

Efficacia e tollerabilità di FerroGUNA versus ferro solfato nel trattamento dell'anemia sideropenica in gravidanza: studio controllato di non inferiorità

A. RONCUZZI¹, M. CAZZANIGA², G. PRETOLANI³, P. TARANTINI⁴, L. LURASCHI⁵, G. TISI⁶, R. RONCUZZI⁷, L. MILIFFI⁸, R. CHIONNA⁹, T. BENEDETTI¹⁰, R. PASIN¹¹, R. GARBELLI¹²

RIASSUNTO: Efficacia e tollerabilità di FerroGUNA versus ferro solfato nel trattamento dell'anemia sideropenica in gravidanza: studio controllato di non inferiorità.

A. RONCUZZI, M. CAZZANIGA, G. PRETOLANI, P. TARANTINI, L. LURASCHI, G. TISI, R. RONCUZZI, L. MILIFFI, R. CHIONNA, T. BENEDETTI, R. PASIN, R. GARBELLI

Uno stato anemico più o meno accentuato è molto frequente in gravidanza (fino al 20-30% in alcune casistiche). La supplementazione orale con sali di ferro può essere considerata una vera e propria terapia, sebbene effetti collaterali a livello del tratto gastro-enterico ne abbiano da sempre ridotto la compliance. Il ferro solfato viene spesso utilizzato in terapia marziale per il basso costo e la buona biodisponibilità. Tuttavia la somministrazione di questo sale per via orale è spesso associata a nausea, vomito, sensazione di pesantezza a livello epigastrico e scarsa tollerabilità gastrointestinale in maniera proporzionale alla concentrazione di ferro ionizzato presente nel tratto gastrointestinale superiore.

Questo studio clinico multicentrico, aperto, randomizzato, controllato a gruppi paralleli è stato disegnato per dimostrare la non inferiorità di FerroGUNA rispetto al ferro solfato e la sua maggiore tollerabilità in soggetti in stato di gravidanza oltre la 12^a settimana che necessitavano di supplementazione marziale.

Lo studio è stato condotto in Italia, su 49 soggetti di età superiore ai 18 anni, arruolati secondo criteri definiti, trattati per 12 settimane consecutive con 525 mg/die di solfato ferroso eptaidrato (Ferrograd[®]) o con 2 bustine/die di FerroGUNA e seguiti con valutazione mensile dei parametri ematochimici e biofisici.

Al termine del trattamento l'aumento dei valori di emoglobina riscontrati in entrambi i gruppi è risultato clinicamente rilevante (>0,5 g/dl) rispetto allo screening. Viene, così, confermata l'ipotesi di non inferiorità di FerroGUNA rispetto a Ferrograd[®] nel trattamento della carenza di ferro in gravidanza, maggiore tollerabilità e facilità di assunzione.

SUMMARY: Efficacy and tolerability of iron sulfate versus FerroGUNA in the treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: non-inferiority controlled clinical trial.

A. RONCUZZI, M. CAZZANIGA, G. PRETOLANI, P. TARANTINI, L. LURASCHI, G. TISI, R. RONCUZZI, L. MILIFFI, R. CHIONNA, T. BENEDETTI, R. PASIN, R. GARBELLI

A condition of more or less pronounced anemia is very frequent in pregnancy (up to 20-30% in some cases). An oral supplementation with iron salts can be considered a real therapy, although side effects that occur in the gastro-intestinal tract always reduce the compliance of these salts. Iron sulfate is often used in iron therapy thanks to its low cost and good bioavailability. However, an oral supplementation of this salt often induces nausea, vomiting, epigastric heaviness and poor gastro-intestinal tolerability depending on the concentration of ionized iron in the upper gastro-intestinal tract.

This multicentric, open, randomized, controlled, parallel-group trial has been conducted to demonstrate a non-inferiority and a higher tolerability of FerroGUNA compared to iron sulfate in pregnant women after week 12 who needed iron supplementation.

This trial was conducted in Italy on 49 patients aged over 18 years enrolled according to well-defined criteria, treated for 12 consecutive weeks with 525 mg/day of iron sulfate heptahydrate (Ferrograd[®]) or with 2 sachets/day of FerroGUNA. The hematochemical and biophysical parameters were assessed on a monthly basis.

