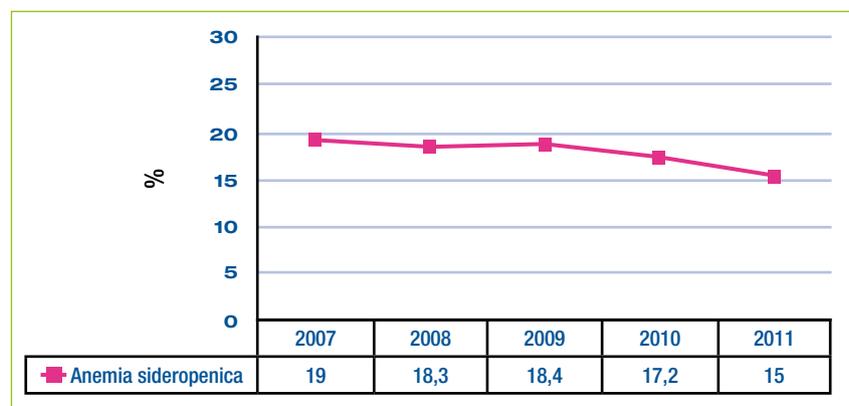


FIGURA 5.

Percentuale di pazienti affetti da anemia con prescrizione di terapia marziale orale (almeno tre prescrizioni in ciascun anno).

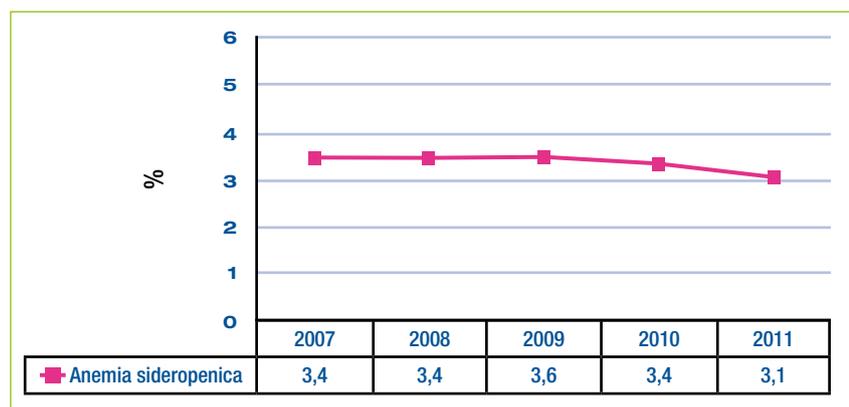
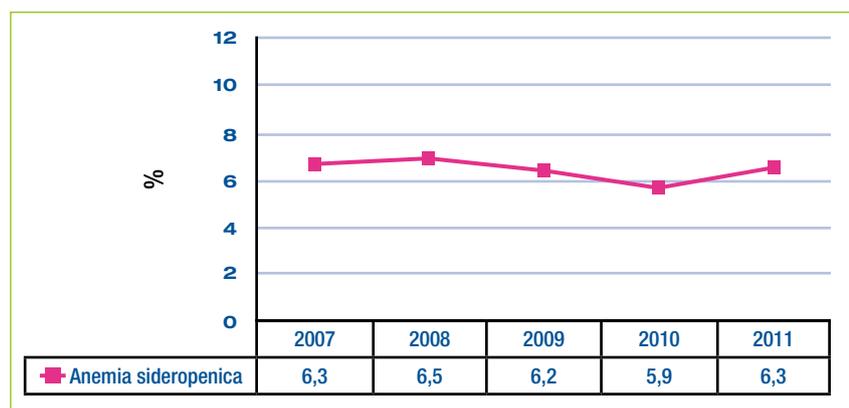


FIGURA 6.

Percentuale di pazienti affetti da anemia con switch di terapia marziale orale (almeno due molecole prescritte in ciascun anno).



da parte dei pazienti, dovuto alla scarsa tolleranza alla terapia marziale per os: in effetti il problema dell'intolleranza alla supplementazione orale di ferro è molto comune e si manifesta con nausea, vomito, dispepsia, che sono dose-dipendenti, oltre a stipsi e diarrea. Per ridurre i sintomi è opportuno iniziare con dosaggi più bassi e aumentarli in 4-5 giorni, frazionare il dosaggio giornaliero e/o assumere il ferro ai pasti, anche se ciò determina una riduzione dell'assorbimento.

La scarsa tolleranza al trattamento, che si traduce in una ridotta compliance (adesione al trattamento) da parte del paziente, è chiaramente testimoniata da un altro dato rilevato dal database di HS: solamente il 6% dei pazienti affetti da anemia sideropenica

aveva almeno uno switch (cioè il passaggio da un preparato farmaceutico a un altro) di terapia marziale orale nel corso degli anni presi in considerazione (Fig. 6).

Il solfato ferroso è, come indicato dall'OMS, il preparato di riferimento per la terapia marziale orale ma allo stesso tempo è il preparato che presenta maggiori eventi avversi a livello gastrointestinale¹¹.

