

**TERAPIA MARZIALE ENDOVENOSA
IN CONTESTI EXTRAOSPEDALIERI:
valutazione multidisciplinare
attraverso metodica di
“Health Technology Assessment”**

*Terapia marziale endovenosa in contesti extraospedalieri:
valutazione multidisciplinare attraverso metodica di
"Health Technology Assessment"*

GRUPPO DI REDAZIONE

Dott.ssa V. Agostini	Direttrice U.O. Medicina Trasfusionale IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Genova e Centro Regionale Sangue, Liguria
Dott. I. Beverina	Direttore Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Ospedale Santi Paolo e Carlo Regione Lombardia
Dott. M. Bolcato	Professore Associato di Medicina legale presso il Dipartimento di Medicina, Saint Camillus International University of Health and Medical Sciences di Roma.
Dott.ssa A. Caminati	Responsabile Struttura Semplice Aziendale Gestione del Rischio e Sicurezza delle Cure – Direzione Sanitaria – AUSL della Romagna
Dott.ssa B. Farina	Staff Area Tecnico Sanitaria del Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità
Dott. G. Marano	Centro Nazionale per la Valutazione preclinica e clinica dei farmaci, Istituto Superiore di Sanità
Dott.ssa F. Masiello	Staff Area Tecnica Sanitaria del Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità
Dott.ssa L. Mucci	Rappresentante dell'Agenzia Italiana del Farmaco
Prof.ssa S. Vaglio	Dipartimento di Medicina Molecolare Sapienza Università di Roma e Centro Regionale Sangue Lazio
Dott.ssa E. Veropalumbo	Dirigente medico presso Azienda USL Toscana Sudest

REVISIONE

Dott.ssa S. Pupella	Direttore Area Tecnico Sanitaria Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità
Dott. V. De Angelis	Direttore Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità

ELABORAZIONE GRAFICA

Serena Pappagallo	Area Comunicazione Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità
--------------------------	--

COORDINAMENTO GRAFICO

Donata Forioso	Area Comunicazione Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità
-----------------------	--

SOMMARIO

PREFAZIONE	4
LISTA DEGLI ACRONIMI	5
1. PROBLEMA DI SALUTE, INQUADRAMENTO CLINICO	7
2. DESCRIZIONE DELLA STRATEGIA TERAPEUTICA E DELLE ALTERNATIVE (COMPARATORI)	11
3. UTILIZZO CORRENTE STRATEGIA TERAPEUTICA	15
4. ANALISI DELL'EFFICACIA CLINICA	22
5. ANALISI DELLA SICUREZZA	32
6. ASPETTI LEGALI.....	50
8. ANALISI DEGLI ASPETTI ECONOMICI	65

PREFAZIONE

Nonostante l'incremento significativo di sicurezza nella terapia trasfusionale che si è ottenuto negli ultimi due decenni, non esiste il rischio zero nella trasfusione degli emocomponenti. Ne nasce l'imprescindibile necessità di mettere in atto tutte le possibili strategie in grado di prevenire il ricorso alla terapia trasfusionale, adottare quindi una politica fortemente concentrata sulla valutazione delle c.d. "trasfusioni evitabili", per definire ed implementare le soluzioni (organizzative, farmacologiche, preventive...) che consentano di non esporre il paziente al rischio trasfusionale.

Non c'è dubbio che il "patient blood management" si è affermato negli ultimi dieci anni come un approccio multidisciplinare ed olistico finalizzato a preservare (o a recuperare, se compromesso) il patrimonio ematico dei pazienti, in modo da evitare la comparsa dell'anemia o da curarla molto precocemente; questa strategia non è rivolta tanto ad evitare il ricorso alla trasfusione quanto piuttosto a mantenere efficaci e regolari le condizioni dell'emopoiesi del paziente. Infatti, secondo la Society for the Advancement of Blood Management, per PBM si deve intendere "l'applicazione tempestiva di principi medici e chirurgici basati sull'evidenza concepiti e progettati per il mantenimento della concentrazione di emoglobina, l'ottimizzazione dell'emostasi e la minimizzazione della perdita di sangue allo scopo di migliorare gli esiti dei pazienti".

Nel campo dell'ottimizzazione dell'eritropoiesi un ruolo essenziale è svolto dalla garanzia di regolare biodisponibilità del ferro per una normale sintesi dell'emoglobina e i più recenti sviluppi di ricerca farmacologica hanno senza dubbio reso più facile, accessibile ed efficace la risoluzione delle problematiche riconducibili ad uno stato siderocarenziale.

Il Centro Nazionale Sangue ha fin dagli esordi promosso (anche tramite linee guida e adeguamenti normativi nel settore ed in stretta collaborazione con le principali Società Scientifiche medico-chirurgiche) la diffusione dei principi e delle pratiche del "patient blood management". E' con piacere che presentiamo oggi ai molteplici potenziali utilizzatori il frutto di una valutazione multidisciplinare, attraverso metodica di "Health Technology Assessment" focalizzata sulle grandi opportunità offerte dalla terapia marziale endovena in contesti extra-ospedalieri. L'analisi si svolge attraverso l'inquadramento del problema di salute e clinico, la descrizione della strategia terapeutica e delle alternative, l'utilizzo delle correnti strategie terapeutiche, l'analisi dell'efficacia clinica e della sicurezza e da ultimo gli aspetti organizzativi, legali ed economici.

Confidiamo che le considerazioni svolte nella presente analisi contribuiscano ulteriormente ad una diffusa implementazione dei principi di "patient blood management" nella pratica sanitaria del nostro Paese, quale basilare intervento di salute pubblica.

LISTA DEGLI ACRONIMI

EV o IV	Via Endovenosa
IDA	Iron Deficiency Anemia - Anemia Ferrocarenziale o Sideropenica.
ID	Iron Deficiency - Carezza di Ferro
HF	Heart Failure - Insufficienza Cardiaca
PBM	Patient Blood Management - Strategia multidisciplinare e multimodale che mette al centro la salute e la sicurezza del paziente migliorando i risultati clinici basandosi sulla risorsa sangue dei pazienti stessi e riducendo in modo significativo l'utilizzo del sangue e degli emocomponenti
SAR	Serious Adverse Reactions - Reazioni Avverse Gravi
SEA	Serious Adverse Events - Eventi Avversi Gravi
SHOT	Serious Hazards of Transfusion – Gravi rischi legati alla trasfusione
SISTRA	Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali
TACO	Transfusion-associated circulatory overload - Sovraccarico circolatorio associato alla trasfusione
TRALI	Transfusion-related acute lung injury - Danno polmonare acuto correlato alla trasfusione
TAD	Transfusion-associated dyspnoea - Dispnea associata a trasfusione

DOMINIO	DESCRIZIONE	SOGGETTI COINVOLTI
1. Problema di salute, inquadramento clinico	Descrive la/le patologia/e cui la strategia terapeutica in esame viene applicata e la relativa epidemiologia della/e patologia/e.	<i>Dott.ssa V. Agostini</i> <i>Prof.ssa S. Vaglio</i> <i>Dott.ssa F. Masiello</i>
2. Descrizione della strategia terapeutica e delle alternative (comparatori)	Descrive tutti i dettagli relativi alla strategia terapeutica in esame e delle alternative disponibili.	<i>Dott.ssa V. Agostini</i> <i>Dott. I. Beverina</i> <i>Dott.ssa B. Farina</i>
3. Utilizzo corrente strategia terapeutica	Riporta le stime di utilizzo e diffusione della strategia terapeutica in esame attraverso l'analisi della letteratura, banche dati nazionali o di specifiche survey.	<i>Dott. I. Beverina</i> <i>Dott.ssa V. Agostini</i> <i>Dott.ssa A. Caminati</i> <i>Dott.ssa E. Veropalumbo</i> <i>Dott.ssa B. Farina</i>
4. Analisi dell'efficacia clinica	Analisi delle evidenze di efficacia clinica disponibili sulla strategia terapeutica in esame e delle alternative terapeutiche disponibili.	<i>Dott.ssa E. Veropalumbo</i> <i>Prof.ssa S. Vaglio</i> <i>Dott.ssa V. Agostini</i> <i>Dott.ssa F. Masiello</i> <i>Dott. I. Beverina</i>
5. Analisi della sicurezza	Analisi degli effetti indesiderati alla strategia terapeutica in esame ed alle alternative terapeutiche disponibili e la valutazione del profilo di sicurezza.	<i>Dott. G. Marano</i> <i>Dott.ssa E. Veropalumbo</i> <i>Dott.ssa L. Mucci</i>
6. Aspetti legali	Analisi del contesto normativo.	<i>Dott. M. Bolcato</i> <i>Dott.ssa A. Caminati</i>
7. Analisi organizzativa	Analisi delle modalità organizzative per attuare la strategia terapeutica in esame e le risorse necessarie. Presentazione ed analisi di modelli organizzativi esistenti e possibili evoluzioni degli stessi.	<i>Dott.ssa A. Caminati</i> <i>Dott. I. Beverina</i> <i>Prof.ssa S. Vaglio</i> <i>Dott.ssa E. Veropalumbo</i>
8. Analisi degli aspetti economici	Revisione sistematica degli studi economici sulla strategia terapeutica in esame e sulla terapia trasfusionale, spesso impropriamente utilizzata per la patologia in esame. Valutazione economica sulla base di parametri desumibili dal contesto italiano.	<i>Dott.ssa V. Agostini</i> <i>Dott.ssa B. Farina</i>

1. PROBLEMA DI SALUTE, INQUADRAMENTO CLINICO

A cura di

Dott.ssa V. Agostini. Prof.ssa S. Vaglio, Dott.ssa F. Masiello

Descrive la/le patologia/e cui la strategia terapeutica in esame viene applicata e la relativa epidemiologia della/e patologia/e.

L'anemia è un problema di salute pubblica che ha presentato nel 2019 una prevalenza mondiale del 22% circa e un numero totale di 1.74 miliardi di persone affette. Essa è definita dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) da valori di emoglobina inferiori a 12 g/L nella donna e a 13 g/L nell'uomo. L'anemia colpisce il 40% dei bambini ed il 30% delle donne in età fertile e tra le cause principali si annoverano i deficit nutrizionali e le patologie croniche.

Globalmente il 54.1% (53.8-54.4) dei casi di anemia sono lievi, il 42.5% (42.2-42.7) moderati e il 3.4% (3.3-3.5) severi. L'anemia è inoltre responsabile di 58.6 milioni (40.1-81.1) di anni vissuti con disabilità, calcolati nel 2019.

Nel 2016 sono stati registrati 1.2 bilioni di casi di anemia siderocarenziale, di cui 41.7% in bambini al di sotto dei 5 anni, 40.1% in donne in gravidanza e 32.5% in donne non in gravidanza. L'OMS ha stimato che il 50% delle donne e il 42% dei bambini non riceve un'adeguata supplementazione marziale.

Le principali cause di carenza assoluta di ferro sono riportate nella figura 1.

Figura 1. Causes of absolute iron deficiency - Lancet 2021; 397: 233–48 Iron deficiency Pasricha S-R et al.

<p>Inadequate iron uptake</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inadequate nutritional iron intake <ul style="list-style-type: none"> • Inadequate dietary iron content <ul style="list-style-type: none"> • Low haem iron content (eg, from a vegetarian or vegan diet) • Food insecurity or low dietary diversity* (eg, resulting from poverty, especially in low-income countries) • Low iron content complementary diet* (eg, prolonged breastfeeding, or milk preference) • Inadequate nutritional iron absorption <ul style="list-style-type: none"> • Concomitant consumption of inhibitors of iron absorption (eg, calcium or tea) • Inadequate stomach acidification <ul style="list-style-type: none"> • Atrophic gastritis • Use of antacids or proton pump inhibitors* • <i>Helicobacter pylori</i> infection • Procedures after gastric bypass • Intestinal mucosal dysfunction (eg, coeliac disease* or inflammatory bowel disease) • Obesity • Inappropriately increased hepcidin concentrations preventing iron absorption (eg, during chronic inflammation or iron-refractory iron deficiency anaemia caused by <i>TMPRSS6</i> mutations) <p>Increased iron requirements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Growth (eg, during early childhood and adolescence)* • Pregnancy* • Physiological blood losses exceeding iron intake* • Erythropoiesis stimulating agent therapy* <p>Blood loss</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intestinal blood loss <ul style="list-style-type: none"> • Oesophageal <ul style="list-style-type: none"> • Varices • Carcinoma • Ulceration • Reflux oesophagitis • Gastric* <ul style="list-style-type: none"> • Gastric cancer and gastric polyps* • Gastric ulcers* • Use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs* • Angiodysplasia, telangiectasia, and gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) • Small bowel <ul style="list-style-type: none"> • Hookworm (<i>Ancylostoma duodenale</i> and <i>Necator americanus</i>)* • Inflammatory bowel disease* • Duodenal ulcers 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphoma, cancer, and polyps • Angiodysplasia, telangiectasia, and Meckel's diverticulum • Extreme exercise-induced gastrointestinal bleeding • Milk protein allergy (in infants younger than 12 months) • Colon <ul style="list-style-type: none"> • Colon cancer* • Polyps* • Diverticular bleeding* • Angiodysplasia* • Inflammatory bowel disease* • Heyde's syndrome (severe aortic stenosis, acquired type 2 von Willebrand syndrome, angiodysplasia, and iron deficiency anaemia) • Hamartomatous polyps in Peutz-Jeghers syndrome • Anal <ul style="list-style-type: none"> • Haemorrhoids • Entire gastrointestinal tract <ul style="list-style-type: none"> • Hereditary haemorrhagic telangiectasia • Gynaecological bleeding <ul style="list-style-type: none"> • Menstrual (eg, in premenopausal women and girls)* • Exacerbated by bleeding disorders (von Willebrand disease*, carrier for haemophilia A or B, and platelet dysfunction) • Use of an intrauterine device • Fibroids • Uterine or other reproductive tract cancers • Urinary tract bleeding <ul style="list-style-type: none"> • Renal or bladder cancer • Urinary schistosomiasis (<i>Schistosoma haematobium</i>) • Intravascular haemolysis (eg, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) • Intravascular haemolysis (eg, valve haemolysis, march haemoglobinuria, and malaria) • Respiratory bleeding <ul style="list-style-type: none"> • Severe haemoptysis (eg, lung cancer and infection) • Blood donation (especially whole blood donation*) • Excess iatrogenic blood losses (eg, excessive blood collection for diagnostic testing and iron losses during haemodialysis) • Self-inflicted blood loss (Munchausen syndrome) <p>Exercise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multifactorial: reduced dietary iron intake, reduced iron absorption due to inflammation, increased losses in sweat, gastrointestinal bleeding, and haemolysis with haemoglobinuria <p><small>*Common important causes to consider in primary care.</small></p>
--	--

Si distinguono l'anemia da carenza marziale assoluta e da carenza funzionale: il primo caso si realizza quando i depositi di ferro sono insufficienti per soddisfare le necessità dell'organismo; il secondo caso è tipico degli stati infiammatori (es. scompenso cardiaco, malattia cronica del rene, malattie infiammatorie croniche intestinali) in cui l'organismo non riesce a mobilizzare il ferro dai depositi ai fini di garantire l'eritropoiesi.

La carenza marziale assoluta si caratterizza per un deficit dei depositi tissutali di ferro, bassi livelli di ferro circolanti e la soppressione dell'epcidina; nella carenza funzionale i depositi di ferro tissutale sono mantenuti, mentre gli elevati livelli di epcidina non consentono la liberazione nel plasma del ferro contenuto nei depositi cellulari (es. macrofagi). Le due forme di anemia possono coesistere.

In letteratura sono riportate differenti soglie di ferritina per la diagnosi di carenza di ferro: molte linee guida raccomandano l'utilizzo di un valore di ferritina <30 mcg/L, mentre l'OMS stratifica le soglie di ferritina in base all'età e allo stato di salute dell'individuo come riportato in figura 2.

Figura 2. (The urgent need to implement patient blood management. WHO 2021).

	Serum ferritin (µg/L) ^{a,b}			
	Iron deficiency		Risk of iron overload	
	Apparently healthy individuals ^c	Individuals with infection or inflammation	Apparently healthy individuals	Non-healthy individuals
Infants and young children (0–23 months)	<12	<30	—	—
Children under 5 years (24–59 months)	<12	<30	—	—
Children (5 to less than 10 years)	<15	<70	>150 females >200 males	>500 ^d
Adolescents (10 to less than 20 years)	<15	<70	>150 females >200 males	>500
Adults (20–59 years)	<15	<70	>150 females >200 males	>500
Older persons (60+ years)	<15	<70	>150 females >200 males	>500
Pregnant women	<15 (first trimester) ^e	—	—	—

a. From previous WHO recommendations and new evidence.

b. Markers of inflammation should be assessed along with the ferritin concentration, and ferritin as necessary

c. For the purposes of this guideline, an apparently healthy individual is defined as an individual with physical well-being for their age and physiological status, without detectable diseases or infirmities

d. In adult, non-healthy populations, a ferritin concentration exceeding 500 µg/L may indicate risk of iron overload or other disease. This cut-off value indicates the need for further clinical and laboratory evaluation to establish the diagnosis and underlying cause of the ferritin levels

e. There are several physiological changes occurring in pregnancy that may contribute to the variation in thresholds of iron deficiency in pregnancy as defined by serum ferritin, including a physiological rise in acute phase proteins secondary to pregnancy; second trimester plasma volume expansion; and changes in inflammatory measures in the final trimester of pregnancy.

Il trattamento delle anemie siderocarenziali consiste nella supplementazione per via orale o parenterale del ferro che verrà descritta nel dominio successivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; 123: 615–24.
2. Kassebaum NJ. The global burden of anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30: 247–308.
3. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016; 387: 907–16.
4. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204–22.
5. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019; 133: 30–39.
6. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1450: 15–31.
7. Kinyoki D, Osgood-Zimmerman AE, Bhattacharjee NV, Kassebaum NJ, Hay SI. Anemia prevalence in women of reproductive age in low- and middle-income countries between 2000 and 2018. *Nat Med* 2021; 27: 1761–82.
8. WHO 2021 The urgent need to implement patient blood management.
9. Stevens GA, Paciorek CJ, Flores-Urrutia MC, et al. National, regional, and global estimates of anaemia by severity in women and children for 2000–19: a pooled analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 2022; 10: e627–39.
10. WHO/UNICEF. The extension of the 2025 maternal, infant and young child nutrition targets to 2030. June 13, 2019. <https://data.unicef.org/resources/who-unicef-discussion-paper-nutrition-targets/> (accessed Feb 10, 2022).
11. GBD 2021 Anaemia Collaborators. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol* 2023: published online July 31, 2023.

2. DESCRIZIONE DELLA STRATEGIA TERAPEUTICA E DELLE ALTERNATIVE (COMPARATORI)

A cura di

Dott.ssa V. Agostini, Dott. I. Beverina,

Dott.ssa B. Farina

Descrive tutti i dettagli relativi alla strategia terapeutica in esame e delle alternative disponibili.

TERAPIA ORALE

La terapia marziale per via orale è attualmente raccomandata come terapia di prima linea in molti pazienti con carenza di ferro in quanto facilmente accessibile, economica e efficace nel ripristinare i depositi di ferro, se correttamente somministrata ed assunta.

In un'analisi di cinque trial clinici il 72.8% dei pazienti presentava una risposta soddisfacente alla supplementazione per via orale, definita come un incremento dei valori di emoglobina >1g/dL entro due settimane dall'inizio della terapia. La somministrazione dei preparati per via orale richiede 2-3 mesi per una replezione efficace dei depositi di ferro. Tuttavia tale modalità terapeutica, seppur con una rilevante variabilità individuale anche dipendente dalla modalità di assunzione, è gravata da effetti collaterali prevalentemente a carico del tratto gastrointestinale (nausea, diarrea, costipazione) in più del 50% dei pazienti, determinando una non aderenza terapeutica o l'interruzione dell'assunzione del farmaco.

Un ulteriore fattore limitante l'efficacia dei preparati per via orale è l'incremento dei livelli di epcidina nei pazienti con stato infiammatorio che determina un ridotto assorbimento gastrointestinale del farmaco.

Sono disponibili sul mercato numerosi preparati per via orale con differenti concentrazioni di ferro elementare. Una revisione sistematica di studi randomizzati controllati dimostra che i preparati a base di sali di ferro hanno una più elevata incidenza di disturbi gastrointestinali mentre, negli studi presenti in letteratura, le formulazioni a rilascio lento, sebbene si caratterizzano per una riduzione di tali disturbi, non hanno evidenza di efficacia.

Storicamente la dose consigliata è stata di 100-200 mg/die di ferro elementare suddiviso in 2/3 dosi, ma recentemente è stato dimostrato come la somministrazione di dosi intermedie e a giorni alterni, nei casi di siderocarenza e di anemia siderocarenziale lieve, sia efficace con ridotti effetti collaterali. Dosaggi più elevati sono da riservarsi alle carenze severe.

Nella tabella 1 sono riportati alcuni esempi di Sali di ferro con il relativo contenuto e i mg di ferro elementare corrispondenti.

Tabella 1. Preparati a base di ferro.

SALE	Mg ferro elementare
Ferro solfato	105
Ferro solfato + complesso polimerico	80
Fe gluconato	80 37.5 80
Ferro glicina-solfato	100
Ferro gluconato	125

TERAPIA PARENTERALE

La somministrazione di ferro per via parenterale è riservata ai pazienti intolleranti alla terapia orale, a coloro che presentano un'anemia moderata o severa, nell'insufficienza renale cronica, nello scompenso cardiaco e nelle patologie in cui è compromesso l'assorbimento del preparato per via orale (es. malattie infiammatorie croniche intestinali). Di seguito (tabella 2) sono riportati i medicinali per uso ev a base di ferro disponibili in Italia; tali farmaci presentano indicazioni terapeutiche sovrapponibili, ma differenti caratteristiche farmacocinetiche e un diverso contenuto in ferro che consente la prescrizione di diversi schemi posologici.

Il vantaggio della somministrazione per via parenterale è rappresentato dalla possibilità di impiego di preparati ad elevato dosaggio con ridotto numero di infusioni e che si dimostrano efficaci nell'arco di 8 settimane con un incremento dei livelli di emoglobina di 2-3 g/L.

Tabella 2. Preparati per uso ev a base di ferro- Confronto esemplificativo tra posologie, come da scheda tecnica dei farmaci.

Principio attivo	Farmaco	Posologia (per una persona di 70 Kg con Hb<10 g/L)
Ferrogluconato sodico	Ferlixit 1 fl 5 mL; 62,5 mg	Dose massima al giorno: 125 mg (2fl). Totale 12 sedute
Carbossimaltosio ferrico	Ferinject 1 flac 10 mL; 50mg/mL Ferinject 5 flac 2mL; 50 mg/mL	Dose singola massima 1000 mg (2 flac da 10 mL) Dose massima cumulativa a settimana: 1.000 mg (totale 2 sedute)
Derisomaltosio ferrico	Monoferric: 1 fl 500mg/ 5 mL 1 fl 1000mg/10 mL	Dose massima a settimana: 20 mg/kg Dose massima per iniezione: 500 mg

BIBLIOGRAFIA

1. Lim W, Afif W, Knowles S, Lim G, Lin Y, Mothersill C, Nistor I, Rehman F, Song C, Xenodemetropoulos T. Canadian expert consensus: management of hypersensitivity reactions to intravenous iron in adults. *Vox Sang* 2019; 114: 363–373.
2. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1585–1594.
3. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017; 92: 1068–78.
4. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron supplementation, response in iron deficiency anemia: analysis of five trials. *Am J Med* 2017; 130: 991.e1–991.e8.
5. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts- Moespot AJ, Swinkels DW et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2017; 4: e524–33.
6. Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: history, efficacy, and toxicology. *Hemodial Int* 2017; 1: S83–S92.
7. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the perioperative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017; 72:233–247.
8. Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N., Holzgreve W., Breyman C., Goffinet F., Nizard J., Christory F, Samama CM, Hardy JF. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfusion Medicine*, 2018, 28, 22–39.
9. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures.
10. Ko CW, Siddique SM, Patel A, Harris A, Sultan S, Altayar O et al. AGA clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology* 2020; 159: 1085–94.
11. Pasricha S-R, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet* 2021; 397: 233–48.
12. Gamad N, Saha PK, Sharma P, Suri V, Chakrabarti A, Saha L. A randomized controlled trial comparing the efficacy, tolerability, and cost of oral iron preparations in iron-deficiency anemia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2021;47: 3828–41.
13. Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RPH et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut* 2021; 70: 2030–51.
14. Recommendations From the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS). *Annals of Surgery* 2023 vol.277 (4): 581-590
15. Lucas S, Garg M. Intravenous iron: an update. *Internal Medicine Journal*; 2023: 1–9.

