

Management of Hypersensitivity Reactions to Nondextran Iron Products: New Insights Into Predisposing Risk Factors

Esther Helen Steveling-Klein, Carlos Morales Mateluna, Andrea Meienberg, Karin Hartmann, Andreas Bircher, MDa and Kathrin Scherer Hofmeier, MDa,b,

J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2406-2414.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.009. Epub 2021 Jan 21

Recensione a cura di Francesca Losa, SC Allergologia e Reumatologia, ASST-Mantova

La carenza di ferro è la causa più frequente di anemia (>60%). La terapia con ferro per via orale è la prima scelta, ma in caso di scarsa efficacia, intolleranza o effetti collaterali (es. sintomi gastrointestinali), si rende necessaria la somministrazione per via endovenosa. I preparati contenenti ferro hanno avuto una maggiore diffusione d'uso dal 1950 in poi, nonostante il loro utilizzo fosse associato a frequenti reazioni in corso di infusione. In particolare, una meta-analisi del 2002 ha stimato un'incidenza di reazioni da ipersensibilità al ferro destrano pari allo 0,61%. Le preparazioni di ferro alternative al ferro destrano sono il ferro gluconato (gluconato ferrico sodico), il ferrisaccarato, il carbossimaltoso ferrico, il saccarosio di ferro e il ferro (III) maltoso 1000. L'introduzione di questi prodotti ha ridotto le reazioni d'ipersensibilità, che ad oggi sono considerate un evento raro (<1% dei trattamenti). Le manifestazioni cliniche delle reazioni da ipersensibilità ai prodotti contenenti ferro sono analoghe a quelle che si verificano per altri farmaci ad utilizzo endovenoso. Fishbane ha descritto in circa 1 persona su 100 reazioni acute di grado lieve (flushing, mialgie, dolori articolari), a risoluzione spontanea e che non si verificano alla riesposizione, difficilmente distinguibili da quelle di ipersensibilità di grado lieve. I meccanismi patogenetici responsabili delle reazioni da ipersensibilità ai prodotti contenenti ferro non sono chiari, come anche gli eventuali fattori di rischio che predispongono i soggetti che necessitano di questi farmaci ad una reazione da ipersensibilità.

Questo studio si è posto l'obiettivo di valutare le caratteristiche di pazienti con pregresse reazioni da ipersensibilità a carbossimaltoso ferrico e saccarosio di ferro per definire eventuali fattori di rischio predisponenti e proporre un algoritmo per il work-up diagnostico-terapeutico.

Sono stati analizzati 59 pazienti afferenti al servizio di Allergologia in seguito ad una reazione da ipersensibilità a prodotti contenenti ferro tra il 2007 e il 2019. In 16 pazienti il culprit era il saccarosio di ferro, in 41 il carbossimaltoso ferrico, in 2 il farmaco non era noto. Sono stati poi arruolati 21 controlli che avevano precedentemente tollerato i farmaci a base di ferro (15 hanno ricevuto il carbossimaltoso ferrico, 4 il saccarosio di ferro, 2 farmaco non noto). La durata media di infusione è stata 36 +/- 17 minuti e la latenza media di reazione circa 30'. Per la valutazione del grado di severità della reazione è stata usata la classificazione di Ring e Messmer: il 46% dei pazienti (27) hanno presentato una reazione di grado I, il 25% (15) di grado II e il 29% (17) di grado III. Il work-up diagnostico con prick test è stato effettuato in 17 pazienti, le intradermoreazioni solo in 2, sempre ad esito negativo. Negativi anche i test in vitro (test di attivazione dei basofili e test di trasformazione linfocitaria). Per quanto riguarda i fattori di rischio, il 54% dei pazienti e il 50% dei controlli erano

atopici. Il 37% dei pazienti e il 14% dei controlli aveva una pregressa storia di reazione ad altre categorie di farmaci. Il 14% dei pazienti era asmatico, al contrario dei controlli (0%); il 59% dei pazienti e il 33% dei controlli presentava una pregressa storia di orticaria. 5 pazienti (9%) avevano un dosaggio anomalo della triptasi basale, contro lo 0% dei controlli. Pertanto le pregresse reazioni ad altre categorie di farmaci, l'orticaria e l'asma sono stati proposti come fattori predisponenti, in quanto più frequenti nei pazienti con pregresse reazioni a farmaci contenenti ferro. Essendo uno studio retrospettivo, non tutti i test diagnostici sono stati effettuati in tutti i pazienti.

Negli ultimi anni, inoltre, l'approccio a questi pazienti è cambiato in base alle conoscenze acquisite in merito alla patogenesi, che rimane tutt'ora non definita. Inizialmente infatti si sospettava un meccanismo patogenetico IgE-mediato, motivo per cui si effettuavano le cutireazioni. Successivamente sono state avanzate altre ipotesi patogenetiche alternative. Per esempio, per quanto riguarda le reazioni al ferro destrano, è stato evidenziato un ruolo critico di anticorpi IgG reattivi nel formare immuno-complessi. Al contrario, per altri farmaci come il carbossimaltoso ferrico o il saccarosio di ferro non è stata evidenziata la formazione di IgG ma al contrario è stato ipotizzato un'attivazione del complemento con formazione di anafilotossine [Complement activation-related pseudoallergy (CARPA)].

Nonostante in passato non fosse consigliato riesporre i pazienti a questa categoria di farmaci, al contrario attualmente viene proposta la riesposizione seguendo alcune accortezze, in quanto è stata dimostrata una buona tolleranza alla riesposizione. Nello studio preso in esame, il 61% dei pazienti è stato riesposto ad un farmaco contenente ferro, il 47% utilizzando una procedura di routine secondo le indicazioni da scheda tecnica, il 54% con un protocollo alternativo che prevedeva una infusione più lenta. Il 67% dei pazienti è stato esposto nuovamente al farmaco culprit, in caso di reazione lieve, il 33% a farmaco alternativo. È stato visto un maggior rischio di nuove reazioni nelle riesposizioni con il farmaco culprit e una maggiore tolleranza utilizzando il protocollo più lento, procedura efficace anche con altre categorie di farmaci in cui si sospetta un meccanismo patogenetico come il CARPA. I colleghi hanno pertanto proposto un algoritmo per il management di questi pazienti, prolungando il tempo di infusione a 60' in presenza di fattori di rischio, come orticaria o storia di reazione ad altri farmaci. Inoltre suggeriscono la riesposizione con il farmaco culprit in caso di reazione lieve (grado I-II secondo la classificazione di Ring e Messmer) o con farmaco alternativo in caso di reazione più grave (grado III-IV).