

Anemia da carenza di ferro: quale preparato funziona meglio? Un RCT in doppio cieco

Powers JM, Buchanan GR, Adix L, et al.

Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin Concentration in Young Children With Nutritional Iron-Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial.

JAMA. 2017;317(22):2297-2304

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Confrontare l'efficacia del complesso di polisaccaridi di ferro e del solfato ferroso nel trattamento dell'anemia da carenza nutrizionale di ferro. RCT in doppio cieco.

Popolazione

Arruolati 80 pazienti ambulatoriali di età compresa tra 9 e 48 mesi (età media 23 mesi) in una clinica ematologica - ospedale di III livello, Texas - con diagnosi di anemia da carenza nutrizionale di Fe (IDA) causata da consumo di oltre 720 ml di latte vaccino/die e/o da allattamento al seno senza supplemento di ferro o da entrambe e confermata da: concentrazione di emoglobina di 10 gr/dL o meno, MCV di 70 fL o meno, contenuto emoglobinico eritrocitario di 25 pg o meno, livelli di ferritina di 15 ng/mL o capacità totale di legare il ferro di 425 microg/dL o maggiore. Il fatto di aver ricevuto una trasfusione per anemia severa non escludeva l'arruolamento se i parametri laboratoristici post-trasfusione erano tali da consentirlo. Criterio di esclusione era un'anemia di diversa causa. Il 61% erano bambini ispanici bianchi, 9% non ispanici bianchi, 11% neri.

Intervento

40 bambini trattati con 1 singola dose giornaliera serale di ferro elementare al dosaggio di 3 mg/Kg per os sotto forma di complesso polisaccaridico di ferro (NovaFerrum, Gensavis Pharmaceuticals) in gocce (15 mg/mL) dopo istruzione dei genitori per una corretta assunzione e counseling nutrizionale per ridurre l'assunzione di latte vaccino a meno di 600 ml/die. Compilazione di un diario per la registrazione della somministrazione e degli effetti avversi.

Controllo

40 bambini trattati con solfato ferroso in gocce con lo stesso protocollo.

Outcome/Esiti

Primario: aumento della concentrazione dell'emoglobina dopo 12 settimane di trattamento.

Secondari: 1. completa remissione, dopo 12 settimane, definita come: concentrazione di emoglobina >11 g/dL, MCV>70 fL, contenuto di emoglobinica eritrocitaria di >25 pg, livelli di ferri-

tina >15 ng/mL e capacità totale di legare il ferro <425 microg/dL; 2. modificazioni negli altri parametri di laboratorio del metabolismo del ferro; 3. effetti avversi; 4. persi al follow-up; 5. risoluzione dei segni e sintomi di IDA; 6. aderenza al trattamento in base al diario e alla valutazione del volume di farmaco restituito.

Tempo

Arruolamento: settembre 2013-novembre 2015, follow-up 12 settimane. Fine dello studio 28 gennaio 2016.

Risultati principali

Outcome principale: c'è una differenza significativa tra i due gruppi nell'aumento di 1 g/dl di emoglobina tra l'inizio e la fine della terapia per 12 settimane a favore del ferro solfato (IC 95% 0.4-1.6; p<0.001).

Outcome secondari: la completa risoluzione dell'IDA è avvenuta nel 29% del gruppo in terapia con ferro solfato verso il 6% di quelli che hanno ricevuto il complesso polisaccaridico (p=0.04). Si evidenzia anche una differenza significativa sempre a favore del ferro solfato nell'aumento della ferritina e nella diminuzione della TIBC. Complessivamente gli effetti avversi gastrointestinali (dolore addominale, vomito, diarrea, costipazione) sono molto frequenti (73% dei pazienti nel gruppo trattato con solfato ferroso e 80% di quello dei trattati con il complesso polisaccaridico) senza differenze significative tra i due gruppi. Quando analizzati separatamente la diarrea è più frequente nel gruppo trattato con il complesso polisaccaridico. I sintomi si risolvono con entrambe le terapie. L'aderenza al trattamento è migliore con il complesso polisaccaridico (94% vs 82% p=0.009).

Conclusioni

Il solfato ferroso è risultato più efficace nella correzione dell'IDA rispetto ai composti polisaccaridici di ferro, probabilmente in quanto presenta un miglior assorbimento. In questo risultato gli autori vedono un fallimento della loro iniziale ipotesi secondo la quale il complesso polisaccaridico di ferro avrebbe dovuto essere più efficace perché di gusto migliore e più tollerabile. Con questo studio si conferma inoltre che una terapia a basso dosaggio (3 mg/kg di ferro elementare) in mono somministrazione serale è efficace nel trattamento dell'IDA.