3. UTILIZZO CORRENTE STRATEGIA TERAPEUTICA

A cura di

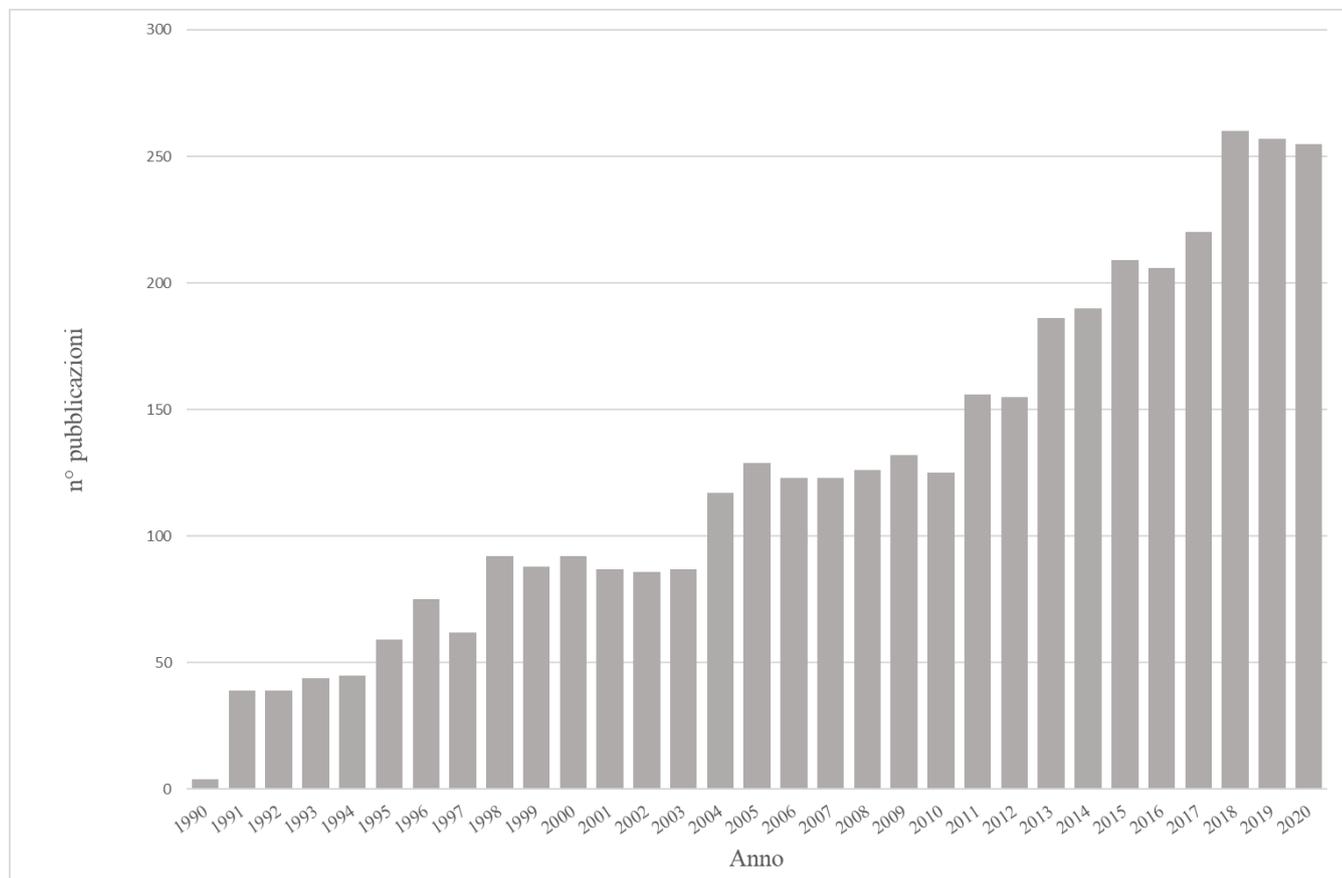
*Dott. I. Beverina, Dott.ssa V. Agostini, Dott.ssa A. Caminati,
Dott.ssa E. Veropalumbo, Dott.ssa B. Farina*

Riporta le stime di utilizzo e diffusione della strategia terapeutica in esame attraverso l'analisi della letteratura, banche dati nazionali o di specifiche survey.

L'utilizzo dei composti a base di ferro per uso parenterale di seconda e terza generazione è ormai internazionalmente diffuso in considerazione del favorevole profilo di sicurezza e delle estese dimostrazioni di efficacia in svariati contesti clinici.

I risultati della ricerca effettuata in Pubmed con la seguente stringa di ricerca: "Iron AND intravenous AND therapy", mettono in evidenza, al netto dell'eterogeneità degli studi pubblicati, un aumento considerevole della letteratura sull'argomento (figura 1).

Figura 1



Inizialmente confinata a limitati e specifici ambiti, in particolare nel trattamento dell'anemia del paziente dializzato ad essenziale supporto della terapia con eritropoietina, negli ultimi decenni la terapia marziale infusione si è estesa a svariati altri nuovi scenari clinici: dal trattamento dell'anemia pre- e post-operatoria, sulla spinta dell'implementazione di programmi di Patient Blood Management, all'anemia da perdita ginecologica o gastroenterica, alle sindromi da malassorbimento solo per citare i più classici utilizzi.

Gli studi degli ultimi anni ne hanno dimostrato l'efficacia anche in situazioni meno scontate o quantomeno poco indagate, quali ad esempio rispettivamente lo scompenso cardiaco e la "restless leg syndrome" e l'anemia del politrauma. Si è inoltre assistito all'estensione anche in ambito pediatrico e nella medicina d'urgenza.

Per quanto riguarda strettamente la stima di utilizzo effettuata dall'analisi della letteratura, di banche dati nazionali o di specifiche survey, utilizzando in Medline varie stringhe di ricerca e analizzando la letteratura "grigia", sono stati individuate 5 voci bibliografiche ritenute pertinenti.

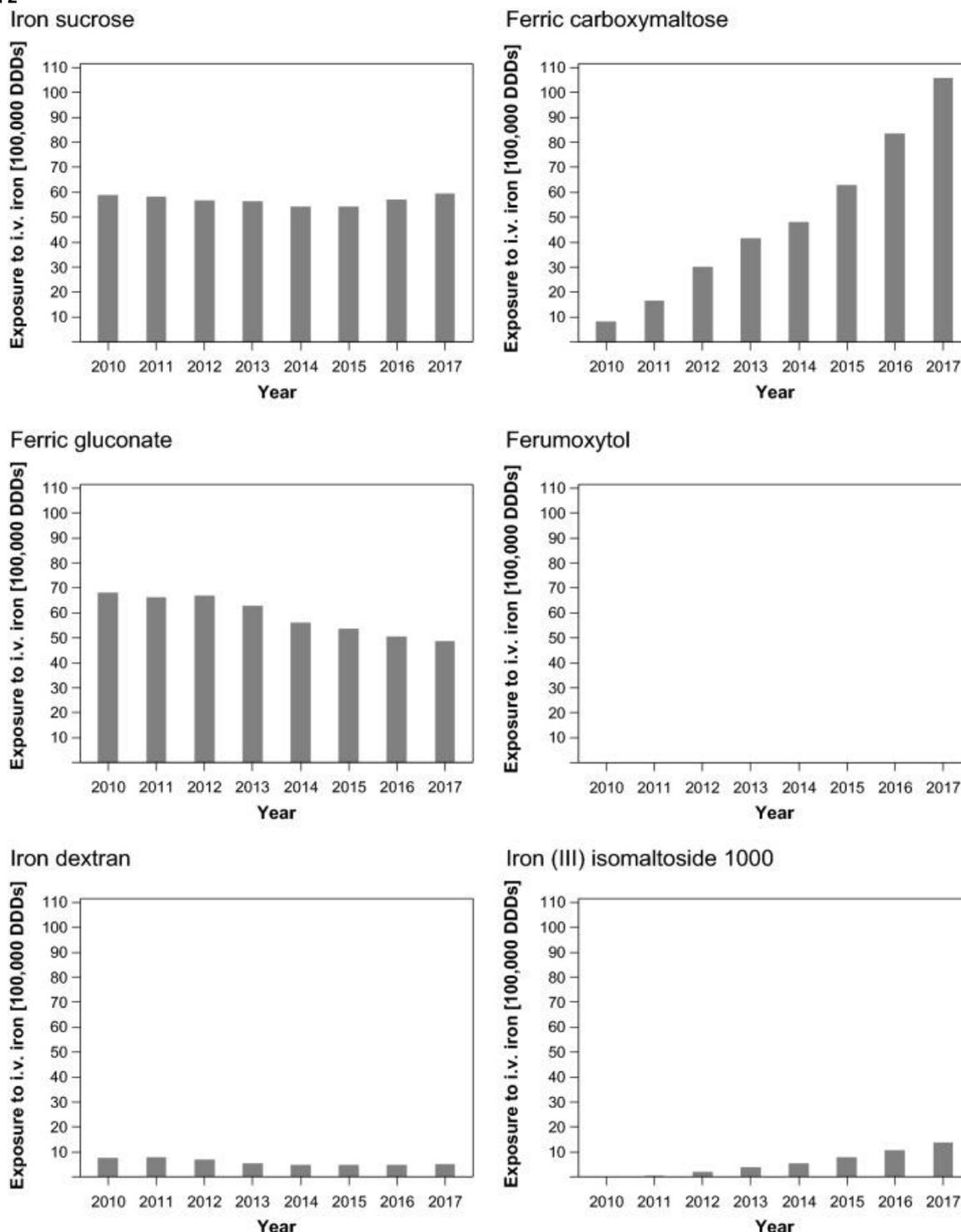
1. Nathell L, Gohlke A, Wohlfeil S. Reported Severe Hypersensitivity Reactions after Intravenous Iron Administration in the European Economic Area (EEA) Before and After Implementation of Risk Minimization Measures. *Drug Saf.* 2020, 43, 35–43.

La finalità dello studio era quella di valutare il numero di reazioni avverse severe ai preparati a base di ferro a somministrazione parenterale successivamente all'applicazione delle misure di minimizzazione del rischio poste in atto dall'EMA nel 2013 attraverso il documento "Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products" (EMA/H/A-31/1322).

La stima dei consumi è stata effettuata attraverso la consultazione dei dati di vendita presenti sulla piattaforma IQVIA MIDAS.

Dai grafici sottostanti si può osservare un evidente trend crescente nell'utilizzo del ferro carbossimaltoso, a cui corrisponde una deflessione del consumo di ferro gluconato. Anche per ciò che riguarda il ferro derisomaltoside, disponibile in Italia da circa due anni, il trend è in salita pur con quantitativi molto più limitati rispetto ai due preparati precedenti.

Figura 2



2. *Smith-Wade S, Kidson-Gerbe G, Shand A, Grzeskowiak L, Henry A. The Use of Intravenous Iron in Pregnancy: For Whom and When? A Survey of Australian and New Zealand Obstetricians. BMC Pregnancy Childbirth 2020, 20, 665, doi: 10.1186/s12884-020-03363-3.*

Obiettivi dello studio:

- Comprendere il pattern di utilizzo del trattamento della carenza marziale in gravidanza e nel post-partum da parte del Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians
- Raccogliere le opinioni degli stessi rispetto allo sviluppo di un trial sul trattamento di prima linea con ferro endovena dell'anemia sideropenica nella paziente gravida.

Su 484 risposte, l'utilizzo in gravidanza e nel post-partum è applicato rispettivamente nel 96% e nell'85%. Nel 98% la somministrazione parenterale avviene in caso di IDA, nel 53% in caso di ID.

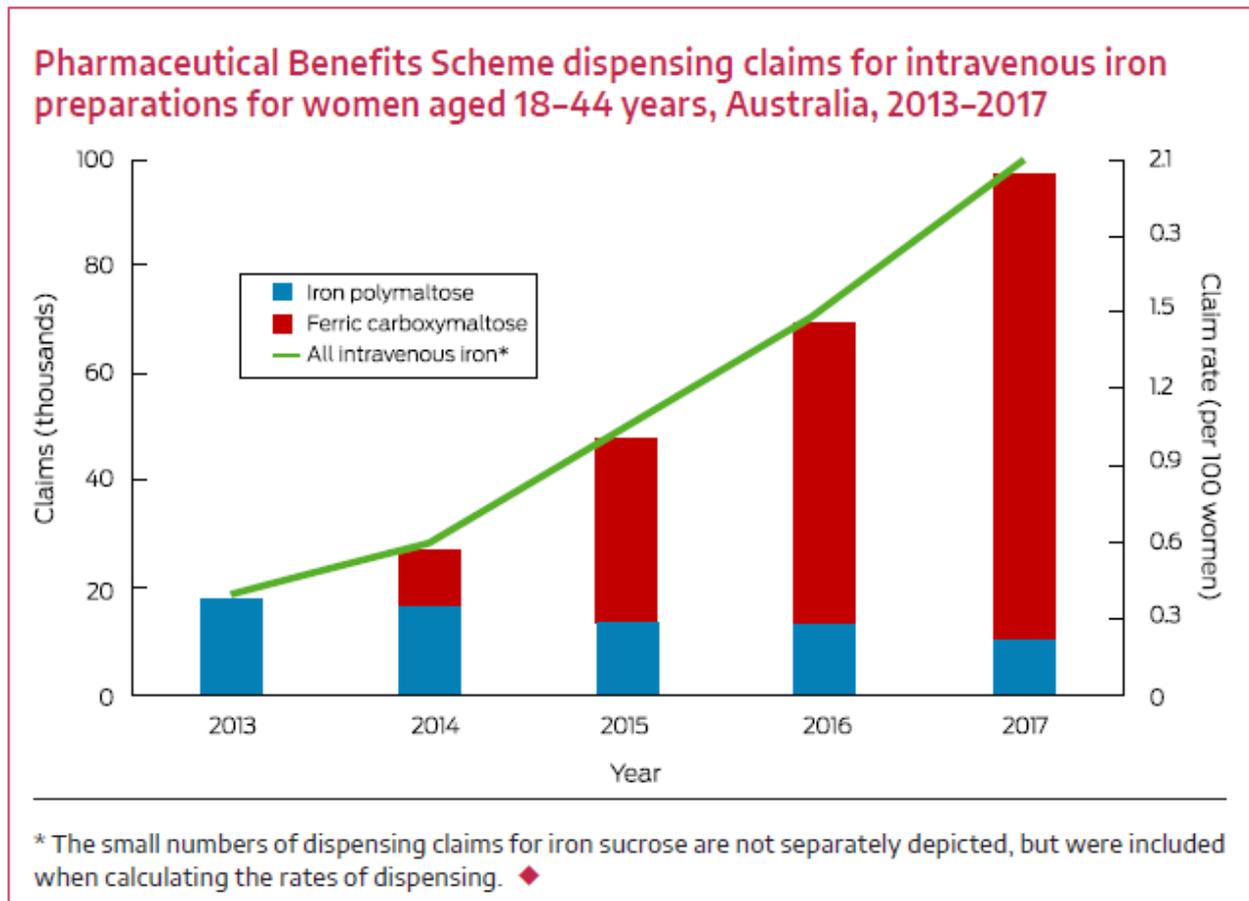
3. *Shand A.W, Bell, J.; Henry A, Grzeskowiak L.E, Kidson-Gerber G, Pearson S, Nassar N. Rapid Increase in Intravenous Iron Therapy for Women of Reproductive Age in Australia. Med. J. Aust. 2020, 213, 85–86, doi:10.5694/mja2.50618.*

Lo studio ha indagato l'utilizzo del ferro endovena nelle donne in età fertile (18-44 anni) analizzando i dati di dispensazione su un campione di donne australiane secondo i dati del "Pharmaceutical Benefits Scheme" nel periodo 2013 – 2017.

Il Pharmaceutical Benefits Scheme è un programma del governo australiano che sovvenziona farmaci su prescrizione per cittadini australiani e residenti permanenti, nonché per visitatori internazionali coperti da un accordo di assistenza sanitaria reciproca.

Si è osservato un netto incremento delle richieste di dispensazione del farmaco, che sono passate da 17.920 del 2013 a 97.040 del 2017.

Figura 3



Come nel primo studio citato, anche in questo caso la stima di utilizzo si basa sul dato indiretto delle dosi dispensate.

4. *Sinclair R.C.F., Nadaraja S, Kennedy N.A., Wakatsuki M, Bhandari S. Real-World Experience of Intravenous Ferric Derisomaltose Evaluated through Safety and Efficacy Reporting in the UK. Sci. Rep. 2022, 12, 18859, doi: 10.1038/s41598-022-23581-3.*

L'obiettivo primario dello studio era quello di raccogliere dati di sicurezza ed efficacia del ferro derisomaltosio utilizzato nel Regno Unito. Sono stati selezionate solo le Strutture sanitarie che hanno acquistato più di 150 grammi di prodotto e/o delle quali risultassero pubblicazioni riguardanti l'utilizzo del ferro derisomaltosio. In totale erano eleggibili 134 Strutture, fra le quali hanno aderito 19 per un totale di 7354 pazienti.

Dall'articolo, pur su un numero limitato di casi, è possibile evincere i pattern di utilizzo come da tabelle successive.

Nelle donne, come del resto immaginabile, la terapia viene utilizzata soprattutto nella fascia di età 18 – 49 anni, negli uomini in quella 70 – 79.

Le specialità a maggiore consumo sono, nell'ordine, quelle chirurgiche, la nefrologia e la gastroenterologia. Solo in piccola percentuale (682/6899 – 9.8%) i pazienti vengono trattati per la sola siderocarenza senza che manifestino anemia. Quasi la metà dei pazienti (3570/5916 – 60.3%) presentava una emoglobina inferiore a 10 g/dL

Per ciò che riguarda i livelli di ferritina, è risultato che un terzo circa dei pazienti è stato trattato con livelli superiori a 30 ng/mL, facendo ipotizzare l'associazione dell'anemia ferrocarenziale ad una da malattia infiammatoria cronica.

Figura 4

	All intravenous iron patients (N = 7354)	Female (N = 4500)	Male (N = 2502)
Age, years	(n = 7118)	(n = 4326)	(n = 2440)
Mean (SD)	60.6 (20.5)	57.4 (20.6)	69.8 (15.6)
Age group, n (%)	(n = 7118)	(n = 4326)	(n = 2440)
18–49 years	2343 (31.9)	1742 (38.7)	301 (12.0)
50–69 years	1669 (22.7)	1015 (22.6)	642 (25.7)
70–79 years	1556 (21.2)	771 (17.1)	767 (30.7)
≥ 80 years	1550 (21.1)	798 (17.7)	730 (29.2)
Weight, kg	(n = 3160)	(n = 1560)	(n = 1263)
Mean (SD)	76.9 (19.6)	72.8 (19.3)	83.5 (18.6)
	All intravenous iron patients (N = 7354)	Female (N = 4500)	Male (N = 2502)
Hospital specialty, n (%)			
Cardiology	93 (1.3)	40 (0.9)	53 (2.1)
Gastroenterology	990 (13.5)	611 (13.6)	376 (15.0)
Gynaecology	174 (2.4)	174 (3.9)	0 (0.0)
Haematology	480 (6.5)	369 (8.2)	111 (4.4)
Nephrology	1393 (18.9)	635 (14.1)	757 (30.3)
Obstetrics	814 (11.1)	517 (11.5)	0 (0.0)
Oncology	26 (0.4)	11 (0.2)	15 (0.6)
Other medicine ^a	850 (11.6)	683 (15.2)	167 (6.7)
Surgery ^b	2534 (34.5)	1460 (32.4)	1023 (40.9)

	All intravenous iron patients (N = 7354)	Female (N = 4500)	Male (N = 2502)
Anaemia status, n (%)^c	(n = 6899)	(n = 4289)	(n = 2313)
Anaemic patients	6217 (84.5)	3730 (82.9)	2217 (88.6)
Non-anaemic patients	682 (9.3)	559 (12.4)	96 (3.8)

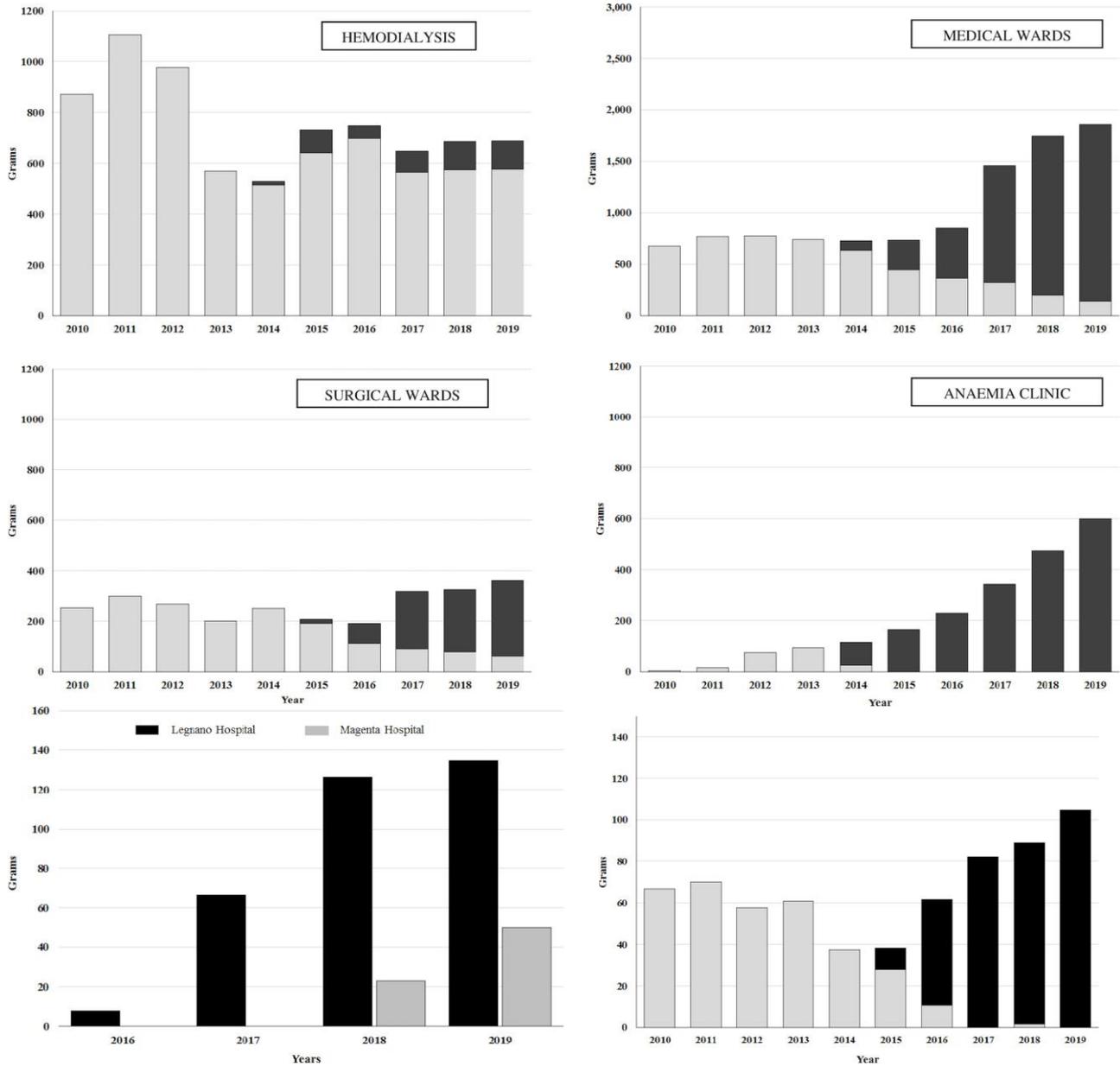
Figura 5

	All intravenous iron patients (N = 7354)	Female (N = 4500)	Male (N = 2502)
Haemoglobin (g/L)	(n = 6954)	(n = 4289)	(n = 2313)
Mean (SD)	99.6 (17.6)	98.6 (17.9)	102.4 (17.3)
Haemoglobin level, n (%)	(n = 6954)	(n = 4289)	(n = 2313)
> 130 g/L	192 (2.6)	105 (2.3)	86 (3.4)
> 120 to ≤ 130 g/L	616 (8.4)	374 (8.3)	241 (9.6)
> 110 to ≤ 120 g/L	1144 (15.6)	702 (15.6)	431 (17.2)
> 100 to ≤ 110 g/L	1432 (19.5)	825 (18.3)	519 (20.7)
> 90 to ≤ 100 g/L	1439 (19.6)	848 (18.8)	457 (18.3)
> 80 to ≤ 90 g/L	1118 (15.2)	716 (15.9)	331 (13.2)
≤ 80 g/L	1013 (13.8)	719 (16.0)	248 (9.9)
	All intravenous iron patients (N = 7354)	Female (N = 4500)	Male (N = 2502)
Ferritin (µg/L)	(n = 5916)	(n = 3665)	(n = 1970)
Mean (SD)	62.8 (149.6)	50.3 (123.8)	92.3 (192.5)
Ferritin level, n (%)	(n = 5916)	(n = 3665)	(n = 1970)
< 30 µg/L	3785 (51.5)	2560 (56.9)	967 (38.6)
≥ 30 to ≤ 100 µg/L	1190 (16.2)	667 (14.8)	509 (20.3)
> 100 µg/L	941 (12.8)	438 (9.7)	494 (19.7)

5. *Beverina I, Aloni A, Gatti F, Varalli L, Brando B. Attitude Changes in Prescribing Intravenous Iron Supplementation in Different Settings at a Hospital Consortium in Italy. Transfus. Apher. Sci. 2021, 103139, doi: 10.1016/j.transci.2021.103139.*

L'obiettivo dello studio era quello di testimoniare il passaggio da ferro gluconato (2^a generazione) a ferro carbossimaltoso (3^a generazione), avvenuto nell'arco di un decennio presso un consorzio ospedaliero italiano. Dai successivi grafici si può osservare che, con esclusione della Dialisi (la quantità di ferro carbossimaltoso infuso durante trattamento dialitico non può essere superiore a 200 mg e la scelta del preparato era dettata dai costi), per le specialità mediche, chirurgiche, di ostetricia ginecologia lo shift sia stato praticamente completo. Nell'Ambulatorio trasfusionale a partire dal 2015 il ferro gluconato è stato sostituito del tutto con il ferro carbossimaltoso. Caso a parte è costituito dal Pronto Soccorso, all'interno del quale l'utilizzo del ferro carbossimaltoso è stato concomitante con lo sviluppo di un protocollo specifico per il trattamento dell'anemia sideropenica.