After treatment, the increase in hemoglobin that occurred in both groups was clinically significant (>0.5 g / dl) compared to screening. Therefore, this clinical trial showed the non-inferiority, higher tolerability and ease of administration of FerroGUNA compared to Ferrograd[®] in the treatment of iron deficiency during pregnancy.

KEY WORDS: Anemia - Gravidanza - Carenza di ferro - Ferro solfato.
Anemia - Pregnancy - Iron deficiency - Iron sulfate.

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Bologna, Italia

² Struttura privata non convenzionata, Caponago (MI), Italia

³ Struttura privata non convenzionata, Ravenna, Italia

⁴ Struttura privata non convenzionata, Bologna, Italia

⁵ ASL, Olgiate Comasco (CO), Italia

⁶ Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italia

⁷ Poliambulatorio L'EAU-Cesena (FC), Italia

⁸ Poliambulatorio Parco dei Cedri, Bologna, Italia

⁹ Ospedale San Raffaele, Milano, Italia

¹⁰ Struttura privata non convenzionata, Ravenna, Italia

¹¹ Presidio Ospedaliero, Melzo, (MI), Italia

¹² Policlinico S. Anna, Brescia, Italia

Introduzione

Anemia sideropenica

Anemia proviene dal termine greco $\alpha\nu\alpha\iota\mu\iota\alpha$, *anaimia* che significa “mancanza di sangue”; è definita dalla diminuzione della quantità totale di emoglobina o del numero di globuli rossi. L'anemia, intesa come mancanza di ferro, è dovuta ad un'insufficiente concentrazione di ferro necessaria alla formazione del gruppo eme e, di conseguenza, dei globuli rossi.

Il ferro è un elemento essenziale per la vita a causa del suo ruolo centrale nel trasporto di ossigeno e come cofattore enzimatico in moltissime reazioni di tipo metabolico. Escludendo malattie specifiche, la concentrazione di ferro all'interno dell'organismo vive un equilibrio dinamico tra apporto nutrizionale e perdita fisiologica. L'assorbimento di ferro è *up*-regolato dalla mancanza di ione o dall'aumentata eritropoiesi ed è *down*-regolato negli stati infiammatori o in eccesso di ferro. Questa continua regolazione è effettuata attraverso meccanismi omeostatici fisiologici (ferro omeostasi), nei quali gioca un ruolo cruciale una specifica proteina: l'epcidina. L'epcidina è sintetizzata nel fegato e svolge un'azione modulatrice attraverso il legame ad un'altra proteina, la ferroportina, glicoproteina *carrier* localizzata sulla membrana basolaterale dell'enterocita, che ha il ruolo di regolare l'uscita di ferro dalla cellula della mucosa intestinale al sangue. Quando l'epcidina è presente si lega alla ferroportina e ne limita la funzione bloccando l'uscita di ferro nel sangue; quando l'epcidina è assente accade l'inverso. L'epcidina, inoltre, blocca il rilascio di ferro dai macrofagi, cellule responsabili dei meccanismi di riciclo del ferro contenuto nei globuli rossi giunti al termine della loro sopravvivenza. Da una dis-regolazione della epcidina e/o della ferroportina scaturiscono numerose patologie legate all'omeostasi del ferro (Fig. 1) (1).

La dieta può contenere due forme di ferro: il ferro non-eme ed il ferro eme. Il ferro non-eme è presente sia come ione ferrico (Fe^{+++}) sia come ione ferroso (Fe^{++}), quest'ultimo meglio assorbito rispetto alla forma ossidata. L'ambiente acido dello stomaco, l'acido ascorbico e le reductasi luminali aumentano la biodisponibilità di ferro presente nella dieta poiché agiscono riducendo lo ione ferrico (Fe^{+++}) a ferro ferroso (Fe^{++}).