Altri studi sull'argomento

Una revisione non recente che ha raccolto studi di confronto tra queste due diverse supplementazioni di ferro, non ha potuto effettuare la metanalisi sui 4 studi pediatrici per l'eterogeneità di dati basali, ma ha evidenziato per l'adulto (319 trattati con complesso polisaccaridico, 238 con ferro solfato) un'efficacia simile nei due trattamenti alla fine di 8-13 settimane di terapia, effetti collaterali più frequenti con il ferro solfato (34.1% vs 14.9%, $p < 0.001$) e una migliore accettabilità del complesso polisaccaridico [1]. In uno studio turco randomizzato controllato in aperto di 4 mesi di durata, che ha valutato 103 bambini con IDA, è stata confrontata l'efficacia del complesso di idrossido di ferro polimaltosato assunto 1 volta al giorno e del solfato di ferro assunto 2 volte al giorno, entrambi alla dose di 5 mg di ferro/Kg/die. Nonostante ci fosse una differenza significativa nei livelli di ferritina di partenza, che risultava minore per il gruppo del ferro solfato, gli autori concludono che entrambe le terapie sono ugualmente efficaci nell'aumentare l'emoglobina a 1 e 4 mesi ma il complesso polimerico di ferro era associato a un minor numero di eventi avversi gastrointestinali e ad una migliore accettabilità al trattamento [2]. Un RCT indiano di bassa qualità su 118 bambini di 1-6 anni con IDA randomizzati a ricevere per un mese il complesso di idrossido di ferro polimaltosato oppure il ferro solfato al dosaggio di 6 mg/Kg/die in 3 volte al giorno ha evidenziato una migliore risposta clinica con il ferro solfato e una maggior aderenza della terapia (probabilmente per il suo minor prezzo), ma gli effetti collaterali gastrointestinali valutati con un questionario al momento del controllo sono stati 2.5 volte più frequenti rispetto al complesso polisaccaridico [3]. Uno studio condotto in Ghana che ha confrontato la terapia dell'IDA con ferro solfato in mono o triplice somministrazione ha verificato come la mono somministrazione è efficace e meglio tollerata [4].

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio ripropone la difficoltà di scelta nella terapia con composti a base di ferro tra efficacia ed aderenza al trattamento. È il primo RCT in doppio cieco che, confrontando queste due tipi di terapie, ha evidenziato la non superiorità del complesso polisaccaridico di ferro verso il ferro solfato in termini di efficacia e tollerabilità. Infine, conferma che la somministrazione di un'unica bassa dose di ferro nelle ore serali (ferro elementare 3 mg/kg) per 12 settimane è efficace, insieme al counseling nutrizionale, per migliorare di 1 g/dl il livello di emoglobina; questo valore si correla con migliori outcome di sviluppo neuroevolutivi associati all'IDA.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la qualità metodologica dello studio è buona (punteggio 5 alla scala Jadad), la randomizzazione è adeguata con allocazione 1:1 e stratificazione per il grado di anemia (in base al livello di emoglobina superiore o inferiore a 8 gr/dL), con bilanciamento in base alle caratteristiche demografiche, ai dati di laboratorio e al numero di pazienti che avevano ricevuto trasfusioni. I persi al follow-up sono stati in totale 16%, percentuale inferiore al 25% ipotizzato nella costruzione dello studio; sono stati descritti senza che si siano evidenziate differenze nella situazione iniziale e negli effetti avversi riportati tra chi ha completato lo

studio e chi lo ha abbandonato. L'analisi dei risultati è stata fatta per intention-to-treat.

Esiti: clinicamente rilevanti e ben definiti.

Conflitto di interesse: gli autori riportano di non avere conflitti d'interesse. Lo studio è stato finanziato dalla Gensavis Pharmaceuticals LLC, che produce il ferro polisaccaridico e attraverso grant ricevuti dal National Center for Advancing Translational Sciences e dal National Heart, Lung, and Blood Institute.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione dello studio presenta un'elevata percentuale di soggetti di basso livello socio-economico e di etnie differenti; un discreto numero di bambini presentava anemia grave prima dell'arruolamento (il 23% aveva ricevuto una trasfusione prima di entrare nello studio) e sono stati tenuti strettamente monitorati con frequenti controlli clinici e laboratoristici. Tuttavia, i bambini affetti da anemia ferropriva da carenza nutrizionale sono frequenti anche negli ambulatori delle Cure Primarie.

Tipo di intervento: è trasferibile nella nostra pratica ambulatoriale, anche se nella nostra realtà sono disponibili come farmaci ricettabili in fascia A sotto forma di gocce o sciroppo solo complessi polisaccaridici di ferro.

1. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431-8
2. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. *Int J Pediatr*. 2011;2011:524520
3. Bopche AV, Dwivedi R, Mishra R, et al. Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. *Indian Pediatr*. 2009;46(10):883-5
4. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, et al. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics*. 2001;108(3):613-6

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

Chiara Bertoldi, Paolo Brutti, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Franco Raimo, Mara Tommasi, Silvia Zanini.