Figura 6.



Questo studio, pur limitato ad un unico consorzio ospedaliero italiano, conferma i dati presentati da Nathell at Al., che evidenziano la netta tendenza al passaggio verso composti che consentono la somministrazione di ferro a dosaggi elevati, ideali per il trattamento dell'anemia sideropenica cronica in un setting extraospedaliero.

4. ANALISI DELL'EFFICACIA CLINICA

A cura di

*Dott.ssa E. Veropalumbo, Dott.ssa S. Vaglio, Dott.ssa V. Agostini,
Dott.ssa F. Masiello, Dott. I. Beverina*

Analisi delle evidenze di efficacia clinica disponibili sulla strategia terapeutica in esame e delle alternative terapeutiche disponibili.

INTRODUZIONE

L'indicazione terapeutica per l'utilizzo di medicinali contenenti ferro a somministrazione per via parenterale è ben definita per il trattamento di anemie ferro-prive quando la somministrazione per via orale non risulti efficace, in particolare nei pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale, prima e dopo interventi chirurgici, o in caso di disturbi dell'assorbimento che interessano l'intestino.

MATERIALI E METODI

Dalla strategia principale di ricerca della letteratura su MEDLINE è stata ricavata una ricerca specifica per la efficacy iron intravenous supplementation. Poiché l'obiettivo era la valutazione della efficacia clinica della terapia infusione di farmaci contenenti ferro con relative strategie terapeutiche ed alternative ad essa, la ricerca iniziale è stata perfezionata utilizzando le seguenti parole chiave: iron intravenous supplementation management.

CRITERI DI SELEZIONE

Gli articoli ammissibili dovevano riferire sugli esiti di efficacia terapeutica, su possibili strategie terapeutiche ed eventuali alternative.

Sono stati definiti i seguenti criteri di esclusione e gli articoli non eleggibili sono stati esclusi dall'analisi:

- Lingua: articoli in lingue diverse dall'inglese,
- Rilevanza: articoli incentrati su studi in vitro o case report.

RISULTATI

Il processo di selezione degli articoli scientifici è illustrato nella Figura 1.

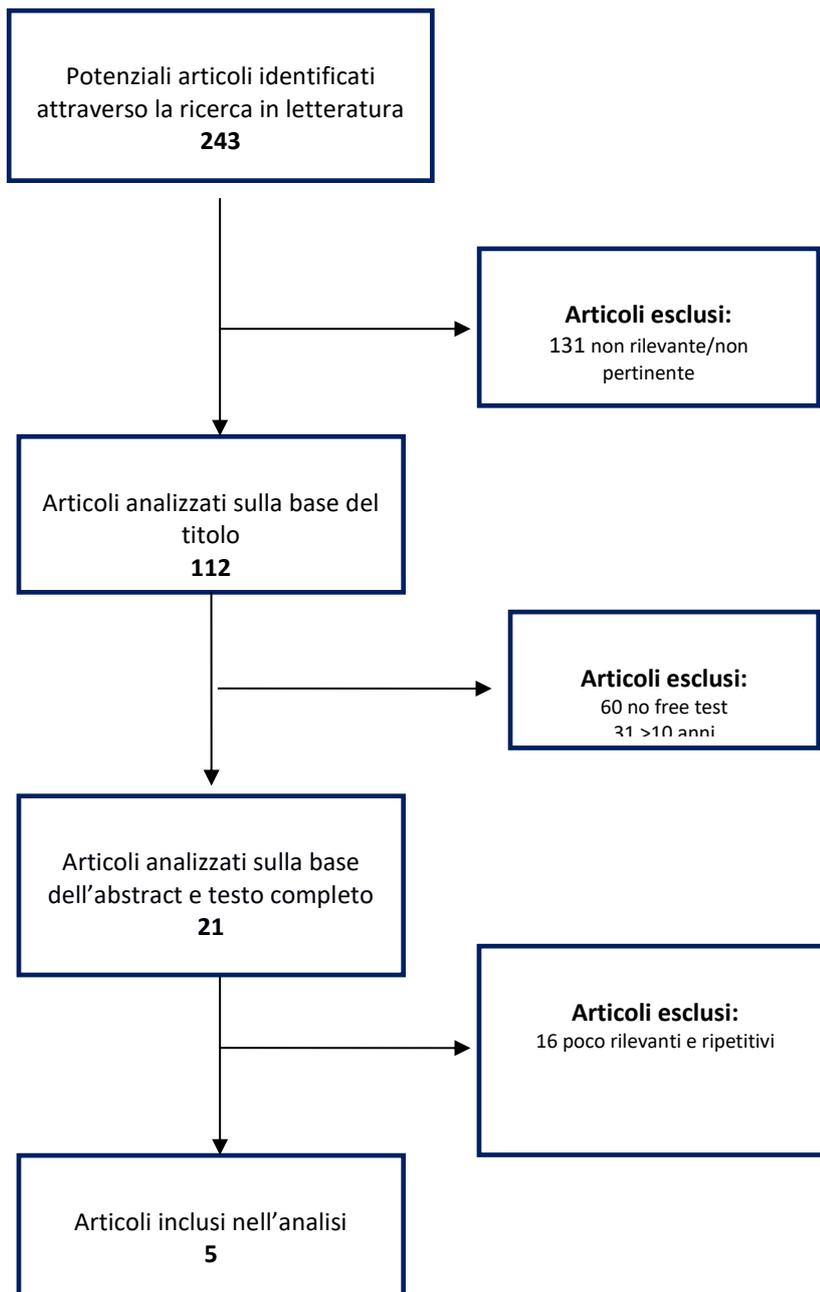
La ricerca della letteratura ha rivelato 243 citazioni potenzialmente rilevanti per il presente dominio.

La selezione è stata ricondotta a 112 studi di meta-analysis, review e systematic review, di cui solo 51 in full free text. Restringendo l'ambito di ricerca agli ultimi 10 anni si evidenziano 21 pubblicazioni.

Complessivamente, sono stati analizzati 5 articoli sulla base dei contenuti più aggiornati su efficacia clinica del ferro e delle strategie terapeutiche.

L'indagine su terapie alternative al trattamento con ferro riporta all'uso della trasfusione di sangue, a studi su PBM, utilizzo di agenti stimolanti eritropoiesi, che fanno perdere di vista l'obiettivo primario del dominio.

Figura 1. Selezione degli articoli per il dominio "Analisi della efficacia".



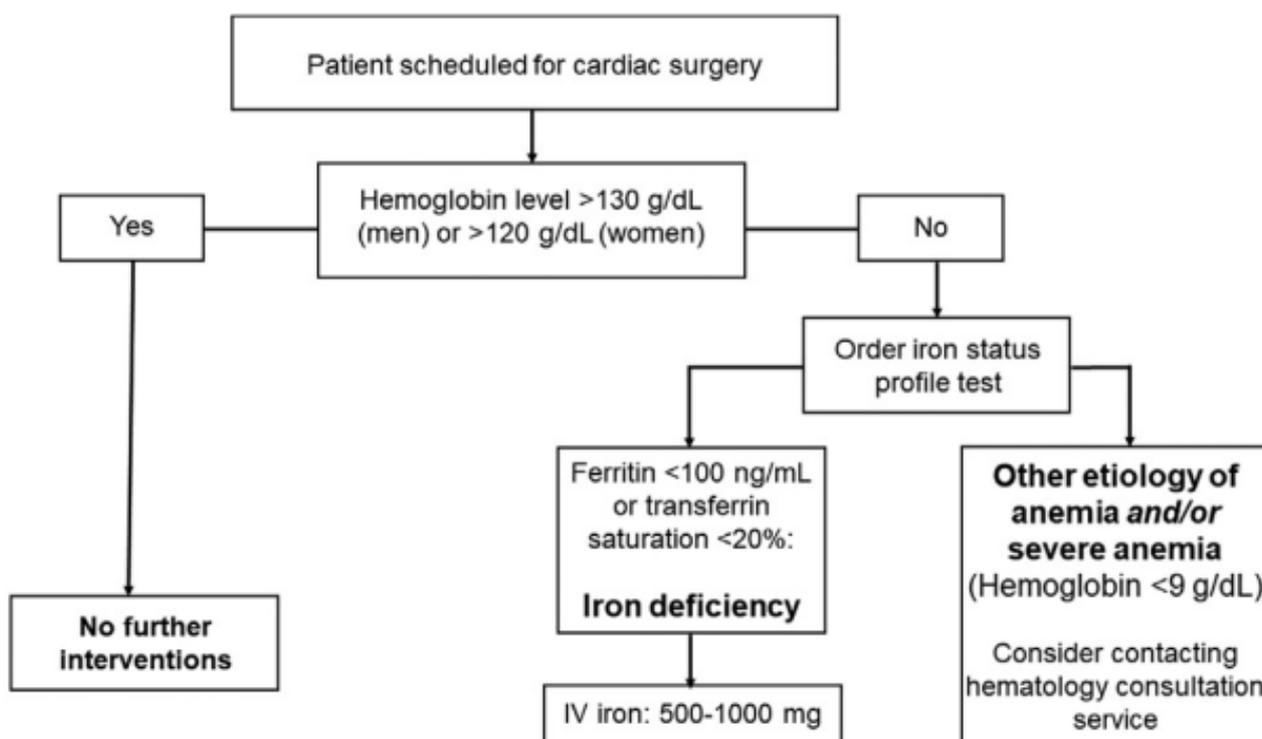
La ricerca della letteratura secondaria, che ha incluso la letteratura grigia, i rapporti di emovigilanza e gli studi derivati dai riferimenti degli studi inclusi, ha prodotto un totale di 5 articoli/rapporti.

1. Kloeser R, Buser A, Bolliger D.J. Treatment Strategies in Anemic Patients Before Cardiac Surgery. *Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023 Feb;37(2):266-275.

In questa review, gli autori si concentrano sullo screening di laboratorio dell'anemia prima dell'intervento chirurgico e sulle prove e sui limiti delle diverse strategie di trattamento nei pazienti anemici in attesa di cardiocirurgia. La ricerca ha identificato 720 pubblicazioni. Gli autori hanno escluso pubblicazioni scritte in lingue diverse dall'inglese e studi di cardiocirurgia pediatrica e si sono concentrati su studi clinici, meta-analisi, studi randomizzati controllati (RCT) e revisioni sistematiche e non sistematiche pubblicate dopo il 2012. Gli autori hanno identificato 65 pubblicazioni che studiano il potenziale impatto dell'anemia preoperatoria sugli esiti postoperatori e sugli interventi per migliorare la massa eritrocitaria nei pazienti prima della cardiocirurgia.

Gli autori riportano la seguente strategia di intervento su anemia preoperatoria:

Figura 2. Modified algorithm from the Pre-Anesthesia Clinic at the University Hospital Basel. The authors' algorithm primarily aims to identify patients with iron-deficiency anemia and patients with severe anemia. Intravenous iron therapy can be directly performed after rapid laboratory testing in the preoperative anesthesia clinic. IV, intravenous.



Tuttavia gli autori spingono la loro ricerca per valutare la migliore efficacia di una terapia combinata con agenti stimolante l'eritropoiesi e ferro parenterale.

Concludono che la terapia combinata potrebbe ridurre efficacemente la necessità di trasfusioni di globuli rossi, anche se applicata poco prima dell'intervento cardiaco. L'effetto terapeutico su morbilità e mortalità rimane poco chiaro. Tuttavia, la tempestiva valutazione preoperatoria dell'anemia e la determinazione dell'assetto marziale, che alla fine porta a una terapia mirata, dovrebbe diventare uno standard di cura.

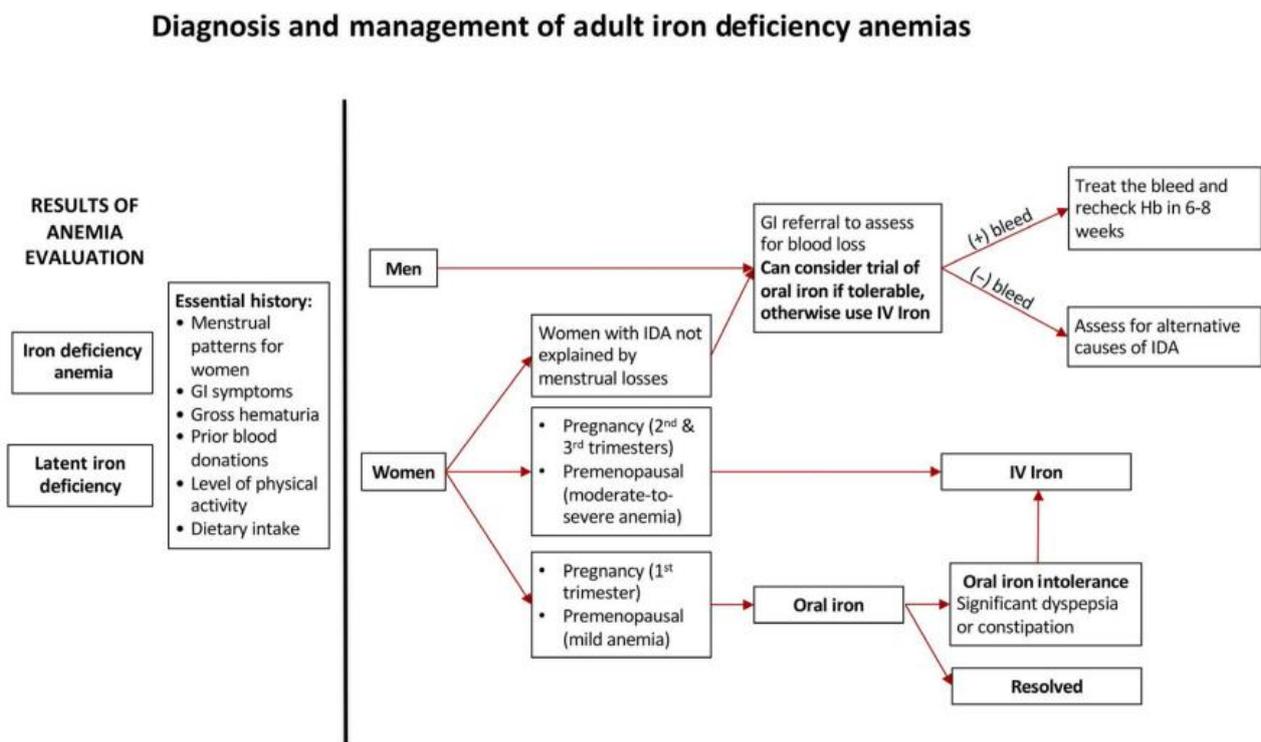
2. *Rognoni C, Venturini S, Meregaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. Clin Drug Investig. 2016 Mar;36(3):177-94. doi: 10.1007/s40261-015-0361-z*

Questo studio è una revisione sistematica e meta-analisi di studi randomizzati controllati con l'obiettivo di verificare l'efficacia e la sicurezza del carbosimaltoso ferrico di nuova introduzione nel 2016 rispetto ad altre formulazioni sia orali sia intramuscolari e intravenose. Le conclusioni di questo studio sottolineano l'efficacia dei composti contenenti ferro somministrati per via endovenosa rispetto ad altre formulazioni in termini di efficacia e sicurezza, rappresentando il ruolo del carbosimaltoso ferrico anche in termini di tempistica sull'efficacia terapeutica.

3. *Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. Eur J Haematol. 2020 Mar;104(3):153-161.*

Questa review offre una panoramica sulla gestione clinica dei pazienti con anemia ferro-carenziale. Nel dettaglio descrive l'eziologia dell'anemia da carenza di ferro con indicazioni alla diagnosi e alla gestione del trattamento della stessa

Figura 3. Diagnosis and Management of adult iron deficiency anemias. Recommended algorithm for the workup and treatment of iron deficiency in patients of assorted risk categories.
GI, gastrointestinal; Hb hemoglobin; IDA, iron deficiency anemia; IV, intravenous.



Conclusioni: esistono molte cause distinte di anemia microcitica, con l'IDA che è la più comune e curabile. I pazienti devono essere valutati in modo appropriato per identificare la causa della loro anemia al fine di determinare le migliori opzioni terapeutiche. La gestione clinica comporta la correzione della causa alla base della carenza di ferro assoluta o funzionale, quando possibile, e la reintegrazione del ferro attraverso la terapia orale o parenterale. Il panorama del trattamento IDA si sta attivamente spostando a favore delle terapie parenterali in quanto forniscono un rapido ripristino del ferro con minori effetti avversi rispetto alle terapie orali. Si stanno accumulando prove che suggeriscono importanti ruoli fisiologici per il ferro oltre al

suo fabbisogno per l'ematopoiesi, come dimostrato dagli effetti positivi della replezione del ferro per il trattamento di alcune forme di affaticamento, mal di montagna acuto, sindrome delle gambe senza riposo.

4. *Elhenawy AM, Meyer SR, Bagshaw SM, MacArthur RG, Carroll LJ. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2021 Gen 23; 10(1):36.*

Questa metanalisi mira a fornire informazioni nuove e clinicamente utili sull'efficacia della somministrazione del ferro endovenoso preoperatorio.

Sono stati utilizzati database di revisioni MEDLINE, EMBASE, EBM; registro degli studi controllati da Cochrane; Scopus; registri di valutazione delle tecnologie sanitarie e sperimentazioni cliniche; Web Of Science; ProQuest dissertazioni e tesi; Clinicaltrials.gov e Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S).

La ricerca ha trovato 3195 citazioni e dieci RCT (1039 partecipanti) che soddisfacevano i criteri di inclusione (figura 6). L'integrazione di ferro parenterale preoperatoria riduce significativamente il ricorso alla trasfusione di sangue allogenico (ABT-allogeneic blood transfusion) del 16% (rapporto di rischio (RR): 0.84, intervallo di confidenza al 95% [CI]: 0.71, 0.99, $p = 0.04$). Inoltre, prima dell'intervento, i livelli di emoglobina sono aumentati dopo aver ricevuto ferro parenterale (differenza media [MD] tra i gruppi di studio: 7.15 g/L, IC 95%: 2.26, 12.04 g/L, $p = 0.004$) e al follow-up > 4 settimane dopo l'intervento (MD: 6.46 g/L, IC 95%: 3.10, 9.81, $p = 0.0002$). L'iniezione di ferro non è stata associata ad una maggiore incidenza di effetti avversi non gravi o gravi tra i gruppi (RR: 1.13, 95% CI: 0.78, 1.65, $p = 0.52$) e (RR: 0.96, 95% CI: 0.44, 2.10, $p = 0.92$) rispettivamente.

Le conclusioni hanno mostrato con moderata certezza, a causa dell'elevato rischio di bias di alcuni studi (figura 7), che l'integrazione di ferro per via endovenosa sia associata ad una significativa riduzione del tasso di trasfusione di sangue e che sono necessari ulteriori studi basati su solida metodologia che indagano su sicurezza, qualità della vita ed efficacia in termini di costi-benefici.

Figura 6. Summary characteristics of included studies.