Il ferro eme è presente soprattutto nelle carni ed è ben assorbito; gli enzimi pancreatici lo liberano dal gruppo eme dell'emoglobina nel lume intestinale; viene in seguito assorbito dalle cellule della mucosa intestinale come metalloporfirina, la quale è degradata dall'eme-ossigenasi-1 con rilascio di ferro ferroso che può seguire due vie. Esso può essere immagazzinato come ferritina, la quale costituisce la vera riserva di ferro, oppure attraversare la cellula passando nel torrente circo-

latorio attraverso la ferroportina, la quale, come la ceruloplasmina e l'efestina ha anche il compito di facilitare la re-ossidazione dello ione ferroso a ione ferrico necessaria per il trasporto nel sangue (1).

La ferroportina è presente sulla mucosa del tratto prossimale del piccolo intestino, sui macrofagi, sugli epatociti e i sinciziotrofoblasti della placenta.

Una volta nel sangue il ferro è trasportato dalla transferrina nel midollo osseo per la sintesi di emoglobina e l'incorporazione della stessa negli eritrociti. La transferrina possiede alta affinità per lo ione ferrico, e lega tutto lo ione presente nel plasma. Il legame tra ferro ione e transferrina è mediato dall'apotransferrina e dal suo *pathway* recettoriale (2).

La vita media degli eritrociti è di circa 120 giorni, dopo di che vengono degradati nella milza e nel fegato dal sistema macrofagico e dal sistema reticolo-endoteliale.

Il riciclo del ferro proveniente dai globuli rossi senescenti è la fonte primaria di ferro per l'eritropoiesi, fornendo al midollo osseo una quantità di ione pari a 40-60 mg/die (Fig. 2).

Nell'adulto sono presenti circa 3-4 g di ferro. Generalmente la dieta occidentale apporta un contenuto di ione pari a circa 7 mg per 1.000 Kcal; tuttavia solo 1-2 mg sono normalmente assorbiti ogni giorno. La dose giornaliera raccomandata (*Recommended Daily*

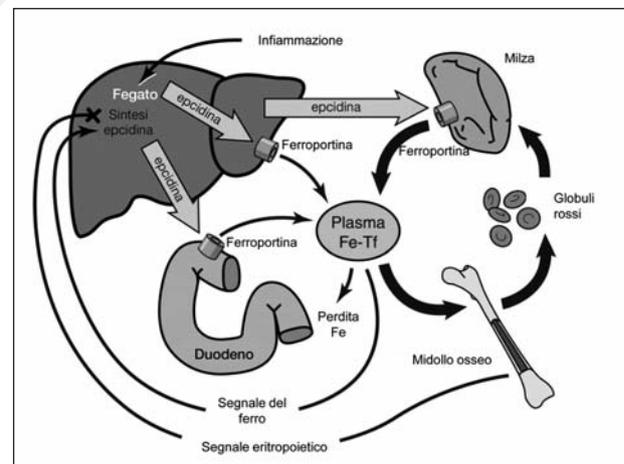


Fig. 1 - Ruolo dell'epcidina nella normale omeostasi del ferro: attraverso la regolazione della ferroportina, l'epcidina è in grado di controllare l'entrata di ferro nel plasma. I più importanti movimenti di ferro, che sono regolati dalle interazioni epcidina-ferroportina includono il rilascio di ferro da parte dei macrofagi che riciclano il ferro nella milza e in altri organi, l'assorbimento di ione attraverso la dieta nel duodeno e il rilascio di ferro dai depositi epatici. Ciò che assicura che la concentrazione di ferro extracellulare sia mantenuta entro limiti di normalità è un *feedback* che induce la sintesi di epcidina e la mobilitazione dei depositi epatici una volta che la concentrazione di ferro plasmatico debba essere riportata a saturazione. La sintesi di epcidina viene modulata da segnali provenienti dall'attività eritropoietica, assicurando un sufficiente apporto di ferro al midollo osseo quando aumenta la richiesta da parte degli eritrociti.

Durante l'infiammazione la produzione di epcidina viene stimolata e l'ingresso di ferro nel plasma viene inibito, causando ipoferrremia e anemia secondaria ad infiammazione. Figura e didascalia tradotte in italiano. Da Josh Gramling-Gramling Medical Illustration, Woodstock, GA.