Va segnalata la recente introduzione sul mercato italiano di un farmaco a base di solfato ferroso 80 mg unito a un complesso polimerico (nome commerciale Tardyfer, classe di rimborsabilità A), che dimostra un superiore profilo di tollerabilità rispetto agli altri preparati orali determinando quindi una superiore compliance da parte del paziente. Una recente metanalisi effettuata su oltre

10.000 pazienti, indica che questo preparato ha un'incidenza di eventi avversi a livello gastrointestinale pari al 3,7%, nettamente inferiore ($p < 0,002$) rispetto alle altre formulazioni di ferro¹¹.

In conclusione, i dati epidemiologici sull'anemia sideropenica e la carenza marziale provenienti dal database HS confermano quelli presenti nella letteratura internazionale.

È evidente che solo una minoranza dei pazienti affetti da anemia sideropenica viene trattato farmacologicamente, probabilmente anche a causa della scarsa tollerabilità gastrointestinale delle preparazioni attualmente in commercio.

La recente disponibilità, in fascia A del prontuario terapeutico SSN, di una nuova formulazione di solfato ferroso a rilascio prolungato, dotata di ottima biodisponibilità ed eccellente tollerabilità, può consentire un trattamento efficace della carenza marziale con una buona compliance da parte del paziente.

Bibliografia

- 1 Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. *Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia*. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), World Health Organization (WHO), United Nations Childrens Fund (UNICEF). ILSI Press 1998.
- 2 Stoltzfus RJ. *Iron deficiency: global prevalence and consequences*. Food Nutr Bull 2003;24(4 Suppl):S99-103.
- 3 Rockey DC. *Occult and obscure gastrointestinal bleeding: causes and clinical management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:265-79.
- 4 Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. *Iron absorption and metabolism*. Curr Opin Gastroenterol 2009;25:129-35.
- 5 Ruivard M. *Iron deficiency without anemia*. Rev Med Interne 2012;33(Suppl 1):S19-20.
- 6 *British Columbia Medical Association guidelines: Iron Deficiency - Investigation and Management*. http://www.bcguidelines.ca/pdf/iron_deficiency.pdf.
- 7 Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al.; British Society of Gastroenterology. *Guidelines for the management of iron deficiency anaemia*. Gut 2011;60:1309-16.
- 8 Clark SF. *Iron deficiency anemia: diagnosis and management*. Curr Opin Gastroenterol 2009;25:122-8.
- 9 Hershko C, Skikne B. *Pathogenesis and*

Messaggi chiave

1. Lo scopo del trattamento dell'anemia sideropenica è di ottenere la normalizzazione del livello di emoglobina e del volume eritrocitario e il ripristino delle riserve di ferro nei depositi, oltre che di rimuovere e correggere la causa scatenante
2. La terapia marziale per os è più sicura per il paziente e ha un migliore rapporto costo/efficacia rispetto a quella parenterale
3. Secondo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, si dovrebbero preferire i composti di ferro allo stato bivalente (ferroso), che sono assorbiti meglio dello ione trivalente, scegliendo il preparato sulla base della tolleranza individuale
4. La dose terapeutica può variare da 100 a 200 mg di ferro elemento al giorno in una o due dosi, preferibilmente a stomaco vuoto
5. Il problema della scarsa tolleranza alla terapia marziale per os è molto comune e si manifesta con nausea, vomito, dispepsia, che sono dose-dipendenti, oltre a stipsi e diarrea; gli effetti collaterali con il solfato ferroso sono presenti in circa il 32% dei pazienti
6. Per ridurre i sintomi è opportuno iniziare con dosaggi più bassi e aumentarli in 4-5 giorni, frazionare il dosaggio giornaliero e/o assumere il ferro ai pasti, anche se ciò determina una riduzione dell'assorbimento
7. La carenza marziale lieve o moderata in assenza di anemia, caratterizzata dalla sola ipoferritinemia, è più frequente dell'anemia sideropenica conclamata e si accompagna a sintomi come perdita di capelli, affaticamento, intolleranza al freddo, irritabilità
8. La terapia marziale deve essere proseguita a lungo (per almeno 4-6 mesi), per cui appare particolarmente importante disporre di preparati che consentono una maggiore aderenza al trattamento
9. La recente disponibilità in fascia A di una formulazione di solfato ferroso più complesso polimerico (che ne garantisce un assorbimento prolungato), dotata di ottima biodisponibilità ed eccellente tollerabilità, può consentire un trattamento efficace della carenza marziale con una buona aderenza al trattamento da parte del paziente

management of iron deficiency anemia: emerging role of celiac disease, Helicobacter pylori, and autoimmune gastritis. Semin Hematol 2009;46:339-50.

¹⁰ Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, et al. *Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update.* Med J Aust 2010;193:525-32.

¹¹ Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, et al. *Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review.* Curr Med Res Opin 2013;29:291-303.