Study and the publication year	Country	Surgery type	Mean age (SD): intravenous iron/control or oral iron	Patients' #: intravenous iron/control or oral iron	Anemic patients were recruited	Comparator	Intravenous iron dosage regimen	Last follow-up time
Bernabeu-Wittel et al., 2016	Spain	Hip fracture surgery	84.6 ± 6.2/82.3 ± 6.9	103/100	Yes	Placebo	1000 mg of IV Ferric carboxymaltose (two 500 mg vials diluted in a bottle of 250 mL of saline after randomization and always previously to surgery.	60 days post-hospital discharge
Edwards et al. 2009	UK	Colorectal cancer resection	67/70 (median)	34/26	Some patients were anemic	Placebo	300 mg iron sucrose in 2 infusions separated at least 24 h apart, 14 days pre-surgery.	Hospital discharge
Froessler et al. 2016	Australia	Major abdominal surgery	64 ± 15/68 ± 15	40/32	Yes	Usual care	Ferric carboxymaltose, 15 mg/kg with maximum dose of 1000 mg between 4 and 21 days before surgery. Post-surgery, within 2 days of surgery, participants received 0.5 mg of ferric carboxymaltose per recorded 1 mL of blood loss, if blood loss was > 100 mL.	4 weeks post-surgery.
Garrido-Martín et al. 2012	Spain	Cardiac surgery	65 ± 11/65 ± 12	54/52	No	Placebo	Three doses of iron sucrose 100 mg/24 h during pre- and postoperative hospitalization.	1 month post-discharge
Johansson et al. 2015	Denmark	Cardiac surgery	65 ± 8/65 ± 11	30/30	No	Placebo	A single-dose infusion of 1000 mg with a maximum single dose of 20 mg/kg. The injection was a day before surgery or same day.	4 weeks after surgery
Keeler et al. 2017	UK	Colorectal cancer resection	Median (IQR) 73.8 (67.4–78.6)/74.7 (67.9–80.8)	55/61	Yes	Oral iron	Ferric carboxymaltose with a maximum dose of 1000 mg per week and a maximum of 2000 mg during the trial. The first dose of injection was at least 2 weeks pre-surgery.	2–3 months post-hospital discharge
Kim et al. 2009	South Korea	Gynecologic surgery for menorrhagia	42.0 ± 7.4/42.3 ± 8.0	30/26	Yes	Oral iron	A 200-mg dose of intravenous iron sucrose three times a week starting 3 weeks prior surgery until target hemoglobin of 10 g/dL was achieved. The treatment started 3 weeks pre-surgery.	Hospital discharge
Serrano-Trenas et al. 2011	Spain	Hip fracture surgery in elderly patients	83.46 ± 7.1/82.53 ± 6.4	99/97	Some patients were anemic	Standard protocolized treatment	Iron sucrose 200 mg at 48-hour intervals for 3 doses, starting on the day of admission; the first dose was given pre-surgery. The following doses were	7 days post-surgery

Study and the publication year	Country	Surgery type	Mean age (SD): intravenous iron/control or oral iron	Patients' #: intravenous iron/control or oral iron	Anemic patients were recruited	Comparator	Intravenous iron dosage regimen	Last follow-up time
							administered before or after surgery, depending on the time of surgery.	
Shah et al. 2016	India	Gynecologic surgery for menorrhagia	Most of ages are between 40 and 49 years	55/55	Yes	Oral iron	A 100-mg dose of iron sucrose in 100 ml (2 ampoules) by slow IV infusion. Starting 4-weeks pre-surgery, the dose was repeated on alternate day basis until target hemoglobin of 10 g/dL was achieved.	Hospital discharge
Weisbach et al. 1999	Germany	Orthopedic or cardio-vascular surgery	64.4 ± 14.7/64.1 ± 9.5	30/30	No	Usual care	A 200-mg dose of iron sucrose, given after each donation and at the enrolment before the first donation.	Hospital discharge

Figura 7

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bernabeu-Wittel 2016	+	?	+	+	+	+	+
Edwards 2009	+	+	+	+	+	+	+
Froessler 2016	+	+	?	+	+	+	?
Garrido-Martín 2012	+	+	+	+	+	+	+
Johansson 2015	+	+	+	+	+	+	-
Keeler 2017	+	+	+	+	+	+	+
Kim 2009	+	+	+	+	-	-	+
Serrano-Trenas 2011	+	+	+	+	+	+	+
Shah 2016	+	+	+	+	+	-	+
Weisbach 1999	+	+	+	+	+	+	-

5. *Mei Z, Chen J, Luo S, Jin L, Liu Q, Chen Y. Comparative efficacy of intravenous and oral iron supplements for the treatment of iron deficiency in patients with heart failure: A network meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. 2022 Aug; 182:106345.*

Obiettivo dello studio è confrontare l'efficacia delle integrazioni di ferro per via endovenosa e orale per il trattamento ID nei pazienti con HF.

La ricerca è stata effettuata nei database PubMed, Cochrane ed Embase. Sono stati inclusi studi controllati randomizzati che hanno arruolato pazienti con scompenso cardiaco trattati per ID con integratori di ferro per via endovenosa, integratori di ferro per via orale o placebo. Gli esiti primari erano la morte per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare e l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Gli esiti secondari sono stati valutati attraverso il six-minute walking test (6MWT) e il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). La meta-analisi di rete ha incluso sedici studi. Rispetto ai gruppi placebo/controllo, gli integratori di ferro per via endovenosa non hanno ridotto la mortalità per tutte le cause (0.69, 0.39-1.23) o la mortalità cardiovascolare (0.89, 0.66-1.20). Dopo 12 settimane, una riduzione dell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è stata associata alla somministrazione di integratori di ferro per via endovenosa (0.58, 0.34-0.97). I miglioramenti più significativi per quanto riguarda 6MWT (44.44, 6.10-82.79) e KCCQ (5.96, 3.19-8.73) sono stati osservati con supplementi di ferro per via endovenosa. I supplementi di ferro per via orale hanno ridotto l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (0.36, 0.14-0.96) e morte per tutte le cause (0.34, 0.12-0.95), ma non hanno influenzato il 6MWT (29.74, da -47.36 a 106.83) e il KCCQ (0.10, da -10.95 a 11.15).

Conclusioni: la somministrazione di supplementi di ferro per via endovenosa per ID nei pazienti con insufficienza cardiaca migliora la loro capacità di esercizio e la qualità della vita. Al fine di ridurre i ricoveri per insufficienza cardiaca, l'integrazione deve essere somministrata per più di 12 settimane. Sebbene gli integratori di ferro per via orale non abbiano migliorato la capacità di esercizio e la qualità della vita, potrebbero ridurre la morte per tutte le cause e le ospedalizzazioni per i pazienti con insufficienza cardiaca.

5. ANALISI DELLA SICUREZZA

A cura di

Dott. G. Marano, Dott.ssa E. Veropalumbo,

Dott.ssa L. Mucci

Analisi degli effetti indesiderati alla strategia terapeutica in esame ed alle alternative terapeutiche disponibili e la valutazione del profilo di sicurezza.

SICUREZZA DELLA TRASFUSIONE DI CONCENTRATI ERITROCITARI

INTRODUZIONE

La trasfusione di sangue ed emocomponenti non è mai stata così sicura come oggi, ma non è ancora del tutto priva di eventi avversi. Il raggiungimento di livelli di qualità e sicurezza sempre più elevati rappresenta uno degli obiettivi fondamentali del Sistema trasfusionale nazionale previsti dalla Legge 219/2005. Per molti anni i sistemi di emovigilanza a livello internazionale hanno principalmente indirizzato le proprie risorse verso il riconoscimento e la classificazione di reazioni indesiderate imputabili alle caratteristiche biologiche intrinseche degli emocomponenti al fine di stabilire azioni mirate per la definizione di misure correttive o di provvedimenti preventivi. La ricerca della massima sicurezza nelle trasfusioni è stata orientata alla prevenzione della trasmissione di infezioni, in particolare HBV, HCV e HIV. Le complicanze non infettive continuano a rappresentare un rischio serio e pertanto in molti Paesi sono state sviluppate e adottate misure specifiche per la prevenzione di altre complicanze post-trasfusionali (es. reazioni febbrili non emolitiche, reazioni allergiche, eventi avversi polmonari) e per la minimizzazione degli errori nel processo di assegnazione, consegna e somministrazione degli emocomponenti.

L'emovigilanza, come definita dal Decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015, è *“l'insieme delle procedure volte alla rilevazione e al monitoraggio delle reazioni indesiderate gravi o inaspettate dei donatori e dei riceventi e degli incidenti gravi inerenti al processo trasfusionale, nonché alla sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione e alla sorveglianza dei materiali ed apparecchiature utilizzati nel processo trasfusionale”*. L'obiettivo dell'emovigilanza è il miglioramento continuo della qualità del processo trasfusionale attraverso azioni preventive e correttive volte a garantire la sicurezza dei donatori e dei pazienti, l'appropriatezza delle trasfusioni e la riduzione degli sprechi. Come tale, l'emovigilanza deve presiedere ad ogni fase del processo trasfusionale ed essere adeguatamente definita e articolata nelle organizzazioni sanitarie che operano all'interno di questo percorso. Le definizioni standard degli effetti indesiderati alla trasfusione sono state fornite a livello internazionale dall'ISBT-Working party on Haemovigilance (tabella 1).

Tabella 1. Lista degli effetti indesiderati alla trasfusione secondo l'ISBT-Working party on Haemovigilance.

<ul style="list-style-type: none">➤ Acute haemolytic (AHTR)➤ Delayed haemolytic (DHTR)➤ Delayed serologic reaction (DSTR)➤ Allergic reaction➤ Febrile non-haemolytic (FNHTR)➤ Transfusion-associated circulatory overload (TACO)➤ Transfusion-related acute lung injury (TRALI)➤ Transfusion-associated dyspnoea (TAD)➤ Transfusion-transmitted viral infection (TTVI)➤ Hepatitis B (HBV)➤ Hepatitis C (HCV)➤ Human immunodeficiency virus (HIV)➤ Other TTVI	<ul style="list-style-type: none">➤ Transfusion-transmitted parasitic infection (TTPI)➤ Malaria➤ Other TTPI➤ Transfusion-transmitted bacterial infection (TTBI)➤ Hypotensive reaction➤ Transfusion-associated graft versus host disease (TA-GVHD)➤ Post-transfusion purpura (PTP)➤ Hyperkalemia➤ Hypocalcaemia➤ Other transfusion reaction➤ Unclassifiable complication of transfusion (UCT)
--	--

MATERIALI E METODI

Dalla strategia principale di ricerca della letteratura su MEDLINE è stata ricavata una ricerca specifica per la safety. Poiché l'obiettivo era la valutazione della sicurezza clinica delle trasfusioni di concentrati eritrocitari, la ricerca iniziale è stata perfezionata utilizzando le seguenti parole chiave:

SAFETY *(Search (((("adverse effects" [Subheading]) OR "adverse effect" OR "adverse event")) OR OR ("Red Blod Cells")) OR haemovigilance OR hemovigilance)*

Nella ricerca sulla sicurezza sono stati inclusi la ricerca manuale nei riferimenti della letteratura selezionata, i documenti rilasciati dalle autorità di controllo (Emovigilanza) e la letteratura grigia.

L'elenco dei sistemi europei di emovigilanza è stato reperito sul sito web dell'International Haemovigilance Network e la letteratura grigia è stata ricercata sul motore di ricerca "Google Scholar". Sono stati valutati anche gli articoli inclusi nella bibliografia degli articoli selezionati.

CRITERI DI SELEZIONE

Gli articoli ammissibili dovevano riferire sugli esiti di sicurezza, compresa la frequenza di eventi e reazioni avversi in relazione alla trasfusione di concentrati eritrocitari.

Sono stati definiti i seguenti criteri di esclusione e gli articoli non eleggibili sono stati esclusi dall'analisi:

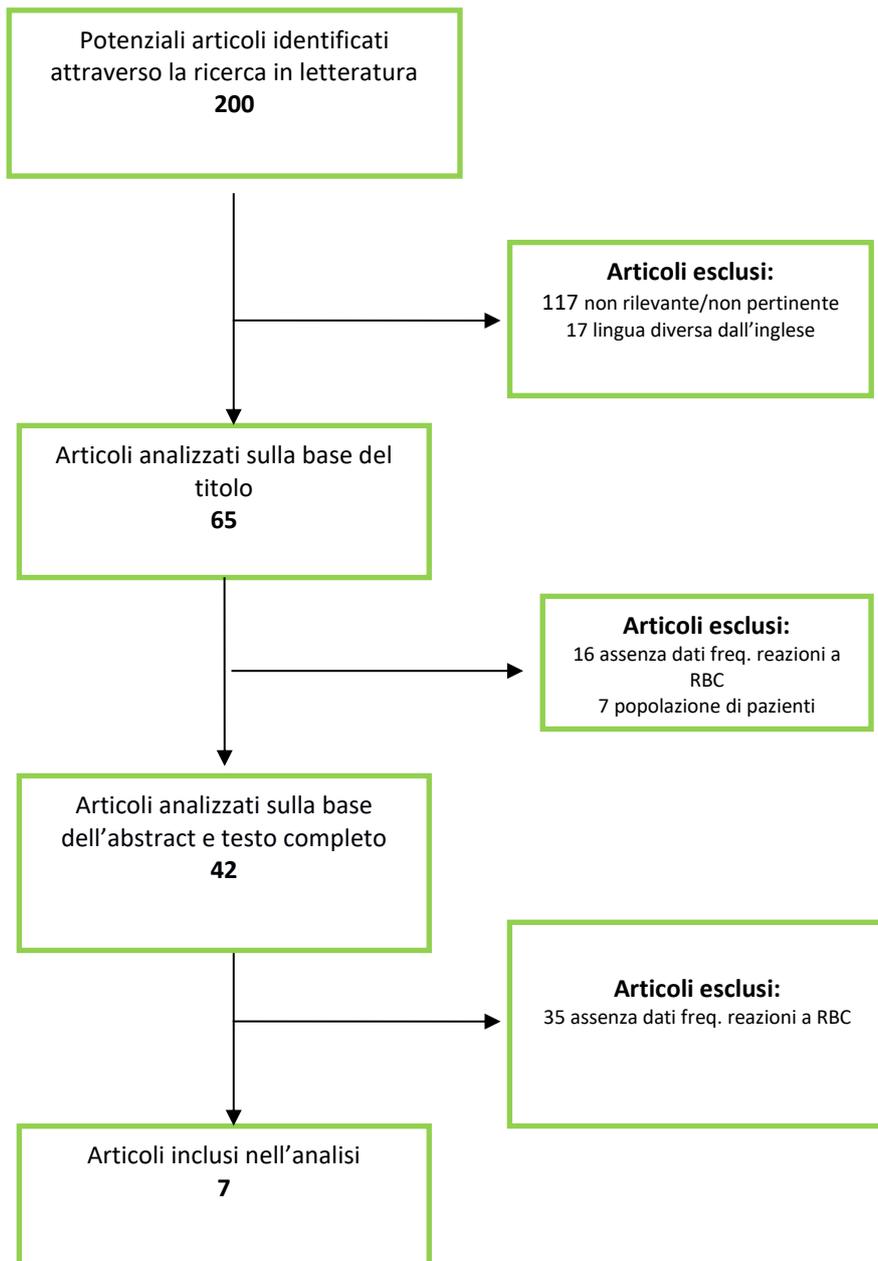
- Lingua: articoli in lingue diverse dall'inglese;
- Rilevanza: articoli incentrati su dati di efficacia o su studi in vitro
- Trasfusione in pediatria
- Assenza di dati circa la frequenza di eventi e reazioni avversi in relazione alla trasfusione di concentrati eritrocitari.

RISULTATI

- Il processo di selezione degli articoli scientifici è illustrato nella Figura 1.
- La ricerca della letteratura ha rivelato 200 citazioni potenzialmente rilevanti per il dominio della sicurezza.
- Nove studi sono stati esclusi perché non in lingua inglese e quattro perché duplicati.

Complessivamente, sono stati analizzati 65 articoli sulla base del titolo dello studio, 16 sono stati esclusi perché non rilevanti per la domanda di ricerca o non pertinenti. Dei rimanenti 42 articoli, vagliati attraverso la lettura dell'abstract e del testo completo, 35 sono stati esclusi perché non riportavano alcun dato sulla frequenza di eventi e reazioni avversi in relazione alla trasfusione di concentrati eritrocitari oppure perché non pertinenti con lo scopo di questa analisi. Alla fine sono stati inclusi 7 articoli scientifici funzionali agli scopi dell'analisi.

Figura 1. Selezione degli articoli per il dominio "Analisi della sicurezza".



La ricerca della letteratura secondaria, che ha incluso la letteratura grigia, i rapporti di emovigilanza e gli studi derivati dai riferimenti degli studi inclusi, ha prodotto un totale di 5 articoli/rapporti.

SICUREZZA DELLA TRASFUSIONE DI CONCENTRATI ERITROCITARI

DATI NAZIONALI DI EMOVIGILANZA (PERIODO 2011-2021)

La rilevazione dei dati di emovigilanza avviene, dal 2009, mediante il Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA). I dati raccolti su base nazionale rispondono anche al debito informativo internazionale. Dal 1 gennaio 2011 al 31 dicembre 2021 sono stati segnalati 13.811 effetti indesiderati nei pazienti che hanno ricevuto una trasfusione di concentrati eritrocitari. Le reazioni febbrili non emolitiche e le manifestazioni allergiche con sintomi cutaneo-mucosi e senza coinvolgimento respiratorio e/o cardiovascolare rappresentano gli effetti indesiderati maggiormente segnalati in ciascun anno di rilevazione. In tabella 2 è riportato il numero di notifiche di effetti indesiderati nei riceventi di concentrati eritrocitari suddivisi per ciascun anno di rilevazione.

Tabella 2. N. di notifiche di effetti indesiderati nei riceventi di concentrati eritrocitari di ogni livello di imputabilità e gravità per anno (2011-2021).

Anno	Totale Notifiche effetti indesiderati
2011	1.093
2012	1.415
2013	1.432
2014	1.264
2015	1.276
2016	1.286
2017	1.277
2018	1.219
2019	1.252
2020	1.095
2021	1.202
Totale 2011-2021	13.811

Sempre nel periodo 2011-2021, gli effetti indesiderati alla trasfusione di emocomponenti con gravità di grado 3-4 (“Necessità di procedure rianimatorie – grado 3” o “Morte – grado 4”) sono stati, complessivamente, 197. In tabella 3 è riportato il numero di notifiche di effetti indesiderati gravi nei riceventi di concentrati eritrocitari per ciascun anno di rilevazione.

Tabella 3. Effetti indesiderati gravi nei riceventi di concentrati eritrocitari per anno (2011-2021).

Anno	Totale Notifiche effetti indesiderati gravi
2011	16
2012	25
2013	26
2014	17
2015	10
2016	16
2017	29
2018	13
2019	14
2020	18
2021	13
Totale 2011-2021	197

Nel periodo 2011-2021, sono state in totale trasfuse in Italia 27.275.582 unità di concentrati eritrocitari. In tabella 4 è riportato il numero totale di unità di concentrati eritrocitari per ciascun anno di rilevazione.

Tabella 4. Unità di concentrati eritrocitari trasfuse per anno (2011-2021).

Anno	Totale unità trasfuse
2011	2.555.779
2012	2.552.577
2013	2.501.730
2014	2.475.385
2015	2.491.270
2016	2.489.557
2017	2.474.305
2018	2.459.976
2019	2.465.400
2020	2.379.492
2021	2.430.111
Totale 2011-2021	27.275.582

Nel periodo 2011-2021, a fronte di 27.275.582 di unità di concentrati eritrocitari trasfuse in Italia sono stati segnalati 13.811 effetti indesiderati (pari a 1 ogni 1.974 unità trasfuse) ed un totale di 197 effetti indesiderati gravi (pari a 1 ogni 138.455 unità trasfuse). In Tabella 5 è riportato il numero degli effetti indesiderati (totali e gravi) per unità di concentrati eritrocitari trasfuse per ciascun anno del periodo 2011-2021.

Tabella 5. Effetti indesiderati per unità di concentrati eritrocitari trasfuse per anno (2011-2021).

Anno	Totale Notifiche effetti indesiderati	EI per unità transfuse*	Totale Notifiche effetti indesiderati gravi	EI per unità transfuse
2011	1.093	1:2.338	16	1:159.736
2012	1.415	1:1.804	25	1:102.103
2013	1.432	1:1.747	26	1:96.220
2014	1.264	1:1.958	17	1:145.611
2015	1.276	1:1.952	10	1:249.127
2016	1.286	1:1.936	16	1:155.597
2017	1.277	1:1.938	29	1:85.321
2018	1.219	1:2.018	13	1:189.229
2019	1.252	1:1.969	14	1:176.100
2020	1.095	1:2.173	18	1:132.194
2021	1.202	1:2.022	13	1:186.932
Totale 2011-2021	13.811	1:1.974	97	1:138.455

*EI: Effetto Indesiderato

Nel periodo esaminato, la frequenza degli effetti indesiderati alla trasfusione di concentrati eritrocitari varia da 1 ogni 2.338 unità transfuse (anno 2011) a 1 ogni 1.747 (anno 2013). Prendendo in considerazione esclusivamente gli effetti indesiderati gravi la frequenza varia da 1 ogni 249.127 unità transfuse (anno 2015) a 1 ogni 85.321 (anno 2017).

Nel periodo 2011-2021, sono stati notificati 23 casi di decesso correlato alla trasfusione di concentrati eritrocitari; di questi 6 casi sono stati notificati con grado di imputabilità "Esclusa/Improbabile", 3 ad imputabilità "Non valutabile," 5 ad imputabilità "Possibile", 6 ad imputabilità "Probabile" e 3 ad imputabilità "Certa".

2019 ANNUAL REPORTING OF SERIOUS ADVERSE REACTIONS AND EVENTS FOR BLOOD AND BLOOD COMPONENTS (European Commission)

The European commission report

Dal 2008, in linea con gli obblighi definiti nella legislazione europea, gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, Liechtenstein e Norvegia presentano alla Commissione europea relazioni annuali di vigilanza sulla notifica delle reazioni avverse gravi che possono verificarsi nei riceventi di sangue ed emocomponenti e di eventi avversi gravi che possono verificarsi nel percorso che va dalla donazione alla trasfusione.

Nel 2018, sono state 22.9 milioni le unità di sangue o di emocomponenti assegnate per la trasfusione e oltre 3.3 milioni i pazienti trasfusi. Per quanto riguarda le SAR nei riceventi, nel 2018 sono stati segnalati 1.687 casi con livello di imputabilità 2 o 3 (probabile o certo). Le reazioni febbrili non emolitiche e l'anafilassi sono state le SAR più frequenti. I risultati mostrano anche che nel 2018 si sono verificati 20 decessi probabilmente o sicuramente dovuti a trasfusioni di emocomponenti. Vale la pena notare che la maggior parte dei decessi non erano direttamente attribuibili alla qualità e alla sicurezza degli emocomponenti, ma piuttosto alla pratica clinica o a cause imprevedibili.

Nel corso del 2018, sono state segnalate in totale 1.687 SAR con livello di imputabilità 2 o 3. Di queste, 20 hanno provocato decesso (13 decessi legati alla trasfusione di concentrati eritrocitari, 5 alla trasfusione di piastrine, 1 alla trasfusione di sangue intero e 1 alla trasfusione di più emocomponenti).

Per quanto concerne la trasfusione di concentrati eritrocitari, nell'anno 2018 sono stati trasfusi complessivamente 14.817.559 unità a 2.360.679 riceventi. Delle 1.687 SAR di livello di imputabilità 2 o 3

riportate, 975 SAR hanno riguardato i concentrati eritrocitari con una frequenza di 1 SAR ogni 15.197 unità trasfuse.

THE UNITED KINGDOM HAEMOVIGILANCE CLINICAL DATA

The UK Haemovigilance report

Il Serious Hazards of Transfusion (SHOT) è il programma di emovigilanza indipendente del Regno Unito, guidato da professionisti, che raccoglie e analizza informazioni anonime su eventi e reazioni avverse nelle trasfusioni di sangue da tutte le organizzazioni sanitarie coinvolte nella trasfusione di sangue ed emocomponent.

Nel report del 2020 è stato analizzato il numero di reazioni segnalate ogni 10.000 emocomponenti assegnati nel Regno Unito tra il 2011 e il 2020. Sebbene i concentrati eritrocitari siano stati l'emocomponente più comunemente trasfuso, le piastrine rappresentano il maggior numero di reazioni segnalate per 10.000 componenti (circa 5 reazioni ogni 10.000 unità assegnate). Nel periodo 2011-2020 il numero di reazioni segnalate per 10.000 unità di concentrati eritrocitari assegnate è stata di circa 2.

Nel 2020, un totale di 7 trasfusioni di concentrati eritrocitari ABO incompatibili sono state segnalate con 5 casi verificatesi in pazienti candidati ad interventi di chirurgia elettiva.

THE SWISS HAEMOVIGILANCE CLINICAL DATA

The Swiss Haemovigilance report

The Swissmedica (the Swiss Agency for Therapeutic Products) definisce un programma di emovigilanza e registra gli effetti inattesi o indesiderati della trasfusione.