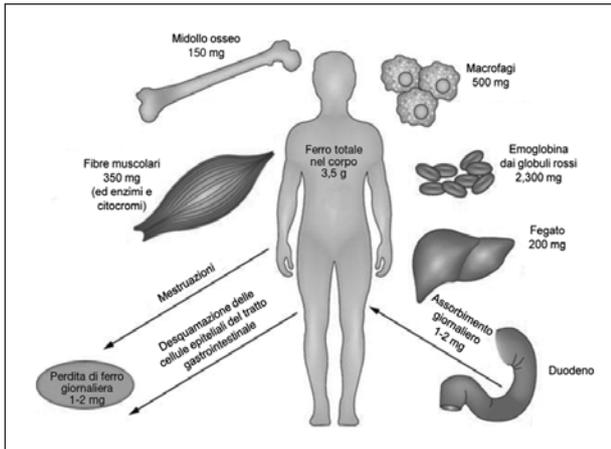


Fig. 2 - Omeostasi del ferro nello stato di salute. Circa 3,5 g di ferro sono immagazzinati dal corpo umano. La maggior parte del ferro nell'organismo è presente nell'emoglobina dei globuli rossi (2,300 mg). Circa il 10% è presente nelle fibre muscolari (mioglobina) ed in altri tessuti (enzimi e citocromi) (350 mg). Il restante ferro è immagazzinato nel fegato (200 mg), nei macrofagi (500 mg) e nel midollo osseo (150 mg). Un quantitativo pari a 1-2 mg al giorno viene perso attraverso la desquamazione delle cellule della pelle, il tratto gastrointestinale, i dotti biliari e le vie urinarie e attraverso il ciclo mestruale. Figura e didascalia tradotta in italiano. Da Stein J. et al. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. Da *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 7:559-610 (novembre 2010).

Allowance, RDA) è in relazione all'età e allo stato di gravidanza e allattamento. In gravidanza la RDA è di 27 mg/die (3).

L'anemia da carenza di ferro o sideropenica si manifesta quando la disponibilità di ferro nell'organismo è insufficiente per un'adeguata sintesi di emoglobina (emoglobina <14 g/dl nell'uomo e <12 g/dl nella donna).

La caratteristica distintiva è la diminuzione del contenuto corpuscolare medio dell'emoglobina, del volume dei globuli rossi (4) e dell'ematocrito (5).

Il quadro clinico è in genere aspecifico (pallore, astenia, facile affaticabilità) (6).

L'anemia da carenza di ferro è più frequente nel sesso femminile per fattori costituzionali, dietetici e, soprattutto, in virtù della perdita mensile e di eventuali pregresse gravidanze.

La perdita di ferro che avviene col ciclo mestruale è pressoché pari all'apporto dietetico mensile; è, così, frequente che i depositi di ferro non siano mai "riforniti" (7).

Tra le donne in età fertile, non in stato di gravidanza, circa il 40% presenta livelli di ferritina \leq a 30 μ g/l, che corrispondono a riserve di ferro scarse o assenti (8).

La profilassi è giustificata solo in soggetti presentanti altri fattori di rischio per carenza di ferro (per esempio dieta povera) ed è appropriata anche nei casi di malassorbimento, menorragia, gravidanza, gastrectomia (4).

Il trattamento dell'anemia sideropenica viene effettuato attraverso la somministrazione, per lo più orale, essenzialmente di tre tipi di sali di ferro ferroso: il fer-

ro fumarato, il ferro solfato ed il ferro gluconato, che differiscono per la quantità di ferro elementare presente nelle 3 preparazioni.

Il ferro fumarato contiene il 33% di ferro elementare; il ferro solfato ne contiene il 20%; il ferro gluconato ha un contenuto di ferro elementare pari al 12%.

Anemie in gravidanza

Come detto precedentemente il ferro è un micronutriente indispensabile per la vita umana. È necessario per la sintesi dell'emoglobina negli eritrociti, ma anche della mioglobina nei miociti, così come per la funzione di numerosi enzimi ferro-dipendenti. Nelle donne in stato di gravidanza un adeguato bilancio di ferro è un prerequisito fondamentale per un buon decorso della gestazione, un normale sviluppo del prodotto del concepimento e per la maturità del neonato (8).