Nel 2020, sono state trasfuse 275.343 unità di emocomponenti con 212.947 unità di concentrati eritrocitari (77.3%). Nel medesimo anno, sono state notificate 2.032 reazioni trasfusionali di tutti i gradi di gravità ed imputabilità. Come in passato, si è osservata una maggior frequenza di alloimmunizzazioni, reazioni febbrili non emolitiche e reazioni allergiche. Insieme rappresentano circa l'88% delle reazioni trasfusionali notificate. I concentrati piastrinici (CP) hanno mostrato il più alto tasso di notifica, con circa 5 reazioni trasfusionali ogni 1.000 sacche di CP consegnate. Le reazioni più comuni con i CP osservate nel 2020 sono le reazioni febbrili non emolitiche (2.2/1.000) e le reazioni allergiche (2.0/1.000). La reazione allergica risulta essere la reazione più frequente associate al plasma fresco congelato (PFC), ma è meno comune che con i CP (0.6/1.000). I concentrati eritrocitari (CE) hanno un tasso di notifica di 3.2/1.000, le reazioni più frequenti sono l'alloimmunizzazione (1.1/1000) e le reazioni febbrili non emolitiche (1.1/1000). A differenza di quanto avviene con CP e PFC, le reazioni allergiche sono molto più rare con i CE (0.2/1.000).

THE FRENCH HAEMOVIGILANCE CLINICAL DATA

The French Haemovigilance report

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) è un'istituzione pubblica sotto la supervisione del Ministero della Salute. Garantisce la sicurezza dei prodotti sanitari e promuove l'accesso all'innovazione terapeutica, per conto del governo francese. Lavora a fianco dei professionisti della salute per servire i pazienti, in consultazione con i rispettivi rappresentanti presenti in tutti gli organi dell'Agenzia.

Attraverso la sua politica di valutazione, competenza e monitoraggio, l'ANSM garantisce che i prodotti sanitari disponibili in Francia siano sicuri, efficaci, accessibili e correttamente utilizzati.

Nell'anno 2020, sono stati trasfusi 2.806.774:

- 80.3% concentrati eritrocitari;
- 11.6% concentrati piastrinici;
- 8.1% plasma ad uso clinico;

Questi emocomponenti sono stati trasfusi a 522.298 pazienti (50.3% donne e 49.7% uomini).

Nell'anno 2020, l'ANSM ha ricevuto 9.060 segnalazioni di reazioni avverse per un'incidenza di 304.8 per 100.000 unità di emocomponenti trasfuse. Delle reazioni avverse segnalate, 7.062 sono risultate possibilmente o sicuramente attribuibili, quindi sono state oggetto di analisi dettagliate; 6.452 (91.4%) erano di grado 1 (non grave), 485 (6.9%) di grado 2 (grave), 120 (1.7%) di grado 3 (pericolo di vita immediato) e 5 (0.1%) di grado 4 (morte). Di questi 5 decessi, 3 erano probabilmente attribuibili, 1 probabilmente attribuibile e 1 sicuramente attribuibile alla trasfusione.

Per quanto concerne la trasfusione di concentrati eritrocitari, nel periodo 2015-2020 il numero di notifiche di reazioni avverse di grado 3 di severità ed imputabilità 2 o 3 per 100.000 concentrati eritrocitari assegnati è stato di 226 con un tasso di 1.6 ogni 100.000 (range: 30 reazioni nel 2020 (1.2/100.000) – 42 reazioni nel 2018 (1.8/100.000)).

THE DUTCH HAEMOVIGILANCE CLINICAL DATA

The Dutch Haemovigilance report

TRIP è l'acronimo di "Transfusion and Transplantation Reactions in Patients". La sua mission è ricevere e analizzare le segnalazioni di reazioni ed eventi avversi associati alla trasfusione di sangue, emocomponenti o all'applicazione di tessuti o cellule umane. Il TRIP promuove inoltre l'emovigilanza e la biovigilanza nel senso più ampio del termine, lungo tutta la catena che va dal donatore al ricevente, al fine di contribuire a migliorare la sicurezza delle trasfusioni e dei trapianti nei Paesi Bassi.

Nel 2020, il TRIP ha ricevuto in totale 1.984 segnalazioni di reazioni trasfusionali e di incidenti nella catena trasfusionale. Questo numero è paragonabile a quello del 2019, anche in relazione al numero totale di emocomponenti distribuiti. Nel 2020 si è registrato un numero più elevato di segnalazioni di reazioni trasfusionali gravi: 0.28/1.000 reazioni trasfusionali gravi ad imputabilità certa o probabile rispetto allo 0.19/1.000 emocomponenti del 2019. L'aumento delle reazioni gravi è visibile nelle categorie di segnalazione di "reazione anafilattica", "sovraccarico circolatorio associato alla trasfusione", "sovraccarico circolatorio associato alla trasfusione" ed "ipotensione associate alla trasfusione".

Per quanto concerne la trasfusione di concentrati eritrocitari, a fronte di un totale di 370.206 unità trasfuse le segnalazioni di reazioni avverse e reazioni avverse gravi sono state 1.638 e 105, rispettivamente. La frequenza è stata, pertanto, di 1 effetto indesiderato ogni 226 e 1 effetto indesiderato grave ogni 3.525 unità di concentrati eritrocitari trasfuse.

DATI DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA

L'ISTARE (the International Surveillance database of Adverse Reactions and Events in donors and recipients of blood components) dell'International Haemovigilance Network è un database online per la sorveglianza di tutte le reazioni avverse (AR) e gli eventi avversi (AE) associati alla donazione di sangue e alla trasfusione di emocomponenti, indipendentemente dalla gravità o dal danno causato. ISTARE mira a unificare la raccolta e la condivisione delle informazioni al fine di armonizzare le migliori pratiche per i sistemi di emovigilanza in tutto il mondo.

Dal 2006 al 2019, l'ISTARE ha ricevuto 125 dataset nazionali di dati annuali aggregati da 25 Paesi (17 Europe, five Asia and Oceania, two North America and one Africa), che coprono 132.8 milioni di emocomponenti assegnati.

Solo 12 Paesi hanno fornito dati sugli emocomponenti effettivamente trasfusi, per un totale di 39.7 milioni di unità. In totale, sono stati segnalati 102.955 effetti indesiderati alla trasfusione. L'incidenza di tutti gli effetti indesiderati come tasso per 100.000 emocomponenti assegnati è stata di 77.5, mentre il tasso degli effetti indesiderati gravi è stato di 19.1.

La Tabella 6 riporta la distribuzione percentuale per tipo di tutte le reazioni avverse associate alle trasfusioni e di quelle gravi registrate nel database ISTARE nel periodo 2006-2012.

L'analisi degli effetti indesiderati per emocomponente, aggregata per Paesi e anni, ha indicato che i tassi più alti sono stati registrati per le piastrine da aferesi (195 per 100.000) e i granulociti (184 per 100.000), seguiti dai concentrati piastrinici da sangue intero (134 per 100.000) e da "altri" emocomponenti (116 per 100.000),

mentre i tassi più bassi sono stati registrati per i concentrati eritrocitari (78 per 100.000) ed il plasma (47 per 100.000).

Tabella 6. Distribuzione (%) per tipo di tutte le reazioni avverse associate alle trasfusioni e di quelle gravi registrate nel database ISTARE, 2006-2012.

EFFETTI INDESIDERATI	Tutti (n = 92.850)	Gravi (n = 22.879)
Reazioni allergiche	33.4%	25.1%
Reazioni febbrili non emolitiche	32.3%	10.4%
Reazioni sierologiche ritardate	12.1%	20.8%
Reazioni emolitiche ritardate	4.3%	16.0%
Transfusion-associated circulatory overload (TACO)	4%	8.6%
Transfusion-associated dyspnoea (TAD)	2.2%	4.8%
Transfusion-related acute lung injury (TRALI)	1%	3.9%
Altro	10.7%	10.4%

Modificato da Ref (9).

Nell'analisi condotta da Kracalik I. e colleghi, nel periodo 2013-2018, 201 Centri statunitensi hanno riportato 18.308 reazioni avverse correlate alla trasfusione su 8.34 milioni di emocomponenti trasfusi (220/100.000).

Le reazioni avverse sono state maggiormente correlate alla trasfusione di concentrati piastrinici da aferesi (486/100.000) e quelle sottoposte a tecnologie di riduzione dei patogeni (579/100.000) rispetto ai globuli rossi da aferesi (197/100.000). Le reazioni febbrili non emolitiche (46%) e le reazioni allergiche (35.6%) sono state le più comuni. Ci sono stati 23 decessi e il 9% di tutte le reazioni avverse sono state gravi. Le reazioni che coinvolgono complicanze polmonari (Transfusion-associated circulatory overload (TACO), Transfusion-related acute lung injury (TRALI) e Transfusion-associated dyspnoea (TAD)) hanno rappresentato il 35% delle reazioni gravi ma il 65% dei decessi. Delle 37 infezioni trasmesse con la trasfusione erano gravi, 18 erano batteriche, 18 parassitarie e 1 virale. Le infezioni trasmesse mediante trasfusione sono state attribuite principalmente a trasfusioni di piastrine (48.6% - 18/37) e di concentrati eritrocitari (51.4% - 19/37).

Per quanto concerne la trasfusione di concentrati eritrocitari, nel periodo di osservazione sono state trasfuse 4.629.444 unità che hanno rappresentato il 55% di tutti gli emocomponenti trasfusi. Il tasso di effetti indesiderati per 100.000 unità di concentrati eritrocitari trasfuse è stato pari a 182.51 (8.449/4.629.444) mentre quello correlato alle infezioni trasmesse è stato pari a 0.37 (17/4.629.444).

In un recente articolo che descrive lo sviluppo della rete cinese di emovigilanza (CHN) negli ultimi tre anni e sottolinea l'importanza dell'implementazione dell'emovigilanza in Cina, riporta che nel periodo 2018-2020, un totale di 3.061 effetti indesiderati alla trasfusione sono stati segnalati attraverso il sistema di segnalazione online CHN. Il tasso di effetti indesiderati in tutte le strutture e nelle 10 strutture con il maggior numero di notifiche è stato dello 0.7‰ e dell'1.8‰, rispettivamente. Le reazioni allergiche (68.2%) e febbrile non emolitica (27.1%) sono state le più comuni. La maggioranza degli effetti indesiderati notificati (92%) non è stata grave e sicuramente o probabilmente associata alla trasfusione (86%).

I tassi annuali durante il periodo 2018-2020 erano 1.1‰ nel 2018 (422/398.639), 2‰ nel 2019 (543/270.990) e 3.4‰ nel 2020 (569/166.629) (tabella 1). Analizzando gli effetti indesiderati per tipologia di emocomponenti, gli autori riportano che quelli attribuiti ai concentrati eritrocitari, plasma e piastrine erano più o meno gli stessi: 31% (939/3.033), 33,4% (1.014/3.033) e 33.2% (1.008/3.033), rispettivamente.

Inoltre, i dati contenuti nel primo rapporto annuale della rete di emovigilanza cinese per l'anno 2019 mostrano che 1.022 sono stati gli effetti indesiderati associati alla trasfusione di sangue notificati con un tasso dello 0.2%. Le reazioni allergiche e la FNHTR sono stati i due sintomi avversi più comuni, rappresentano il 97.7% delle segnalazioni. Il plasma ed i concentrate piastrinici sono stati generalmente associati a reazione allergica (81.1%), mentre gli eritrociti hanno causato più comunemente reazioni febbrili non emolitiche (68,8%) e tutti i casi di reazione emolitica acuta o ritardata.

Nello studio condotto da Kar YD e colleghi in una struttura ospedaliera della Turchia, è riportato che nel periodo 2018-2020 a fronte di 18.015 unità di emazie sono stati segnalati 34 effetti indesiderati (pari a 1 ogni

530 unità trasfuse); la maggior parte di essi erano reazioni febbrili non emolitiche (61.7%) e reazioni allergiche con grado di severità moderato (32%).

I risultati di uno studio retrospettivo osservazionale hanno mostrato i dati relativi alla segnalazione di tutti gli effetti indesiderati alla trasfusione notificati ad un Servizio trasfusionale indiano dall'aprile 2011 all'aprile 2018. Un totale di 100.569 emocomponenti sono stati trasfusi durante il periodo di studio. Il numero degli effetti indesiderati è stato di 140 con 1.39 effetti indesiderati ogni 1.000 componenti trasfusi. Per quanto concerne la trasfusione di concentrati eritrocitari, a fronte di un totale di 17.745 unità trasfuse le segnalazioni di reazioni avverse sono state 24 (1 ogni 739 unità trasfuse) di cui 6 reazioni allergiche, 10 reazioni febbrili non emolitiche, 2 Transfusion-associated circulatory overload (TACO), 2 Transfusion-related acute lung injury (TRALI), 3 reazioni emolitiche e 1 classificata come "Altro".

Dall'analisi comparativa delle reazioni trasfusionali segnalate nel periodo 2013-2017 attraverso il Programma di emovigilanza dell'India risulta che sono state segnalate in totale 8.162 reazioni avverse alla trasfusione. I dati riportano che i concentrati eritrocitari erano maggiormente implicati (rispetto agli altri emocomponenti) nella comparsa delle reazioni febbrili non emolitiche, emolisi immunologica e non immunologica, eventi avversi polmonari (Transfusion-associated circulatory overload (TACO), Transfusion-related acute lung injury (TRALI) e Transfusion-associated dyspnoea (TAD)) ed ipertensione associata alla trasfusione.

POSIZIONE DI AIFA RELATIVA ALLA SOMMINISTRAZIONE DI SPECIALITÀ MEDICINALI A BASE DI FERRO PER SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

Con la Nota Informativa Importante sui medicinali contenenti ferro del 25 ottobre 2013, AIFA in accordo con l'Agenzia europea dei medicinali (EMA), ha reso disponibili nuove e più stringenti raccomandazioni sul rischio di gravi reazioni da ipersensibilità a seguito della somministrazione per via endovenosa (IV) di medicinali contenenti ferro.

I medicinali contenenti ferro a somministrazione per via IV sono generalmente indicati nel trattamento di anemie ferro-prive quando il trattamento per via orale non risulta efficace, in particolare nei pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale, prima e dopo interventi chirurgici, o in caso di disturbi dell'assorbimento che interessano l'intestino. In sintesi, il rischio di reazioni di ipersensibilità grave, compresa l'anafilassi, potenzialmente fatale, per i medicinali a base di ferro IV è stato valutato dall'EMA nell'ambito di una procedura di Referral ai sensi dell'articolo 31 (EMEA/H/A-31/1322), finalizzata nel settembre 2013. L'EMA ha concluso che il rapporto tra beneficio e rischio per tali medicinali rimane positivo, tuttavia allo scopo di minimizzare il rischio di tali reazioni, seppur di frequenza rara, sono state introdotte alcune restrizioni, avvertenze, modifiche alle informazioni di prodotto, ulteriori attività di farmacovigilanza e altre misure inclusa una comunicazione agli Operatori Sanitari (Intravenous iron-containing medicinal products <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/intravenous-iron-containing-medicinal-products>) che prima di prescrivere queste preparazioni sono tenuti a informare i pazienti del rischio di ipersensibilità grave e della necessità di osservare opportune norme di prudenza prima di ogni somministrazione.

Nello specifico, a seguito della suddetta rivalutazione condotta a livello europeo, sono emerse importanti informazioni sui medicinali contenenti ferro parenterale relative al loro rapporto beneficio/rischio, sollevando preoccupazioni sul rischio di reazioni da ipersensibilità. Tali reazioni, anche gravi e a rischio per la vita, possono verificarsi nonostante una precedente somministrazione sia stata tollerata e, eventualmente, preceduta da una dose di prova negativa. Nell'insieme, sulla base dei dati attualmente disponibili, i benefici di tutti i medicinali contenenti ferro IV superano i rischi, a condizione che ci si attenga alle specifiche raccomandazioni suggerite dall'Agenzia, da EMA e dal riassunto delle caratteristiche del prodotto specifico per ciascun medicinale a base di ferro per uso endovenoso di seguito elencati:

- FERINJECT, Carbosimaltoso ferrico 50 mg/mL
- VENOFER, Saccarato Ferrico 20 mg/mL
- FERRO SACCARATO FME, Saccarato ferrico 20 mg/mL
- FERLIXIT, Sodio ferrigluconato/complesso gluconato ferrico sodico (III) 62.5 mg/5mL.

Per quanto riguarda l'ultima specialità autorizzata all'immissione in commercio in Italia, rappresentata da MONOFERRIC, Derisomaltoso ferrico 100 mg/mL, non sono ancora disponibili dati relativi ai consumi,

attraverso le unità-traccia e le unità traccia-OSMED, né alla farmacovigilanza, ma si confermano le stesse raccomandazioni della Nota come per le altre specialità in oggetto.

La Nota AIFA, indirizzata ai medici prescrittori e in senso lato al personale sanitario coinvolto nella somministrazione e nell'assistenza clinica, pur confermando sulla base dei dati attualmente disponibili l'assoluto vantaggio dei benefici di tutti i medicinali contenenti ferro IV rispetto ai rischi, suggerisce con forza di attenersi alle raccomandazioni di seguito indicate:

- I medicinali contenenti ferro IV non devono essere usati in pazienti con ipersensibilità al principio attivo, al medicinale stesso o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti, ed in pazienti con ipersensibilità grave ad altri medicinali contenenti ferro per via parenterale
- Il rischio di ipersensibilità è maggiore nei pazienti con allergie note (incluse le allergie ai farmaci) e nei pazienti con patologie infiammatorie o del sistema immunitario (per es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide), così come nei pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altra allergia atopica. In questi pazienti i medicinali contenenti ferro IV devono essere usati solo se si ritiene che il beneficio superi chiaramente il possibile rischio
- Per minimizzare i rischi, i medicinali contenenti ferro IV devono essere somministrati secondo la posologia e il metodo di somministrazione descritti nelle informazioni sul prodotto di ogni singolo medicinale
- I medicinali contenenti ferro IV devono essere somministrati solo quando sia immediatamente disponibile personale qualificato, in grado di valutare e gestire reazioni anafilattiche/anafilattoidi, e apparecchiature di rianimazione
- Tutti i medici che prescrivono questi medicinali devono informare i pazienti del rischio di ipersensibilità prima di ogni somministrazione. I pazienti devono essere informati dei sintomi correlati e deve essere loro richiesto di contattare con urgenza il medico in caso di reazione
- I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di eventuali segni di ipersensibilità durante e per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione di un medicinale contenente ferro IV
- I medicinali contenenti ferro IV non devono essere usati durante la gravidanza, se non assolutamente necessario. Il trattamento dovrebbe essere limitato al II o al III trimestre, se si ritiene che i benefici superino chiaramente i possibili rischi sia per la madre che per il feto. I rischi per il feto possono essere gravi e includono anossia e sofferenza fetale.

La Nota ricorda altresì che i medicinali contenenti ferro IV sono indicati in situazioni di carenza di ferro, quando la somministrazione per via orale sia insufficiente o scarsamente tollerata, e che la diagnosi di anemia da sideropenia debba basarsi su accurati test di laboratorio. Alla luce dei dati emersi di reazioni gravi da ipersensibilità anche con esito fatale, sono state riviste e modificate accuratamente le informazioni sulle caratteristiche del prodotto (RCP) relative al rischio di reazioni gravi da ipersensibilità coerentemente con i dati emersi dalla farmacovigilanza nazionale e comunitaria. In particolare, le modifiche apportate hanno lo scopo di aumentare la consapevolezza sul rischio di gravi reazioni da ipersensibilità con i medicinali contenenti ferro IV, ridurre al minimo il rischio, dove possibile, e garantire che i pazienti siano adeguatamente informati. Inoltre, si invita i medici a consultare gli specifici Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) prima e durante l'uso di tali medicinali, poiché le informazioni relative alla prescrizione e alla sicurezza differiscono tra i diversi medicinali contenenti ferro disponibili in commercio. Benché non esistano studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza, studi su animali hanno dimostrato tossicità fetale, pertanto la Nota suggerisce di trattare l'anemia da carenza di ferro che si verifica generalmente durante il primo trimestre di gravidanza, con medicinali a base di ferro a somministrazione orale e che i benefici dell'uso dei medicinali contenenti ferro IV devono essere attentamente ponderati rispetto ai rischi successivi in gravidanza. Infatti, le reazioni anafilattiche/anafilattoidi che si verificano con l'assunzione dei medicinali contenenti ferro IV possono avere conseguenze sia per la madre che per il feto e si possono verificare anossia, sofferenza e morte fetali.

Benché in passato sia stata raccomandata una dose di prova per alcuni medicinali contenenti ferro IV, tuttavia non sono disponibili dati accurati in grado di supportare con certezza un suo effetto protettivo. La dose di prova inoltre potrebbe fornire una falsa rassicurazione poiché le reazioni allergiche si possono verificare

anche in pazienti sottoposti ad una dose di prova risultata negativa. Pertanto, non è raccomandata per escludere una possibile reazione di ipersensibilità.

Si ribadisce quindi di usare cautela con ogni dose di medicinale contenente ferro IV, anche se le somministrazioni precedenti siano state ben tollerate, e di utilizzare tali medicinali secondo la posologia e il metodo di somministrazione descritti nelle informazioni contenute nei singoli RCP.

In caso di reazione da ipersensibilità, viene consigliato agli operatori sanitari di interrompere immediatamente il trattamento e intraprendere ogni terapia ritenuta appropriata, facendo riferimento alle sezioni contenute nel RCP per maggiori dettagli.

Infine, la Nota richiama con forza alla segnalazione degli eventi avversi, ribadendo che i medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa associata a medicinali contenenti ferro IV come a qualsiasi altro medicinale, trasmettendo, a norma di legge, le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda cartacea (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf) o la scheda elettronica (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/scheda_aifa_operatore_sanitario16.07.2012.doc), tempestivamente al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o, qualora operanti in strutture sanitarie private, tramite la Direzione Sanitaria, al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio.

Più recentemente attraverso la Comunicazione di Sicurezza agli Operatori Sanitari del 25 maggio 2021, l'Agenzia chiarisce ulteriormente le raccomandazioni per la gestione dei casi di ipersensibilità sui medicinali contenenti ferro IV, ribadendo quanto segue:

- I medicinali contenenti ferro IV possono determinare gravi reazioni di ipersensibilità, compresa anafilassi, talvolta ad esito fatale
- I medicinali contenenti ferro IV non devono essere somministrati in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti, ed in pazienti con ipersensibilità grave ad altri medicinali contenenti ferro per via parenterale
- Il rischio di ipersensibilità è maggiore nei soggetti con allergie note (incluse le allergie ai farmaci) e nei pazienti con patologie infiammatorie o del sistema immunitario (per es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide), così come nei pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altra allergia atopica. In questi il ferro IV deve essere usato solo se si ritiene che il beneficio superi chiaramente il possibile rischio
- Per minimizzare i rischi, i medicinali contenenti ferro IV devono essere somministrati secondo la posologia e la modalità di somministrazione descritti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ogni singolo medicinale
- I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di eventuali sintomi/segni di ipersensibilità durante e per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione IV di tali farmaci
- I medicinali contenenti ferro IV devono essere somministrati solo quando siano immediatamente disponibili sia personale qualificato in grado di valutare e gestire reazioni anafilattiche/anafilattoidi, sia apparecchiature di rianimazione.

In particolare, l'Agenzia precisa che, quali condizioni non derogabili per la somministrazione in sicurezza di complessi di ferro IV, come requisito di base devono intendersi la disponibilità di apparecchiature di rianimazione (almeno la dotazione di un carrello per le emergenze con l'occorrente per la rianimazione cardiorespiratoria) e la presenza di operatori sanitari adeguatamente formati per il riconoscimento di una reazione di ipersensibilità grave e l'esecuzione delle manovre di rianimazione cardiorespiratoria, se necessario. Inoltre, l'Agenzia ritiene necessario che ogni realtà locale dovrebbe elaborare strategie/percorsi diagnostico terapeutici che consentano di gestire in condizioni di sicurezza la somministrazione di ferro IV negli ambiti assistenziali di competenza compatibili con le proprie esigenze organizzative. Specificando che tale documento programmatico dovrebbe prevedere un protocollo operativo che declini, in funzione della struttura scelta per la somministrazione, le specifiche caratteristiche a garanzia del tempestivo intervento di personale addestrato per la rianimazione.

Infine, tutti i medicinali a base di ferro per la somministrazione IV sono a regime di fornitura OSP e soggetti a prescrizione medica limitativa e, in quanto tali, utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile.

SICUREZZA DELLE SPECIALITÀ MEDICINALI A BASE DI FERRO PER SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

Al momento attuale non esistono in letteratura studi di coorte ad hoc relativi alle reazioni avverse gravi e non gravi a seguito di somministrazione di ferro IV. Gli unici dati disponibili a livello nazionale sono quelli relativi al servizio di farmacovigilanza di AIFA. In particolare, dal primo gennaio 2010 al 15 maggio 2022 nella “distribuzione per ATC e gravità” sono state inoltrate al servizio di farmacovigilanza nazionale 1360 segnalazioni di eventi avversi, tra questi 1014 non gravi, 322 gravi e 24 per i quali il livello di gravità non è disponibile (tabella 7 e tabella 8). Della totalità delle segnalazioni 2 non gravi e 1 grave sono relative ai medicinali a base di ferro per os.

Tra queste, le segnalazioni con reazioni allergiche gravi sono state 51, quelle allergiche non gravi sono state 28. Tra le reazioni allergiche gravi 19 hanno comportato ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione, 15 hanno riguardato una condizione clinica rilevante e 17 hanno procurato un pericolo di vita (tabella 9). Tuttavia, nessuna di esse è stata fatale. Inoltre, vista l'esiguità degli eventi avversi gravi segnalati, non è stato possibile dimostrare una differenza statisticamente significativa nel numero degli eventi allergici gravi e non gravi tra le varie specialità disponibili a base di ferro IV (tabella 10).

Si specifica che una reazione è definita grave quando: - è fatale; ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione; ha provocato invalidità grave o permanente; ha messo in pericolo la vita del paziente; ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita; è definita come altra condizione clinicamente rilevante. Tutte le altre condizioni sono da ritenersi non gravi. In generale le segnalazioni con reazioni allergiche gravi sono in misura molto inferiore rispetto alle reazioni gravi non allergiche, 51 e 322 rispettivamente, distribuite in un arco temporale di oltre 11 anni e, in generale rispetto alla totalità delle segnalazioni, 51 e 1360 rispettivamente. Nella distribuzione delle segnalazioni aggregate per "SOC_PT" (System Organ Classification _Preferred Term), gli eventi avversi sono stati 3031, di cui 7 relativi alle preparazioni di ferro per os. Pertanto, tra i restanti 3024 eventi avversi, quelle relativi alle reazioni allergiche sono in totale 67, di cui 1 caso di edema allergico, 42 casi di ipersensibilità, 10 casi di reazione anafilattica, 1 caso di reazione anafilattoide, 14 casi di shock anafilattico (Tabella 11). Si fa notare che la non corrispondenza della numerosità delle segnalazioni distribuite per “ATC e gravità” e quelle distribuite per “SCO_PT” è dovuta al fatto che queste ultime sono costituite da eventi avversi aggregati insieme, per cui un individuo può riferire in una singola segnalazione uno o più eventi avversi associati alla segnalazione stessa. Nel caso delle preparazioni di ferro IV sono stati riferiti almeno 2 eventi avversi per ciascuna segnalazione (3024 eventi avversi riferiti per 1357 segnalazioni) in quasi 11.5 anni di osservazione dal gennaio 2010 al maggio 2022.

Dai nostri dati di consumo, nell'insieme costituito da unità-traccia e unità-OSMED, in circa 9,5 anni sono state prescritte e verosimilmente somministrate circa 31 milioni di fiale ferro IV come da dati traccia. Ammettendo che il consumo sia stato costante negli anni e riparametrando in proporzione per 11.5 anni, periodo temporale disponibile e preso in riferimento per le segnalazioni registrate di farmacovigilanza, per oltre 37 milioni di fiale di ferro IV somministrate sono state registrate 51 segnalazioni con reazione avversa allergica grave, di cui nessuna fatale, e 28 con reazione avversa allergica non grave. Pur considerando che il medicinale a base di complesso gluconato ferrico sodico prevede anche la possibilità di somministrazione per os e che non è possibile conoscere quante fiale siano state somministrate endovena rispetto a quelle somministrare per os, si ritiene che quelle somministrate endovena rappresentino la maggioranza e che comunque non influenzino la stima complessiva delle segnalazioni di reazioni allergiche gravi, vista l'esiguità degli eventi registrati dalla farmacovigilanza.

Tabella 7. Totalità delle segnalazioni di farmacovigilanza distribuite per ATC (livello 4). B03AA, specialità medicinale a base di ferro per os; B03AB; specialità medicinale a base di ferro IV (FERLIXIT, Sodio ferrigluconato/complesso gluconato ferrico sodico 62,5 mg/5ml); B03AC, FERINJECT, Carbossimaltoso ferrico 50 mg/ml; VENOFER, Saccarato Ferrico 20 mg/ml; FERRO SACCARATO FME, Saccarato ferrico 20 mg/ml).

Distribuzione per ATC

ATC4	Numero di segnalazioni
B03AA	3
B03AB	793
B03AC	564
Totale	1.360

Tabella 8. Segnalazioni allergiche e non allergiche di farmacovigilanza distribuite per ATC (livello 4) e gravità. B03AA, specialità medicinale a base di ferro per os; B03AB, specialità medicinale a base di ferro IV (FERLIXIT, Sodio ferrigluconato/complesso gluconato ferrico sodico 62,5 mg/5ml); B03AC, FERINJECT, Carbossimaltoso ferrico 50 mg/ml; VENOFER, Saccarato Ferrico 20 mg/ml; FERRO SACCARATO FME, Saccarato ferrico 20 mg/ml).

Distribuzione per ATC e gravità

ATC4	Numero di segnalazioni		
	Non grave	Grave	Non disponibile
B03AA	1	2	
B03AB	590	181	22
B03AC	423	139	2
Totale	1.014	322	24

Tabella 9. Segnalazioni di reazioni allergiche di farmacovigilanza, distribuite per ATC (livello 4) e gravità. B03AA, specialità medicinale a base di ferro per os; B03AB, specialità medicinale a base di ferro IV (FERLIXIT, Sodio ferrigluconato/complesso gluconato ferrico sodico 62,5 mg/5ml); B03AC, FERINJECT, Carbossimaltoso ferrico 50 mg/ml; VENOFER, Saccarato Ferrico 20 mg/ml; FERRO SACCARATO FME, Saccarato ferrico 20 mg/ml).

Distribuzione per ATC e gravità

ATC4	Numero di segnalazioni con reazioni allergiche gravi				Numero di segnalazioni con reazioni allergiche non gravi
	Non fatali			Fatali	
	altra condizione clinicamente rilevante	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	pericolo di vita		
B03AA	1	2	0	0	0
B03AB	9	15	11	0	18
B03AC	5	2	6	0	10
Totale	15	19	17	0	28

Tabella 10. Segnalazioni di reazioni allergiche di farmacovigilanza, distribuite per principio attivo e ATC (livello 4). B03AA, specialità medicinale a base di ferro per os; B03AB, specialità medicinale a base di ferro IV (FERLIXIT, Sodio ferrigluconato/complesso gluconato ferrico sodico 62,5 mg/5ml); B03AC, FERINJECT, Carbossimaltoso ferrico 50 mg/ml; VENOFER, Saccarato Ferrico 20 mg/ml; FERRO SACCARATO FME, Saccarato ferrico 20 mg/ml).

Distribuzione per PA_ATC

Principio attivo	Numero di segnalazioni		
	B03AA	B03AB	B03AC
CARBOSSIMALTOSIO FERRICO			560
FERRISACCARATO			4
FERRO (III)		782	
FERROSO GLUCONATO	1		
FERROSO SOLFATO/ACIDO ASCORBICO	2		
SODIO FERRIGLUCONATO		11	
Totale	3	793	564

Tabella 11. Segnalazioni di reazioni allergiche di farmacovigilanza distribuite per SOC_PT (System Organ Classification _Preferred Term).

Distribuzione per SOC_PT

MedDRA SOC	MedDRA PT	Numero di segnalazioni		
		B03AA	B03AB	B03AC
Disturbi del sistema immunitario	Allergia alimentare			1
	Ipersensibilità a farmaci		8	
	Reazione all'eccipiente		1	
	Edema allergico		1	
	Ipersensibilità		27	15
	Reazione anafilattica		6	4
	Reazione anafilattoide		1	
	Shock anafilattico		11	3
	PT che nell'SMQ ricadono in "Condizioni di shock anafilattico/anafilattoidi"			

CONCLUSIONI

La trasfusione di sangue ed emocomponenti non è mai stata così sicura come oggi, ma non è ancora del tutto priva di eventi avversi. Dai dati della letteratura e dai rapporti di emovigilanza elaborati dalle Autorità Competenti europee ed internazionali emerge che si è registrata una riduzione degli eventi avversi legati alla trasfusione, in particolare la trasmissione di agenti infettivi. È da sottolineare come la maggior parte degli effetti indesiderati alla trasfusione notificati ai vari sistemi di emovigilanza, incluso quello italiano, sia costituito da eventi a basso grado di severità (grado lieve) che non comporta il ricorso a terapie e con risoluzione dei sintomi, ove presenti, nel giro di qualche ora o di qualche giorno. Le reazioni febbrili non emolitiche e le manifestazioni allergiche rappresentano gli effetti indesiderati maggiormente segnalati.

Focalizzando la nostra indagine sulla sicurezza della trasfusione, possiamo rilevare come a fronte di 27.275.582 unità di concentrati eritrocitari trasfuse in Italia nel periodo 2011-2021 siano stati notificati 13.811 effetti indesiderati di ogni livello di severità (pari a 1 ogni 1.974 unità trasfuse) ed un totale di 197 effetti indesiderati gravi (pari a 1 ogni 138.455 unità trasfuse).

Nel periodo 2011-2021, sono stati notificati 23 casi di decesso correlati alla trasfusione di concentrati eritrocitari di cui 11 (48%) a basso grado di imputabilità; in 6 di essi la correlazione con l'evento trasfusionale è stata definita "Esclusa/Improbabile".

Ad ulteriore integrazione dei dati citati, si riporta lo studio spagnolo sulla sicurezza della terapia trasfusionale a domicilio: Home transfusion: three decades of practice at a tertiary care hospital. Lo studio è stato focalizzato su dati raccolti dal 1985 al 2015, con particolare attenzione sulla fattibilità e sulla sicurezza della procedura trasfusionale a domicilio (HT) e alla ricerca di eventi avversi della trasfusione, confrontati con quelli ospedalieri. I risultati dello studio evidenziano un tasso di effetti avversi pari al 2.68% con diminuzione significativa nel tempo. La febbre era la reazione avversa più comune. I pazienti che hanno ricevuto trasfusioni di più di un prodotto del sangue in un giorno erano ad un rischio più elevato di eventi avversi. Non sono stati rilevati errori o casi di mancato intervento e nessun paziente è stato ricoverato in ospedale per questa causa. L'indagine sulle pratiche di HT in ospedali simili ha mostrato una grande variazione nella pratica.

I medicinali contenenti ferro a somministrazione per via IV possono dar luogo a reazioni allergiche gravi e potenzialmente fatali. Tali reazioni possono verificarsi nonostante una precedente somministrazione sia stata tollerata e, eventualmente, preceduta da una dose di prova negativa.

Analizzando i dati di consumo a livello nazionale relativi agli ultimi dieci anni circa, oltre 30 milioni di fiale sono state somministrate. Ammettendo che il consumo sia stato costante, dai dati di farmacovigilanza nazionale degli ultimi 11 anni su oltre 37 milioni di fiale somministrate sono state registrate solo 51 segnalazioni di reazione avversa allergica grave, di cui tuttavia nessuna fatale, e 28 di reazione avversa allergica non grave.

Nell'insieme, sulla base dei dati attualmente disponibili, alla luce della estrema rarità degli eventi registrati, i benefici della somministrazione del ferro per via IV superano i rischi, a condizione che ci si attenga alle specifiche raccomandazioni suggerite dall'Agenzia come da nota relativa.

Ad oggi, sulla base delle vigenti raccomandazioni emanate dall'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA), la prescrizione del ferro per via IV è vincolata alla somministrazione del farmaco in condizioni difficilmente ottenibili in ambiente extra-ospedaliero. Non ci sono analoghe restrizioni per la trasfusione domiciliare di emocomponenti, che, alla luce dei dati disponibili, seppur sicura, risulta associata ad un numero maggiore di reazioni avverse. Appare quindi fortemente auspicabile che i limiti alla somministrazione extra-ospedaliera possano essere mitigate in ragione del vantaggio terapeutico e organizzativo a favore dell'applicazione delle strategie PBM in tempi antecedenti alla ospedalizzazione dei pazienti chirurgici e nelle condizioni siderocarenziali croniche.

BIBLIOGRAFIA

1. Legge 21 ottobre 2005, n. 219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. (G.U. Serie Generale, n. 251 del 27 ottobre 2005).
2. Decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 recante "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" (Gazzetta Ufficiale n. 300 del 28.12.15, Supplemento ordinario n. 69).
3. Proposed standard definitions for surveillance of non infectious adverse transfusion reactions. ISBT-Working party on Haemovigilance. July 2011 (Incorporating correction to TRALI definition, as adopted June 2013)
4. European commission. Directorate B - Health systems, medical products and innovation B4 – Medical products: quality, safety, innovation. Summary of the 2019 annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components (data collected from 01/01/2018 to 31/12/2018).
5. Narayan S (Ed) Poles D et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2020 Annual SHOT Report (2021).
6. Swissmedic, Istituto svizzero per gli agenti terapeutici - Divisione Sicurezza dei medicinali. Emovigilanza. Rapporto annuale 2020. Luglio 2021.
7. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 18eme rapport national d'hémovigilance. Decembre 2021.
8. TRIP Foundation (Transfusion and Transplantation Reactions in Patients). TRIP REPORT 2020 HEMOVIGILANCE. EXTENDED VERSION. The Netherlands 2021.
9. Politis C, Wiersum JC, Richardson C, Robillard P, Jorgensen J, Renaudier P, Faber JC, Wood EM. The International Haemovigilance Network Database for the Surveillance of Adverse Reactions and Events in Donors and Recipients of Blood Components: technical issues and results. Vox Sang. 2016 Nov;111(4):409-417.
10. Kracalik I, Mowla S, Basavaraju SV, Sapiano MRP. Transfusion-related adverse reactions: Data from the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module - United States, 2013-2018. Transfusion. 2021 May;61(5):1424-1434.
11. Tian X, Kong Y, Wang J, He R, Li L, Liu Z; CHN Collaborators. Development of the Chinese Haemovigilance Network and reporting of adverse transfusion reactions from 2018 to 2020. Vox Sang. 2022 May 13. doi: 10.1111/vox.13291.
12. Yin Y, Tian X, Li L, Kong Y, Wang J, Lin F, Song N, Chen Q, Gan J, Peng T, Li X, Wu Y, Ge H, Wang H, Jiang J, Bai L, Ji H, Zhao G, Huang Y, Liu Z; Chinese Haemovigilance Network. First annual report of Chinese haemovigilance network. Vox Sang. 2021 Jul; 116 (6):718-724.
13. Duzenli Kar Y, Ozkorucu Yildirgan D, Aygun B, Erdogmus D, Altinkaynak K. Retrospective evaluation of acute transfusion reactions in a tertiary hospital in Erzurum, Turkey. North Clin Istanbul 2021; 8 (3):261–268.
14. Saha S, Krishna D, Prasath R, Sachan D. Incidence and Analysis of 7 Years Adverse Transfusion Reaction: A Retrospective Analysis. Indian J Hematol Blood Transfus. 2020 Jan; 36 (1):149-155.
15. Bisht A, Marwaha N, Kaur R, Gupta D, Chhabra R. Haemovigilance Programme of India: Comparative analysis of transfusion reactions reported over a 5-year period through two reporting formats and key recommendations for blood safety. 2020; 14:103-16.
16. García D, Aguilera A, Antolín F, Arroyo JL, Lozano M, Sanroma P, Romón I. Home transfusion: three decades of practice at a tertiary care hospital. Transfusion. 2018 Oct; 58 (10):2309-2319

6. ASPETTI LEGALI

A cura di

Dott. M. Bolcato, Dott.ssa A. Caminati

Analisi del contesto normativo.

METODOLOGIA

Nella costruzione della base informativa del dominio “Aspetti legali” si è attuata una analisi del contesto normativo.

Per farlo si sono ricercate e analizzate in questo ordine le seguenti fonti:

- leggi e regolamenti provenienti da entità governative europee, nazionali, regionali e locali
- raccomandazioni, istruzioni e protocolli emanati da enti di riferimento sovranazionali, nazionali, regionali, locali

I temi ricercati tramite parole chiave sono: safety intravenous iron, safety iron deficiency, non-hospitalized settings blood transfusion, Patient Blood Management safety. Si è operata poi una analisi dei risultati ottenuti isolando esclusivamente gli articoli che abbiano pertinenza legale.

Infine è stata eseguita una ricerca anche nella cosiddetta “letteratura grigia”, ossia testi non pubblicati attraverso i comuni canali di indicizzazione scientifica. Tale aspetto per le caratteristiche del dominio improntato agli aspetti legali oltreché scientifici appare particolarmente importante.

RISULTATI

Leggi e regolamenti provenienti da entità governative europee, nazionali, regionali e locali

Carta dei diritti fondamentali del Unione Europea

Articolo 6: Ogni individuo ha diritto alla libertà e alla sicurezza.

Articolo 35: Protezione della salute. Ogni persona ha il diritto di accedere alla prevenzione sanitaria e di ottenere cure mediche alle condizioni stabilite dalle legislazioni e prassi nazionali. Nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche ed attività dell'Unione è garantito un livello elevato di protezione della salute umana.

Costituzione della Repubblica Italiana

Articolo 32: La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.

LEGGE 8 marzo 2017, n. 24. Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie.

Art. 1 Sicurezza delle cure in sanità 1. La sicurezza delle cure è parte costitutiva del diritto alla salute ed è perseguita nell'interesse dell'individuo e della collettività. 2. La sicurezza delle cure si realizza anche mediante l'insieme di tutte le attività finalizzate alla prevenzione e alla gestione del rischio connesso all'erogazione di prestazioni sanitarie e l'utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche e organizzative.

Art. 5. Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida. 1. Gli esercenti le professioni sanitarie, nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della salute, da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, e da aggiornare con cadenza biennale. In mancanza delle suddette raccomandazioni, gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali.

Decreto Ministero della Salute. 2 novembre 2015. Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. (GU Serie Generale n. 300 del 28.12.2015 – supplemento Ordinario n. 69).

Art. 25. Sicurezza della trasfusione. 1. Ai fini della prevenzione di errori che possono comportare reazioni avverse alla trasfusione, dalla fase di prelievo dei campioni per le indagini pre-trasfusionali fino al momento della trasfusione, devono essere adottate procedure di identificazione e abbinamento univoci del paziente, dei campioni di sangue e delle unità trasfusionali.

2. Entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto, è introdotto l'utilizzo di stringhe (braccialetti), contenenti i dati identificativi dei pazienti candidati a terapia trasfusionale in regime di ricovero ed ambulatoriale, al fine di garantire un più elevato livello di sicurezza della trasfusione, con particolare riferimento alla prevenzione delle reazioni da incompatibilità ABO.

3. I dati obbligatori minimi da riportare sugli appositi braccialetti identificativi sono: cognome, nome, data di nascita, sesso.

4. Le procedure atte a garantire la sicurezza della trasfusione relative a prelievi, richiesta, assegnazione, consegna, trasporto e tracciabilità sono condotte in conformità a quanto prescritto nell'Allegato VII.

5. Al fine della prevenzione della trasfusione evitabile, sono definiti e implementati, sul territorio nazionale, specifici programmi (Patient Blood Management), con particolare riferimento alla preparazione del paziente a trattamenti chirurgici programmati, sulla base di linee guida da emanare a cura del Centro nazionale sangue entro sei mesi dall'entrata in vigore del presente decreto.

Ministero della Salute. Decreto 23 maggio 2022, n. 77. Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale.

La Casa della Comunità (CdC) è il luogo fisico e di facile individuazione al quale i cittadini possono accedere per bisogni di assistenza sanitaria, socio-sanitaria a valenza sanitaria e il modello organizzativo dell'assistenza di prossimità per la popolazione di riferimento. Nella Casa della Comunità lavorano in modalità integrata e multidisciplinare tutti i professionisti per la progettazione ed erogazione di interventi sanitari e di integrazione sociale ai sensi dell'articolo 1, comma 163, della legge 31 dicembre 2021, n. 234, subordinatamente alla sottoscrizione della relativa Intesa ivi prevista e alla sottoscrizione dell'accordo previsto all'articolo 21, comma 1, del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017, anche al fine di definire gli ambiti delle competenze del Servizio sanitario nazionale da un lato e dei comuni dall'altro, mediante l'impiego delle risorse umane e strumentali di rispettiva competenza disponibili a legislazione vigente.

Ministero della Salute. Decreto 26 maggio 2022. Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2022. (22A03864) (GU Serie Generale n.154 del 04-07-2022) Allegato 1

“Il CNS promuove dal 2012, in linea con la Risoluzione WHA63.12 del 21/05/2010 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il Patient Blood Management (PBM), una strategia diretta a predisporre “metodi e strumenti innovativi e più efficaci per garantire l'appropriatezza della gestione, organizzativa e clinica, della risorsa sangue”, affrontando tutti i fattori di rischio trasfusionale modificabili ancor prima che sia necessario prendere in considerazione il ricorso alla terapia trasfusionale stessa. Esiste una grande quantità di evidenze scientifiche che dimostra come la corretta implementazione del PBM sia in grado di determinare un rilevante miglioramento qualitativo delle prestazioni erogate, riducendo la necessità della terapia trasfusionale, la morbilità perioperatoria, la mortalità, la durata della degenza e i costi ad essa associati. In tale contesto, il CNS ha attuato un Progetto di verifica del livello di implementazione del PBM sul territorio nazionale mediante una prima survey CNS sull'implementazione dei programmi di PBM in Italia (anno 2018)¹³ ed una pesatura delle realtà regionali dalla quale è emerso che complessivamente solamente il 30,7% dei presidi ospedalieri rispondenti ha raggiunto un buon livello di implementazione, persistendo inoltre una consistente disomogeneità tra le regioni (Tabella 4). Al fine di estendere in maniera adeguata l'utilizzo dei programmi di PBM per le finalità sopra esposte, le Regioni, attraverso le direzioni sanitarie ospedaliere e i CoBUS, daranno attuazione a quanto previsto dall'art. 25 del D.M. 2 novembre 2015¹⁴, dalla Linea Guida CNS 05 del 27/10/2016, dalle Linee guida europee per l'implementazione di programmi di PBM e dall'accordo Stato-Regioni “Linee di indirizzo per il governo del paziente chirurgico programmato”.

RACCOMANDAZIONI, ISTRUZIONI E PROTOCOLLI EMANATI DA ENTI DI RIFERIMENTO SOVRANAZIONALI, NAZIONALI, REGIONALI, LOCALI

World Health Organization. Policy Brief. The urgent need to implement Patient Blood Management. 2021

Who will benefit from PBM and how?

The benefits of PBM for health care institutions and hospitals include:

- reduced costs and resource utilization;
- improved hospital key performance indicators in terms of complication rates, average lengths of stay in hospital, readmissions and mortality;
- improved patient safety and quality of care;
- reduced institutional dependency on transfusion.

The benefits of PBM for health insurance systems include:

- improved cost containment;
- less morbid customer base.

The benefits of PBM for health authorities at the federal and jurisdictional levels include:

- improved community and population health status in terms of
 - work productivity,
 - educational status,
 - years lived with disability,
 - neonatal and infant health outcomes,
 - maternal mortality;
- improved and more effective resource allocation;
- improved productivity in health care;
- improved access to health care;
- reduced national dependency on transfusion;
- improved pandemic response.

European Commission. March 2017. Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU A Practical Implementation Guide for Hospitals.