Uno stato anemico, più o meno pronunciato, è molto frequente in gravidanza (fino al 20-30% dei soggetti al terzo trimestre in alcune casistiche) sia come conseguenza della fisiologica emodiluizione, sia perché la gravidanza, con le sue aumentate richieste metaboliche facilmente svela uno stato patologico latente, sia perché spesso gli aumentati fabbisogni della gestante non vengono supportati da una dieta adeguata.

Semplificando, viene definita anemica una gestante i cui tassi di emoglobina (Hb) scendano oltre i livelli sotto elencati, tenendo presente che essi non rappresentano i valori ideali, anche se vengono usati come indici discriminativi nelle indagini epidemiologiche.

Settimana di gestazione	Hb g/100ml
0-16	11.2
17-24	10.6
25-40	10.0

Le forme di anemia più comunemente riscontrabili in gravidanza possono essere

acquisite:

- 1) anemia sideropenica
- 2) anemia post-emorragica
- 3) anemia secondaria a processi infettivi
- 4) anemia megaloblastica
- 5) anemie emolitiche acquisite
- 6) anemia aplastica

ereditarie:

- 1) talassemie
- 2) emoglobinopatie
- 3) anemie emoglobiniche ereditarie senza anomalie emoglobiniche.

Non vi sono forme di anemia specifiche dello stato gestazionale, anche perché la cosiddetta anemia mega-

loblastica della gravidanza è, di fatto, un'anemia da carenza di acido folico, la cui insorgenza è slatentizzata da un aumentato fabbisogno (5).

È necessario a questo proposito sottolineare che i ginecologi italiani sono da molti anni sensibilizzati alla prevenzione di questo tipo di anemia, ed usano prescrivere una supplementazione di acido folico già dalle primissime fasi della gravidanza (9), anzi, anche solo in vista di una programmazione della stessa, soprattutto da quando sono stati pubblicati dati suggestivi per un ruolo di questa sostanza nella prevenzione dello sviluppo di difetti del tubo neurale del feto (4).

Anemia sideropenica in gravidanza

Rappresenta oltre il 95% dei casi di anemia in gravidanza, ed è spesso sottostimata in quanto le variazioni dei valori ematologici da considerare non sono sempre ben conosciuti.

I dati dell'OMS definiscono l'anemia in gravidanza come livelli di Hb <10 g/dl (5, 7).

Tuttavia, qualunque paziente con un livello di Hb <11-11,5 g/dl all'inizio della gravidanza deve essere trattata come anemica, perché l'emodiluizione che si verifica durante la gestazione riduce il livello di Hb a valori tipici dello stato anemico (5-7).

Infatti, nonostante sia dibattuta la necessità di una terapia supplementare sistematica di ferro durante la gravidanza, una terapia marziale è usualmente raccomandata per la maggior parte delle donne gravide, anche se il livello di Hb all'inizio della gestazione è normale (7).

Questa misura profilattica previene la deplezione dei depositi di ferro e l'anemia che può conseguire ad un sanguinamento anomalo o da una gravidanza successiva. A meno che l'apporto nutrizionale con la dieta non venga implementato, le donne gravide a termine presenteranno un deficit delle riserve marziali (7).

Bisogna considerare, inoltre, il fatto che, benché il ferro sia trasportato in maniera preferenziale attraverso la placenta e che l'ematocrito (Htc) del neonato risulti di solito normale nonostante l'anemia materna, le sue riserve totali di ferro saranno generalmente ridotte, indicando la necessità di una precoce supplementazione di ferro con la dieta (7).

Utilizzando le terapie standard in commercio l'Hb dovrebbe salire (in soggetti non gravidi) di 100-200 mg/100 ml al giorno o di 2 g/100 ml in 3-4 settimane. Quando l'Hb ha raggiunto livelli normali, il trattamento dovrebbe essere continuato per altri 3 mesi per ripristinare i depositi di ferro (7).

Anche se una supplementazione di ferro è consigliabile fin dall'inizio della gravidanza, è frequente che questa venga instaurata dopo la 12^a settimana di amenorrea, quando i disturbi neurovegetativi tipici

di questo periodo vanno naturalmente attenuandosi e non andranno a sommarsi ai noti effetti collaterali legati alla terapia marziale, quali ad esempio nausea, vomito, epigastralgia, stipsi, dolori addominali e diarrea (10).