This PBM Implementation Guide for hospitals was delivered to the European Commission under that contract. An equivalent guide for authorities on developing national PBM programmes was also developed under the contract. These guides have no regulatory or legally-binding status but are intended as tools to support hospitals and authorities in EU Member States in establishing PBM as a standard to improve quality and safety of patient care. In order to ensure appropriate and optimal use of blood and blood components, transfusion decisions should always adhere to current evidence-based guidelines, and be taken after careful evaluation of a variety of patient-specific and patient-group-specific factors.

European Medicines Agency EMA. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. 2013

Intravenous iron medicines are used when iron supplements given by mouth cannot be used or do not work. All intravenous iron medicines have a small risk of causing allergic reactions which can be lifethreatening if not treated promptly. The Committee therefore concluded that measures should be put in place to ensure the early detection and effective management of allergic reactions that may occur. Iron preparations should only be given in an environment where resuscitation facilities are available, so that patients who develop an allergic reaction can be treated immediately. In addition, the CHMP considered that the current practice of first giving the patient a small test dose is not a reliable way to predict how the patient will respond when the full dose is given. A test dose is therefore no longer recommended but instead caution is warranted with every dose of intravenous iron that is given, even if previous administrations have been well tolerated.

Linea Guida n. 05 emanata dal Centro Nazionale Sangue indirizzata alle Direzioni Sanitarie sul territorio Nazionale Italiano del 27/10/2016.

Accordo, ai sensi dell'articolo 4, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Linee di indirizzo per il governo del percorso del paziente chirurgico programmato" (Rep. atti n. 100/CSR del 9 luglio 2020).

Agenzia Italiana del Farmaco. AIFA. Medicinali contenenti ferro per via endovenosa – Chiarimenti sulle raccomandazioni per la gestione dei casi di ipersensibilità. 2021

- I medicinali contenenti ferro da somministrare per via IV possono determinare gravi reazioni di ipersensibilità, compresa anafilassi, talvolta ad esito fatale;
- I medicinali contenenti ferro per via IV non devono essere somministrati in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti, ed in pazienti con ipersensibilità grave ad altri medicinali contenenti ferro per via parenterale;
- Il rischio di ipersensibilità è maggiore nei soggetti con allergie note (incluse le allergie ai farmaci) e nei pazienti con patologie infiammatorie o del sistema immunitario (per es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide), così come nei pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altra allergia atopica. In questi il ferro per via IV deve essere usato solo se si ritiene che il beneficio superi chiaramente il possibile rischio;
- Per minimizzare i rischi, i medicinali contenenti ferro per via IV devono essere somministrati secondo la posologia e la modalità di somministrazione descritti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ogni singolo medicinale;
- I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di eventuali sintomi/segni di ipersensibilità durante e per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione IV di tali farmaci;
- I medicinali contenenti ferro per via IV devono essere somministrati solo quando siano immediatamente disponibili sia personale qualificato in grado di valutare e gestire reazioni anafilattiche/anafilattoidi, sia apparecchiature di rianimazione. Si precisa che, quali condizioni non derogabili per la somministrazione in sicurezza di complessi di ferro per via IV, devono intendersi la disponibilità di apparecchiature di rianimazione (almeno la dotazione di un carrello per le emergenze con l'occorrenza per la rianimazione cardiorespiratoria), come requisito di base e la presenza di operatori sanitari adeguatamente formati per il riconoscimento di una reazione di ipersensibilità grave e l'esecuzione delle manovre di rianimazione cardiorespiratoria, se necessario.

Regione Emilia Romagna. Linee di indirizzo per la Sicurezza nella terapia farmacologica n. 8. Aggiornamento settembre 2020 (Rev.1) Luglio 2020. Strategie organizzative per la gestione in sicurezza della terapia marziale endovenosa nei pazienti assistiti in ambiti diversi dal ricovero ospedaliero.

BIBLIOGRAFIA

1. Bolcato M, Beverina I, Rodriguez D, Aprile A, Trabucco Aurilio M. Organizational Strategies for the Management of Intravenous Iron Therapy in Non-Hospitalized Settings: A Safe Opportunity to Implement Patient Blood Management in Italy. *Healthcare (Basel)*. 2021 Sep 16;9(9):1222.
2. Bolcato M, Beverina I. Organisational strategies for the safe management of intravenous iron therapy: a revolutionary tool for implementing Patient Blood Management. *Blood Transfus*. 2022 Mar;20(2):175-176.
3. Krishnamoorthy A, Hadi FA, Naidu A, Sathar J. The modern implementation of patient blood management (PBM) in Malaysia: the use of intravenous iron in severe anaemia with iron deficiency - A Case Report. *Med J Malaysia*. 2017 Feb;72(1):53-54.
4. Rampton, D.; Folkersen, J.; Fishbane, S.; Hedenus, M.; Howaldt, S.; Locatelli, F.; Patni, S.; Szebeni, J.; Weiss, G. Hypersensitivity Reactions to Intravenous Iron: Guidance for Risk Minimization and Management. *Haematologica* 2014, 99, 1671–1676.
5. Bolcato M, Russo M, Trentino K, Isbister J, Rodriguez D, Aprile A. Patient blood management: The best approach to transfusion medicine risk management. *Transfus Apher Sci*. 2020 Aug;59(4):102779. Isbister JP, Pearse BL, Delaforce AS, Farmer SL. Patients' Choice, Consent, and Ethics in Patient Blood Management. *Anesth Analg*. 2022 Sep 1;135(3):489-500.
6. Bolcato M, Rodriguez D, Aprile A. Guiding Principles for Surgical Pathways: A Tool for Improving Outcomes and Patient Safety. *Front Public Health*. 2022 Apr 8;10:869607.

7. ANALISI ORGANIZZATIVA

A cura di

*Dott.ssa A. Caminati, Dott. I. Beverina,
Prof.ssa S. Vaglio, Dott.ssa E. Veropalumbo*

Analisi delle modalità organizzative per attuare la strategia terapeutica in esame e le risorse necessarie. Presentazione ed analisi di modelli organizzativi esistenti e possibili evoluzioni degli stressi.

Nel contesto dell'applicazione di strategie di Patient Blood Management (PBM) volte a garantire il miglior outcome del paziente e la sicurezza trasfusionale attraverso la trasfusione evitabile, utilizzando strategie alternative applicabili precocemente e prima che il paziente sia ospedalizzato, si intende condurre un'analisi per la valutazione della sicurezza della somministrazione della terapia marziale per via endovenosa nel contesto extraospedaliero in pazienti affetti da anemia siderocarenziale.

Obiettivo dello studio è quello di considerare modelli terapeutici ed organizzativi che prevedano la somministrazione di preparati di ferro endovenoso in contesto territoriale (extraospedaliero) sicuramente più favorevoli al paziente in termini di confort (cure domiciliari) e di precocità di intervento. Questo consentirebbe di ridurre altresì il ricorso alla terapia trasfusionale inappropriata anche a garanzia dell'autosufficienza di sangue ed emocomponenti.

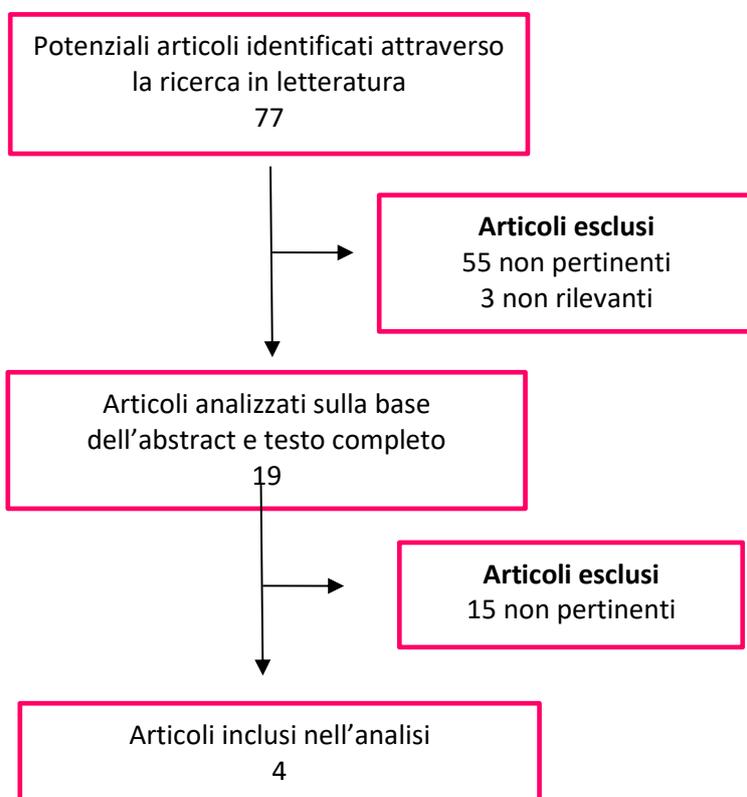
MATERIALI E METODI

Poiché il quesito di ricerca riguardava l'analisi delle modalità organizzative per attuare la strategia terapeutica con Ferro intravenoso in contesti extraospedalieri e le risorse necessarie, presentazione ed analisi di modelli organizzativi esistenti e possibili evoluzioni degli stessi, le parole chiave utilizzate sono state le seguenti.

Key words: Iron-Deficiency Anemia* AND iron intravenous management AND home assistance

Nella ricerca sui modelli organizzativi, oltre alla strategia principale attuata su MEDLINE, sono stati inclusi la ricerca manuale nei riferimenti della letteratura selezionata, i documenti rilasciati dalle autorità di controllo (EMA, AIFA), e la letteratura grigia (figura 1).

Figura 1. Selezione degli articoli per il dominio "Analisi organizzativa".



La ricerca della letteratura secondaria, che ha incluso la letteratura grigia, i rapporti di farmacovigilanza ha prodotto un totale di 4 articoli.

1. Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut* 2021 Nov;70(11):2030-2051

Queste linee guida sono state commissionate dalla British Society of Gastroenterology (BSG) nel 2018, a seguito di una proposta approvata dal Clinical Standards and Services Committee. Sono state sviluppate in conformità con il processo delle linee guida BSG (versione rivista 2018) e lo strumento Agree.

L'obiettivo di queste linee guida è riassumere le evidenze contemporanee sulla diagnosi e la gestione dell'IDA negli adulti e fornire raccomandazioni basate su questo alla luce degli sviluppi dalla pubblicazione originale nel 2000, aggiornata l'ultima volta nel 2011.¹⁸ Le linee guida sono principalmente destinate a operatori sanitari nel settore dell'assistenza primaria e secondaria nel Regno Unito, sebbene molti aspetti siano rilevanti per i servizi sanitari in altre parti del mondo.

Raccomandazioni organizzative: Tutti i fornitori di servizi dovrebbero avere chiari punti di riferimento e percorsi di gestione per i pazienti con IDA (qualità dell'evidenza — bassa, consenso — 100%, forza della dichiarazione — forte). Per garantire un uso efficiente delle risorse, i percorsi IDA devono essere forniti da un team designato guidato da un medico senior (qualità dell'evidenza — bassa, consenso — 100%, forza dell'affermazione — forte). I fornitori di servizi devono mirare ad avere una base di assistenza ambulatoriale per la somministrazione di ferro parenterale (qualità dell'evidenza — bassa, consenso — 100%, forza dell'affermazione — forte).

2. Bolcato M, Beverina I, Rodriguez D, Aprile A, Trabucco Aurilio M. Organizational Strategies for the Management of Intravenous Iron Therapy in Non-Hospitalized Settings: A Safe Opportunity to Implement Patient Blood Management in Italy. *Healthcare (Basel)*. 2021 Sep 16;9(9):1222.

Obiettivo: descrivere gli aspetti organizzativi per il trattamento con Ferro IV di persone affette da anemia da carenza di ferro in contesti extraospedalieri. Nell'articolo viene analizzata la prima Linea guida italiana per la sicurezza della terapia farmacologica su "Strategie organizzative per la gestione sicura della terapia con ferro per via endovenosa nei pazienti in contesti non ospedalieri" realizzata dalla Regione Emilia Romagna.

Nel documento vengono fornite indicazioni sulla somministrazione in sicurezza del ferro per via endovenosa, dando rilevanza alla necessità di definire modalità organizzative che permettano di avere un team addestrato, protocolli e procedure condivise, presidi e apparecchiature per interventi in emergenza.

3. Lucas S, Garg M, Intravenous iron: an update, *Internal Medicine Journal* 2024 Jan;54(1):26-34.

Obiettivi: valutare la sicurezza e l'esperienza del paziente inerente il servizio di infusione di ferro a domicilio. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo, comprendente pazienti adulti che hanno ricevuto ferro per via endovenosa tramite il servizio "Hospital in The Home" (inclusi n.197 pazienti). È stata effettuata una revisione delle cartelle per rilevare gli eventi avversi (EA) documentati. Inoltre, è stato realizzato un sondaggio telefonico per valutare l'accettazione del paziente rispetto al setting domiciliare.

Risultati: sono stati inclusi 197 pazienti (181 carbossimaltosio ferrico e 16 derisomaltosio ferrico). Sei pazienti (3%) (2 su 181 pazienti che hanno ricevuto carbossimaltosio ferrico rispetto a 4 su 16 pazienti che hanno ricevuto derisomaltosio ferrico, $P < 0.001$, valore esatto di Fisher) hanno manifestato eventi avversi, principalmente mal di testa e prurito. Il 98% dei pazienti che hanno partecipato al sondaggio telefonico (n.57/58) hanno avuto un'esperienza positiva, si sono sentiti al sicuro, e hanno preferito che le future infusioni avvenissero a casa (52/58).

Conclusione: una strategia organizzativa che prevede l'infusione di ferro domiciliare è risultata sicura e ben accettata dai pazienti.

4. Ruiz-Castellano M, Jericó C, García-Erce JA; Grupo de expertos en administración de hierro intravenoso de la SEHAD. Intravenous iron administration in Home Hospitalization Units: Good practice recommendations. *Med Clin (Barc)*. 2023 Oct 27;161(8):351-356.

L'ospedalizzazione al domicilio o HAD, è una modalità di cura alternativa, che permette di eseguire procedure diagnostiche, terapeutiche e assistenziali al domicilio del paziente.

Il ferro IV svolge un ruolo chiave nella gestione delle persone pluripatologiche croniche, trattate dalle unità di assistenza domiciliare. Pertanto, questo, dovrebbe rientrare fra i servizi offerti al domicilio. Nel presente documento sono definite una serie di raccomandazioni e buone pratiche derivate da EMA e AEMPS, per la somministrazione di ferro in sicurezza in setting domiciliare. In particolare sono riportati i criteri per la somministrazione al domicilio secondo il profilo patologico, la necessità dell'autorizzazione dal centro ospedaliero, il consenso informato del paziente e le necessarie misure di sicurezza (figura 2).

Figura 2. Criteri per la somministrazione del ferro al domicilio.

Propuesta de *checklist* para la administración intravenosa de hierro carboximaltosa en el domicilio

Procedimiento antes de la administración

- Identificar de forma inequívoca al paciente
- Comprobar posibles alergias o reacciones adversas presentadas en caso de administraciones previas
- Revisar la prescripción del tratamiento con hierro y la pauta de administración
- Revisar las recomendaciones generales del medicamento a administrar, siguiendo las notas de farmacia, que dependerán de cada centro
- Informar al paciente del procedimiento a realizar, y de los posibles efectos adversos a corto plazo que podrían presentarse
- Controlar los signos vitales del paciente

Procedimiento durante la administración

- Canalizar una vía venosa. En caso de disponer de un acceso venoso, comprobar su permeabilidad y su buen estado
- Verificar la dosis y utilizar una técnica aséptica para la preparación y la administración del hierro
- En el domicilio, este grupo de trabajo recomienda administrar el hierro carboximaltosa en perfusión. Para ello, el hierro carboximaltosa solo puede diluirse en solución estéril de cloruro sódico (CINA) al 0,9% y no debe diluirse a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml
- Según indica la ficha técnica, se diluirá el hierro carboximaltosa en un máximo de 100 ml de suero fisiológico cuando es de 500 mg, y en 250 ml cuando es de 1.000 mg a fin de evitar la sobrecarga hídrica. Este grupo de trabajo recomienda la administración en el domicilio mediante una infusión de 15-30 minutos
- Deberá supervisarse atentamente la aparición de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad, especialmente si es la primera dosis
- Ante la aparición de sintomatología nueva durante la administración del fármaco (dificultad respiratoria, prurito, aparición de eritema y otros síntomas) es recomendable suspender la infusión e informar al médico referente. Es importante anotar el tiempo de infusión relacionado con la aparición de los síntomas
- Monitorizar los signos vitales al finalizar la infusión

Procedimiento después de la administración

- Vigilar al paciente al menos durante 30 minutos tras la infusión

Contraindicaciones para la administración intravenosa de hierro carboximaltosa

- Hipersensibilidad al principio activo, al producto o a cualquiera de sus componentes
- Reacciones de hipersensibilidad graves previas a otros productos de hierro intravenoso
- Anemia no debida a la deficiencia de hierro
- Sobrecarga férrica
- Primer trimestre de embarazo

Gli Autori auspicano la strutturazione di un registro basato su database sanitari e medici con i casi trattati, le loro indicazioni, gli eventi avversi rilevati e le azioni intraprese per contrastarli.

ANALISI DELLA MODALITÀ ORGANIZZATIVE PER ATTUARE LA STRATEGIA TERAPEUTICA CON FERRO INTRAVENOSO IN CONTESTI EXTRAOSPEDALIERI E LE RISORSE NECESSARIE.

PRESENTAZIONE ED ANALISI DI MODELLI ORGANIZZATIVI ESISTENTI E POSSIBILI EVOLUZIONI DEGLI STESSI.

Nell'anno 2013 il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso una revisione sulla sicurezza nell'uso dei medicinali contenenti ferro per somministrazione endovenosa utilizzati per trattare la carenza di ferro e l'anemia siderocarenziale su richiesta dell'agenzia francese. I prodotti valutati sono stati: il carbossimaltoso ferrico, il ferrigluconato sodico e il saccarato ferrico. Il CHMP ha esaminato i dati disponibili tratti da studi preclinici e clinici, letteratura pubblicata, esperienza post-immissione in commercio, relativamente alla sicurezza dei medicinali contenenti ferro per via endovenosa per quanto riguarda le reazioni di ipersensibilità (anafiltiche/anafilattoidi) e ha concluso che complessivamente i benefici di questi medicinali sono maggiori rispetto ai rischi nelle situazioni di carenza di ferro nelle quali il ferro per via orale non è sufficiente o non è tollerato, a condizione che siano adottate - in fase di somministrazione endovenosa - misure adeguate a ridurre al minimo il rischio di reazioni allergiche, utilizzando i prodotti secondo la posologia e la modalità di somministrazione previsti in scheda tecnica. È pertanto necessario disporre, durante la somministrazione del Ferro IV, di misure adeguate al riconoscimento tempestivo dell'eventuale evento avverso e della sua tempestiva gestione. A tal fine, EMA si è espressa indicando che: "...the CHMP emphasised that the products should only be administered when staff trained to evaluate and manage anaphylactic reactions is immediately available, in an environment where full resuscitation facilities can be assured"

I medicinali contenenti ferro per via endovenosa devono pertanto essere somministrati solo:

- quando è immediatamente disponibile personale in grado di valutare e gestire reazioni anafilattiche;
- in ambiente dotato di apparecchiature complete per la rianimazione.

Tra le misure di minimizzazione del rischio, EMA ha ritenuto quindi necessaria la riformulazione delle sezioni delle schede tecniche dei prodotti Ferro IV riguardanti il rischio di comparsa di reazioni di ipersensibilità, comprese le sezioni relative alla gravidanza, e di prevedere che i pazienti siano attentamente monitorati rispetto alla comparsa di segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità durante e per almeno 30 minuti dopo ogni iniezione del medicinale; tali indicazioni valgono per ogni dose di medicinale somministrato, anche se le somministrazioni precedenti sono state ben tollerate.

AIFA, nello stesso anno, ha recepito e confermato quanto indicato da EMA con apposita nota informativa importante di sicurezza (<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-sumedicinali-contenenti-ferro-25-10-2013->). (Documento RER, 2020)

NOTA AIFA. COMUNICAZIONE DI SICUREZZA AGLI OPERATORI SANITARI 25 Maggio 2021 Medicinali contenenti ferro per via endovenosa – Chiarimenti sulle raccomandazioni per la gestione dei casi di ipersensibilità, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ribadisce quanto segue:

- I medicinali contenenti ferro da somministrare per via IV possono determinare gravi reazioni di ipersensibilità, compresa anafilassi, talvolta ad esito fatale;
- I medicinali contenenti ferro per via IV non devono essere somministrati in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti, ed in pazienti con ipersensibilità grave ad altri medicinali contenenti ferro per via parenterale;
- Il rischio di ipersensibilità è maggiore nei soggetti con allergie note (incluse le allergie ai farmaci) e nei pazienti con patologie infiammatorie o del sistema immunitario (per es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide), così come nei pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altra allergia atopica. In questi il ferro per via IV deve essere usato solo se si ritiene che il beneficio superi chiaramente il possibile rischio;

- Per minimizzare i rischi, i medicinali contenenti ferro per via IV devono essere somministrati secondo la posologia e la modalità di somministrazione descritti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ogni singolo medicinale;
- I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di eventuali sintomi/segni di ipersensibilità durante e per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione IV di tali farmaci;
- I medicinali contenenti ferro per via IV devono essere somministrati solo quando siano immediatamente disponibili sia personale qualificato in grado di valutare e gestire reazioni anafilattiche/anafilattoidi, sia apparecchiature di rianimazione. Si precisa che, quali condizioni non derogabili per la somministrazione in sicurezza di complessi di ferro per via IV, devono intendersi la disponibilità di apparecchiature di rianimazione (almeno la dotazione di un carrello per le emergenze con l'occorrenza per la rianimazione cardiorespiratoria), come requisito di base e la presenza di operatori sanitari adeguatamente formati per il riconoscimento di una reazione di ipersensibilità grave e l'esecuzione delle manovre di rianimazione cardiorespiratoria, se necessario.

STRATEGIE ORGANIZZATIVE PER LA SOMMINISTRAZIONE SICURA DI FERRO INTRAVENOSO IN CONTESTI DIVERSI DAL RICOVERO OSPEDALIERO.

PREMESSA

È ormai risaputo che l'anemia da carenza di ferro (IDA) è un problema di salute globale, che colpisce molti milioni di persone in tutto il mondo. Sebbene il ferro per via orale dovrebbe essere la prima opzione terapeutica in molti casi, in condizioni specifiche, il ferro per via endovenosa (IV) può essere il prodotto di scelta per favorire un pronto recupero emopoietico. I composti di ferro IV di ultima generazione sembrano fornire un elevato profilo di sicurezza. Tuttavia, con l'obiettivo di minimizzare il rischio di ritardo nel riconoscimento e nel trattamento delle gravi reazioni di ipersensibilità, nel 2013 l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), nell'ambito del documento intitolato "Nuove raccomandazioni per gestire il rischio di reazioni allergiche con ferro per via endovenosa contenenti medicinali", ha affermato che "I medicinali a base di ferro per via endovenosa devono essere somministrati solo quando sia immediatamente disponibile personale addestrato alla valutazione e alla gestione delle reazioni anafilattiche e anafilattoidi nonché strutture di rianimazione". In Italia, ciò ha limitato la somministrazione di ferro EV esclusivamente all'uso ospedaliero, nonostante il fatto che gravi reazioni allergiche (principalmente indotte dalla porzione di carboidrati che circonda il nucleo di ferro) siano eccezionalmente rare. M. Bolcato, I. Beverina *Organisational strategies for the safe management of intravenous iron therapy: a revolutionary tool for implementing Patient Blood Management* *Blood Transfus.* 2022 Mar; 20(2): 175–176.

La letteratura scientifica non riporta particolari modelli organizzativi per la somministrazione del ferro IV nonostante vi siano molteplici esperienze internazionali dove la somministrazione viene effettuata in particolari setting ambulatoriali, ambulatori di Medici di Medicina Generale ecc.