In conclusione, si può stabilire che, oltre alla raccomandata assunzione di acido folico fin dalle primissime fasi della gravidanza (se non addirittura prima dell'instaurarsi della stessa), il reperto di un'emoglobinemia <11,2 g/dl alla 12^a settimana di amenorrea possa imporre al ginecologo la prescrizione di una terapia marziale.

Il razionale di questo studio è stato valutare l'efficacia e la tollerabilità di FerroGUNA, un integratore a base di ferro fumarato, rame citrato, acido L-ascorbico e polpa disidratata del frutto del Baobab, in soggetti in stato di gravidanza oltre la 12^a settimana di amenorrea che necessitano di supplementazione marziale, mettendolo a confronto con l'efficacia del prodotto più diffusamente prescritto in Italia per questa patologia (8).

Materiali e metodi

Lo scopo di questo studio è stato di valutare l'efficacia e la tollerabilità di FerroGUNA in soggetti in stato di gravidanza oltre la 12^a settimana di amenorrea che presentino livelli di Hb <11,2 g/dl. Lo studio è stato disegnato come multicentrico, aperto, randomizzato, controllato, a gruppi paralleli e ha avuto una durata complessiva di 20 mesi.

Il prodotto in studio, FerroGUNA, è un integratore alimentare a base di ferro fumarato (14 mg a dose), rame citrato, acido L-ascorbico, arricchito con polpa disidratata del frutto del Baobab (*Adansonia digitata*). La forma farmaceutica con cui si presenta è un granulato orosolubile con edulcoranti in bustine singole. La posologia consigliata è di una o due bustine al giorno. In questo studio, poiché i soggetti arruolati erano in stato di gravidanza, e quindi con aumentato fabbisogno, la dose prevista è stata di due bustine al giorno, una la mattina e una la sera, lontano dai pasti, da sciogliere direttamente in bocca.

Il farmaco di riferimento è stato Ferrograd[®], in forma farmaceutica compresse contenenti 525 mg di solfato ferroso eptaidrato (corrispondenti a 105 mg di ferro elementare) da assumere a stomaco vuoto. La dose prescritta è stata di una compressa al giorno.

I soggetti partecipanti allo studio sono stati arruolati e assegnati all'uno o all'altro trattamento in modo randomizzato, se avevano compiuto il 18° anno di età e se rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione definiti dal protocollo sperimentale. I soggetti dovevano essere in stato di gravidanza alla 12^a settimana di

amenorrea e presentare un valore di emoglobinemia $\leq 11,2$ g/dl oltre ad avere firmato e datato il consenso informato. Sono stati esclusi tutti i soggetti con *Body Mass Index* (BMI) >30 , con presenza di patologie del tratto gastrointestinale che potessero limitare l'assorbimento dei prodotti in studio, di accentuarne gli effetti collaterali o che potessero avere controindicazione all'assunzione di preparati a base di ferro (es. gastrite, diverticolosi del colon, celiachia, morbo di Crohn, ecc.), soggetti con presenza di anemia di tipo diverso da quella sideropenica (es. anemia mediterranea), soggetti che assumevano farmaci che avrebbero potuto limitare l'assorbimento dei prodotti in studio (es. antiacidi a base di alluminio) o il cui assorbimento potesse essere inibito da questi (es. L-tiroxina per il trattamento dell'ipotiroidismo), gravidanza gemellare, pluriparità >4 e fumo di sigaretta >10 /die.

I soggetti sono stati valutati mensilmente per tre mesi (T0 - T3) mediante l'esecuzione di esami ematici ed il rilevamento dei parametri vitali. Sono stati inoltre rilevati l'aderenza alla posologia e l'eventuale comparsa di effetti collaterali.

L'outcome primario è stato l'aumento di Hb nel sangue (considerando clinicamente rilevante un aumento di almeno 0,5 g/dl), gli outcome secondari sono stati l'aumento di Hb all'interno dei periodi e la tollerabilità del prodotto. Sono stati inoltre valutati i livelli di sideremia e di ferritina.