La letteratura riporta infatti, ripetutamente l'efficacia di tali trattamenti, e le precauzioni necessarie atte a ridurre il rischio di danni conseguenti ad effetti collaterali, spesso senza indicare il luogo in cui è possibile effettuare tali prestazioni.

Per queste ragioni, considerata la potenzialità di tale strumento per risolvere efficacemente condizioni croniche di anemia siderocarenziale, tenuto conto delle raccomandazioni di EMA e AIFA, nonché permettere una effettiva realizzazione del PBM, risulta quanto mai doveroso offrire a livello nazionale, strategie organizzative orientate ad interventi efficaci e sicuri per il trattamento di tale condizione cronica in grado di compromettere il benessere di molte persone.

OBIETTIVO

Individuare strategie organizzative che permettano, attraverso l'adattamento ai vari contesti locali, di realizzare percorsi per la gestione in sicurezza della terapia marziale intravenosa (IV) nei pazienti assistiti presso punti assistenziali diversi dall'ambito di ricovero ospedaliero.

VARIABILI DA CONSIDERARE NELL'IMPLEMENTAZIONE DI UN MODELLO ORGANIZZATIVO IN AMBITI ASSISTENZIALI DIVERSI DAL RICOVERO OSPEDALIERO

A tal proposito, può risultare un importante punto di riferimento, il primo documento in Italia predisposto dal Servizio Sanitario della Regione Emilia Romagna *"Strategie organizzative per la gestione in sicurezza della terapia marziale endovenosa nei pazienti assistiti in ambiti diversi dal ricovero ospedaliero"*.

Tale documento riporta le raccomandazioni utili per effettuare la terapia con ferro per via endovenosa in sicurezza (Tabella 1), nonché, le possibili strategie gestionali e organizzative atte a garantire trattamenti sicuri, appropriati e tempestivi indipendentemente dal luogo in cui si effettuano.

Tabella 1. PRECAUZIONI PER LA SOMMINISTRAZIONE DELLA TERAPIA MARZIALE ENDOVENOSA (*"Strategie organizzative per la gestione in sicurezza della terapia marziale endovenosa nei pazienti assistiti in ambiti diversi dal ricovero ospedaliero"* RER, 2020).

Monitorare attentamente i pazienti per segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità durante e dopo ogni somministrazione;
Somministrare il farmaco solamente nel caso in cui sia immediatamente disponibile personale addestrato a valutare e a gestire reazioni anafilattiche
Disporre di apparecchiature, farmaci (che comprendono anche una soluzione iniettabile di adrenalina 1:1000, antistaminici e/o corticosteroidi) e dispositivi medici per gestire reazioni anafilattiche / anafilattoidi nonché per la rianimazione cardiorespiratoria
Mantenere in ogni caso il paziente sotto osservazione per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione
Interrompere immediatamente il trattamento se durante la somministrazione si presentano reazioni di ipersensibilità o segni di intolleranza.

Quando si affrontano scelte organizzative, queste devono essere precedute da un'analisi sistematica del rischio che tenga conto non solo del setting assistenziale ma anche delle competenze e della formazione degli operatori, delle apparecchiature e dei dispositivi medici necessari. A fronte e in conseguenza di tale analisi deve pertanto essere definito, contestualizzandolo alla propria realtà, un preciso flusso organizzativo e di comunicazione fra i professionisti a vario titolo coinvolti nell'attività. (tabella 2).

Tabella 2. Synopsis of Organizational Strategies for Intravenous Iron Therapy

Tratto da: Bolcato M., Beverina I., Blood Transfusion. September 2021.

1. The prescriber must evaluate the case by discussing it with the medical transfusion services staff.
2. Each Local Health Unit must identify facilities where martial therapy administration can be organized and create a specific protocol indicating the equipment to be included in the emergency trolley.
3. First Aid training for facility personnel is mandatory.
4. Local Health Units may enter into collaboration agreements with other public or private bodies accredited with the necessary safety requirements in order to increase the number of suitable locations for administration.
5. Local Health Units will be able to evaluate the implementation of innovative organization solutions such as providing a suitably trained and equipped team to carry out administrations in remote locations or in facilities that do not meet the safety requirements set out in the company operating protocol (e.g., residential aged care facilities, patient homes).

Nella pianificazione degli interventi che permettano la realizzazione dell'obiettivo sopraesposto, è necessario tenere presente alcune variabili:

1. **Coinvolgimento e sensibilizzazione del Medico di Medicina Generale (MMG) e Pediatra di Libera Scelta (PLS).**

Referenti principali, in quanto titolari del rapporto di fiducia con il singolo assistito, relativamente agli aspetti diagnostico-terapeutici in tutte le fasi della vita (DM 77/22). Questi infatti rappresentano i professionisti che generalmente intercettano per primi il bisogno dell'utente e che possono indirizzarlo verso il percorso diagnostico-terapeutico più appropriato in base al grado di urgenza soprattutto laddove esistano percorsi condivisi multidisciplinari.

Il MMG rappresenta altresì il nodo di raccordo tra ospedale e territorio nelle fasi di dimissione/ricovero se necessarie.

2. **Scelta del/dei Setting in cui effettuare la terapia endovenosa a base di Ferro*.**

3. **Valutare l'opzione di un Team multidisciplinare in grado di effettuare la terapia con ferro endovenoso anche al Domicilio del paziente e in Strutture Socio sanitarie.**

4. **Valutazione del personale da impiegare per tale attività, costituzione di un team esperto anche in emergenze extra-ospedaliere (medico, infermiere).**

5. **Valutazione della formazione periodica necessaria per il mantenimento delle competenze inerenti anche interventi di RCP in emergenza.**

6. **Valutazione degli spazi, e del materiale necessario atto a garantire interventi in emergenza in caso di effetti collaterali.**

7. **Predisposizione di protocolli/procedure inerenti sia il percorso organizzativo, clinico assistenziale e il piano d'azione in caso di interventi in emergenza (chi fa che cosa).**

8. **Predisposizione di specifici opuscoli informativi per il paziente e il caregiver.**

*La scelta può essere varia e deve tenere conto delle nuove linee organizzative dettate dal DM 77/2022 "Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale."

Casa della Comunità - Aperte fino a 24h su 24 e 7 giorni su 7, diffuse in tutto il territorio nazionale, sono il luogo fisico e di facile individuazione al quale i cittadini possono accedere per bisogni di assistenza sanitaria e socio-sanitaria. Rappresentano il modello organizzativo dell'assistenza di prossimità per la popolazione.

Nella Casa della Comunità' lavorano in modalità integrata e multidisciplinare tutti i professionisti per la progettazione ed erogazione di interventi sanitari e di integrazione sociale ... (DM77/22).

Questa, già dal prossimo futuro potrebbe rappresentare il luogo strategico in cui pianificare l'attività di un ambulatorio per la somministrazione del ferro endovenoso.

Centrale Operativa Territoriale – La Centrale Operativa Territoriale (COT) svolge una funzione di coordinamento della presa in carico della persona e raccordo tra servizi e professionisti coinvolti nei diversi setting assistenziali: attività territoriali, sanitarie e sociosanitarie, ospedaliere e dialoga con la rete dell'emergenza-urgenza. (DM77/22).

Per le caratteristiche sopra riportate la COT rappresenta un nodo strategico per garantire interventi tempestivi e di raccordo per la presa in carico di pazienti cronici con anemia sideropenica.

Infermiere di Famiglia e Comunità – È la figura professionale di riferimento che assicura l'assistenza infermieristica, ai diversi livelli di complessità, in collaborazione con tutti i professionisti presenti nella comunità in cui opera. Non solo si occupa delle cure assistenziali verso i pazienti, ma interagisce con tutti gli attori e le risorse presenti nella comunità per rispondere a nuovi bisogni attuali o potenziali. (DM77/22).

Questa nuova figura, attraverso l'analisi sistemica della condizione socio sanitaria delle persone assistite al domicilio, permetterà di intercettare casi di anemia cronica sfuggiti nel processo di presa in carico e/o evoluti nel tempo. L'infermiere di famiglia e comunità, sarà in grado di individuare il percorso diagnostico e di trattamento più appropriato coinvolgendo gli specialisti di riferimento.

Unità di continuità assistenziale – È un'équipe mobile distrettuale per la gestione e il supporto della presa in carico di individui, o di comunità, che versano in condizioni clinico-assistenziali di particolare complessità e che comportano una comprovata difficoltà operativa. (DM77/22).

Assistenza domiciliare – *La casa come primo luogo di cura. Le Cure domiciliari sono un servizio del Distretto per l'erogazione al domicilio di interventi caratterizzati da un livello di intensità e complessità assistenziale variabile nell'ambito di specifici percorsi di cura e di un piano personalizzato di assistenza. Trattamenti medici, infermieristici, riabilitativi, diagnostici, ecc., sono prestati da personale sanitario e sociosanitario qualificato per la cura e l'assistenza alle persone non autosufficienti e in condizioni di fragilità, per stabilizzare il quadro clinico, limitare il declino funzionale e migliorare la qualità della vita quotidiana.*

Le Cure domiciliari sono un servizio a valenza distrettuale finalizzato all'erogazione al domicilio di interventi caratterizzati da un livello di intensità e complessità assistenziale variabile nell'ambito di specifici percorsi di cura e di un piano personalizzato di assistenza. (DM 77/22).

Ospedale di comunità. *È una struttura sanitaria di ricovero dell'Assistenza Territoriale, che svolge una funzione intermedia tra il domicilio e il ricovero ospedaliero, per evitare ricoveri ospedalieri impropri o di favorire dimissioni protette in luoghi più idonei al prevalere di fabbisogni sociosanitari, di stabilizzazione clinica, di recupero funzionale e dell'autonomia e più prossimi al domicilio.*

Rete delle cure Palliative– *È costituita da servizi e strutture in grado di garantire la presa in carico globale dell'assistito e del suo nucleo familiare, in ambito ospedaliero, con l'attività di consulenza nelle U.O., ambulatoriale, domiciliare e in hospice. Le cure palliative sono rivolte a malati di qualunque età e non sono prerogativa della fase terminale della malattia. Possono infatti affiancarsi alle cure attive fin dalle fasi precoci della malattia cronico-degenerativa, controllare i sintomi durante le diverse traiettorie della malattia, prevenendo o attenuando gli effetti del declino funzionale.*

BIBLIOGRAFIA

1. Bolcato M et al. "Organizational Strategies for the Management of Intravenous Iron Therapy in Non-Hospitalized Settings: A Safe Opportunity to Implement Patient Blood Management in Italy." *Healthcare*, vol. 9, no. 9, Sept. 2021, p. 1222.
2. Bolcato, M, Beverina I. "Organisational Strategies for the Safe Management of Intravenous Iron Therapy: A Revolutionary Tool for Implementing Patient Blood Management." *Blood Transfusion*, 2021.
3. Lucas S, and Garg M. "Intravenous Iron: An Update." *Internal Medicine Journal*, vol. 54, no. 1, 2024, pp. 26–34.
4. Ministero della Salute, DECRETO 23 maggio 2022, n. 77. Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale.
5. Regione Emilia Romagna. Linee di indirizzo per la Sicurezza nella terapia farmacologica n. 8. Strategie organizzative per la gestione in sicurezza della terapia marziale endovenosa nei pazienti assistiti in ambiti diversi dal ricovero ospedaliero. Aggiornamento settembre 2020 (Rev.1) Luglio 2020.
6. Ruiz-Castellano M et al. "Administración de hierro intravenoso en unidades de hospitalización a domicilio: recomendaciones de buenas prácticas." *Medicina Clínica*, vol. 161, no. 8, 2023, pp. 351–56.
7. Snook J et al. "British Society of Gastroenterology Guidelines for the Management of Iron Deficiency Anaemia in Adults." *Gut*, vol. 70, no. 11, 2021, pp. 2030–51.

8. ANALISI DEGLI ASPETTI ECONOMICI

A cura di

Dott.ssa V. Agostini, Dott.ssa B. Farina

Revisione sistematica degli studi economici sulla strategia terapeutica in esame e sulla terapia trasfusionale, spesso impropriamente utilizzata per la patologia in esame.
Valutazione economica sulla base di parametri desumibili dal contesto italiano.

Sono disponibili pochi studi in letteratura che valutano l'impatto economico dell'implementazione dei programmi di Patient Blood Management (PBM) rispetto alla gestione dell'anemia nel pre e post-operatorio basata sul supporto trasfusionale che non rappresenta la terapia corretta dell'anemia specie se a genesi siderocarenziale.

Nel 2008 lo stato Australiano ha intrapreso un esteso programma nazionale di implementazione dei programmi di PBM e nel 2017 ha valutato, attraverso uno studio retrospettivo su 605.046 pazienti ammessi in quattro grandi ospedali, l'impatto di tali programmi sulla riduzione del supporto trasfusionale, sulla mortalità e morbilità e l'activity based-cost del supporto trasfusionale.

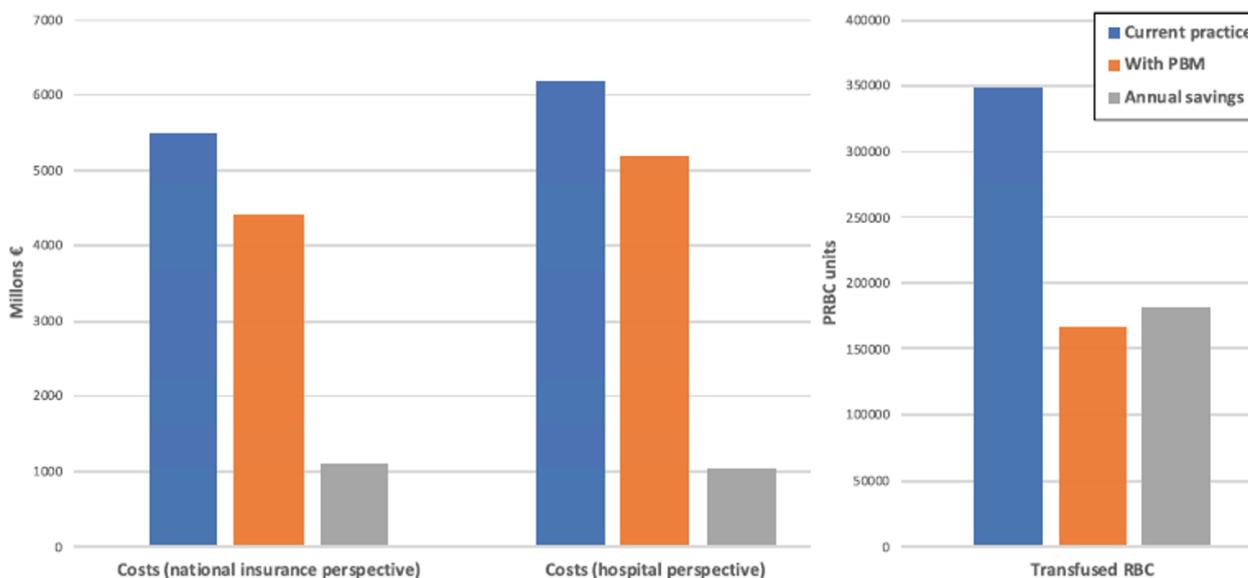
Per quanto riguarda l'impatto sull'utilizzo clinico di emocomponenti la sistematica applicazione dei programmi di PBM ha determinato una riduzione statisticamente significativa di emazie concentrate, plasma e piastrine con un risparmio economico di 18.078.258 dollari americani (costo per l'acquisizione dei prodotti). Per quanto riguarda l'activity-based cost il risparmio ammonta a 80-100 milioni di dollari australiani (78-97 dollari americani) a fronte di 4.5 milioni di dollari australiani (4.4 milioni dollari americani) allocati in cinque anni per il progetto.

Nel 2020 è stato condotto uno studio di valutazione del beneficio economico derivante dalla implementazione di un programma di diagnosi e terapia dell'anemia nel pre-operatorio su una popolazione tedesca di pazienti tedeschi candidati ad interventi chirurgici. 29.170/4.591.060 di pazienti (0.64%) risultava affetto da anemia siderocarenziale prima dell'intervento chirurgico.

Il costo medio per paziente affetto da anemia siderocarenziale e trattato con terapia marziale per via e.v. ammontava a €7.883 contro i 21.744 dei pazienti sottoposti a terapia trasfusionale.

Recentemente è stato pubblicato uno studio francese in cui viene descritto l'impatto sul budget di 10 ospedali derivante dall'implementazione o meno del primo pilastro del PBM in quattro ambiti chirurgici: ortopedia, cardiocirurgia, chirurgia vascolare e toracica ed urologia.

Figura 1. Impatto sul budget complessivo.



Lo studio di Trentino K M, Mace HS, Symons K, Sanfilippo FM, Leahy MF, Farmer SL, Hofmann A, Watts RD, Wallace MH, Murray K. «Screening and Treating Pre-Operative Anaemia and Suboptimal Iron Stores in Elective Colorectal Surgery: A Cost Effectiveness Analysis». Anaesthesia 2021 Mar;76(3):357-36 riporta analisi dei costi di gestione dell'anemia di pazienti in fase preoperatoria.

Il costo medio stimato per lo screening e il trattamento dell'anemia preoperatoria era di AU\$332 (£ 183; US \$ 231; € 204) per paziente. Nell'analisi i pazienti sottoposti a screening hanno trasfuso il 52% in meno di unità di globuli rossi rispetto a quelli non sottoposti a screening (rapporto di tasso = 0.48, IC 95% 0.36-0.63, p<0.001). La differenza media nel costo totale di screening, trattamento e ospedalizzazione tra i gruppi è stata AU\$ 3.776 in meno nel gruppo esaminato (£ 2.080; US \$ 2.629; € 2.325) (IC al 95% AU \$ 1.604-5.947, p < 0,001). Selezione i pazienti elettivi prima dell'intervento per anemia e riserve di ferro non ottimali hanno

ridotto il numero di unità di globuli rossi trasfuso. Ha inoltre comportato costi totali inferiori rispetto al mancato screening dei pazienti, dimostrando così un rapporto costo-efficacia.

Volendo analizzare il costo della terapia marziale per via e.v rispetto al supporto trasfusionale a livello italiano i capitoli di spesa da prendere in considerazione sono le seguenti:

1. costo degli esami per la diagnostica differenziale dell'anemia
2. costo del ferro per via e.v
3. costo di una unità di emazie concentrate leucodeplete pre-storage, da tariffario nazionale
4. costo del presidiato utilizzato per la terapia infusione e trasfusionale
5. costo del personale medico ed infermieristico

Nella tabella 1 è mostrata la differenza di costo tra la terapia marziale e.v. con carbossimaltoso ferrico ed il costo della trasfusione di una unità di emazie riportando come esempio quanto relativo ad un'azienda sanitaria della regione Liguria

Tabella 1

Descrizione	Costo per paziente nel 2023 (€)	Spiegazione
Terapia dell'anemia da carenza di ferro	46,64 euro /500 mg	Ferro endovenoso (Fe 3 , Ferinject): dose 500 mg a
DIAGNOSTICA DI LABORATORIO		
Materiali di laboratorio	0,50 euro	2 × S-Monovette (EDTA, siero)
Standard del profilo di laboratorio	3,59 euro	Emocromo (differenziale), reticolociti, creatinina, Ferritina
I COSTI DEL PERSONALE		
Diagnostica dell'anemia	8,4 euro +1,6 euro= 10 euro	medico (42 euro/ora) = 12 min + Infermiera = 5 min
Terapia dell'anemia	3,5 euro+ 5,5 euro= 9 euro	medico = 5 min+ Infermiera = 10 min
TOTALE	68,64 euro	
I COSTI DELL'EMOCOMPONENTE		
Una unità	188,50 euro	Costo unità
	10,5 euro+ 11 euro =21,5 euro	medico (42 euro/ora) = 15 min + Infermiere (33 euro/ora) = 20 min
TOTALE	210 euro	

Esempio di analisi economica relativo all'utilizzo dell'infusione di ferro per via parenterale e della trasfusione di sangue è riportato nel seguente articolo:

Beverina I, Razionale G, Ranzini M, Aloni A, Finazzi S, Brando B. «Early intravenous iron administration in the Emergency Department reduces red blood cell unit transfusion, hospitalisation, re-transfusion, length of stay and costs». Blood Transfusion 18 (2020): 106–16

di cui si riporta tabella esplicativa.

Tabella 2. Cost calculation.

	1 PRBC unit	Every other PRBC unit	FMC 1,000 mg
Acquisition costs	181	181	85
Pre-transfusion test costs	37.8	0	0
Iron balance tests costs	0	0	16.4
Administration costs	69.3	26.6	25.3
Total costs	288.1	207.6	126.7

Prezzo di acquisizione ospedale carbosimaltoso ferrico (FMC): 0.085 €/mg. Prezzo ufficiale nazionale di 181 €/unità. Costo/minuto (€) per il personale: medico 0.90, infermiere 0.42, tecnico di laboratorio 0,40, personale di supporto 0,29. I costi per le prove sono stabiliti dalla Regione Lombardia Sistema sanitario. Per ulteriori unità PRBC somministrati oltre al primo uno, sono stati presi in considerazione solo i costi relativi alle attività ripetitive.

BIBLIOGRAFIA

1. Meybhom P, Straub N, Fullenbach C, et al. Health economics of Patient Blood Management: a cost-benefit analysis based on a meta-analisi. *Vox Sang* 2020; 115: 182-8.
2. Lehay MF, Hofmann A, Towler S et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a healthsystem-wide patient bloodmanagement program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 2017, vol.57 : 1347-1358
3. Drabinski T, Zacharowski K, Meybohm P. Estimating the Epidemiological and Economic Impact of Implementing Preoperative Anaemia Measures in the German Healthcare System: The Health Economic Footprint of Patient Blood Management *Adv Ther* 2020 37:3515–3536
4. Lasocki S, | Delahaye D, Fuks D, et al. Management of perioperative iron deficiency anemia as part of patient blood management in France: A budget impact model-based analysis based on real world data. *Transfusion*. 2023; 63:1692–1700.

CONCLUSIONI

L'anemia siderocarenziale e la carenza di ferro senza anemia incidono negativamente sulla vita di miliardi di persone altrimenti relativamente sane ed hanno, unitamente all'anemia da infiammazione un'alta incidenza nella maggior parte delle popolazioni mediche, chirurgiche e ostetriche. Nonostante ciò sono poco riconosciute dai responsabili dei sistemi sanitari e dalla maggior parte dei medici che ricorrono troppo spesso alla terapia trasfusionale per il trattamento di forme di anemia acute e croniche di natura carenziale.

Sebbene negli ultimi quarant'anni, la maggiore consapevolezza dei rischi intrinseci delle trasfusioni ha portato a importanti iniziative volte a mitigare tali rischi, il processo trasfusionale, che prevede 10 step consecutivi, continua a non essere privo di rischi legati a errori umani, di processo ed intrinseci alla natura biologica del prodotto.

Lo studio condotto dal Centro Nazionale Sangue ha dimostrato come la terapia trasfusionale, per quanto fattibile anche in setting extraospedalieri, non rappresenti la miglior scelta terapeutica per i pazienti affetti da anemia da carenza marziale e sia gravata da un numero di eventi avversi molto superiori alla somministrazione dei preparati di ferro per via e.v.

È auspicabile che alla luce dei dati rappresentati si possa estendere l'indicazione alla somministrazione del ferro per via e.v. al di fuori del contesto ospedaliero, mantenendo tutti i criteri di sicurezza e monitoraggio già in uso nella pratica quotidiana alla stregua di quanto avviene per la terapia trasfusionale domiciliare.

Pertanto, ogni realtà locale dovrebbe elaborare strategie/percorsi diagnostico terapeutici che consentano di gestire in condizioni di sicurezza la somministrazione endovenosa di Ferro e.v. negli ambiti assistenziali di competenza compatibili con le proprie esigenze organizzative. Tale documento dovrebbe prevedere un protocollo operativo che declini, in funzione della struttura scelta per la somministrazione, le specifiche caratteristiche a garanzia del tempestivo intervento di personale addestrato per la rianimazione.