Al termine del trattamento, ai soggetti trattati con FerroGUNA è stato chiesto di giudicare la facilità di assunzione, la palatabilità, la gradevolezza, la digeribilità e la percezione complessiva del prodotto. I dati so-

no stati raccolti attraverso una *Case Report Form* elettronica (e-CRF) di SAS Pheedit.

Risultati

Hanno terminato lo studio 49 dei soggetti arruolati. Tutti i soggetti avevano all'arruolamento valori di Hb $\leq 11,2$ g/dl. Il livello medio di Hb allo screening è stato di 10,8 g/dl.

All'interno dei 49 soggetti che hanno portato a conclusione lo studio, 37 sono stati trattati con FerroGUNA e 12 sono stati trattati con Ferrograd®. Per quanto riguarda i 37 soggetti che hanno assunto FerroGUNA mancano alcune rilevazioni dei valori di Hb nel primo (3 soggetti), nel secondo (2 soggetti) e nel terzo mese di trattamento (5 soggetti) (Fig. 3).

I due gruppi erano omogenei per valori di ematocrito, sideremia, ferritinemia, età e BMI. L'outcome primario è stato la valutazione dell'aumento dell'Hb nel sangue considerando clinicamente rilevante una differenza di almeno 0,5 g/dl di Hb nell'intero periodo di indagine (T0 - T3), con un aumento medio di 1,4 g/dl per il gruppo trattato con Ferrograd® e di 0,8 g/dl per il gruppo trattato con FerroGUNA (Fig. 4).

In entrambi i gruppi è stato messo in evidenza un aumento clinicamente rilevante ($>0,5$ g/dl) e statisticamente significativo ($*p\text{-value} <0,05$) sia per il Ferrograd® che per il FerroGUNA nei 3 mesi di indagine (T0 - T3) (Fig. 5).

Anche se l'aumento dei valori di Hb nel sangue è stato statisticamente significativo ($p\text{-value} <0,05$) in

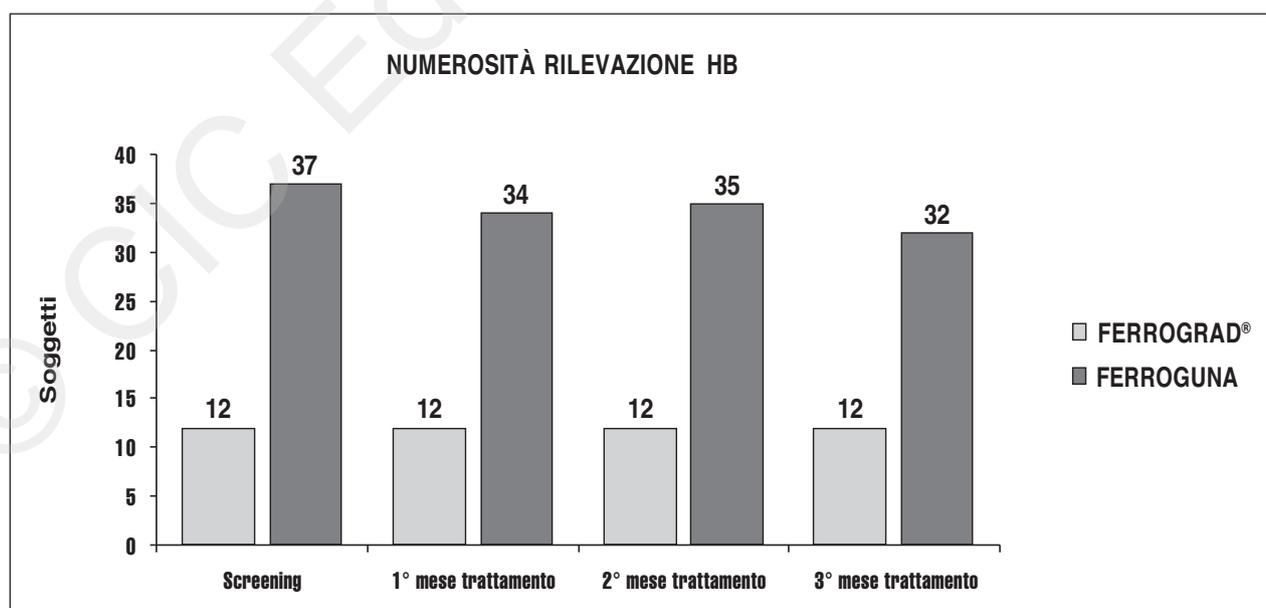


Fig. 3 - Il grafico indica la numerosità dei soggetti arruolati nei due gruppi sperimentali durante l'evoluzione dello studio clinico.

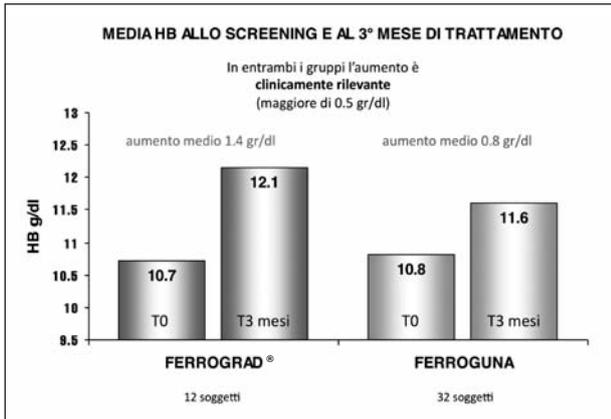


Fig. 4 - Valutazione dei livelli di emoglobina (Hb) nel periodo di indagine. Il grafico riporta i valori medi di Hb nei due gruppi sperimentali all'inizio dello studio (T0) e dopo 3 mesi (T3) di trattamento. Sia nel gruppo trattato con Ferrograd® che in quello trattato con FerroGUNA è stato riscontrato un aumento di Hb clinicamente rilevante (>0.5g/dl).

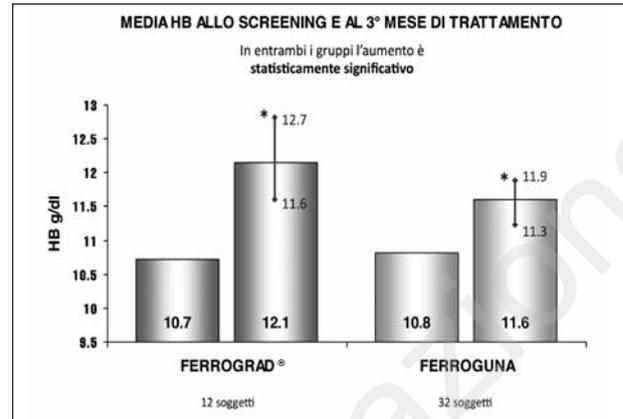


Fig. 5 - Valutazione dei livelli di emoglobina (Hb) nel periodo di indagine. Il grafico riporta i valori medi di Hb nei due gruppi sperimentali all'inizio dello studio (T0) e dopo 3 mesi (T3) di trattamento. Sia nel gruppo trattato con Ferrograd® che in quello trattato con FerroGUNA è stato riscontrato un aumento di Hb statisticamente significativo (p -value<0.05).

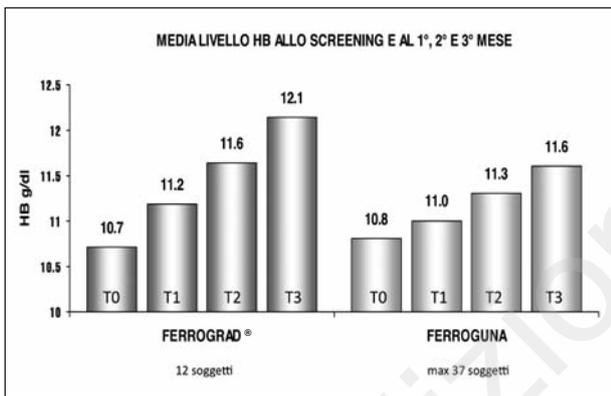


Fig. 6 - Il grafico riporta i valori medi di emoglobina (Hb) riscontrati nei due gruppi sperimentali in tutti i periodi dello studio clinico.

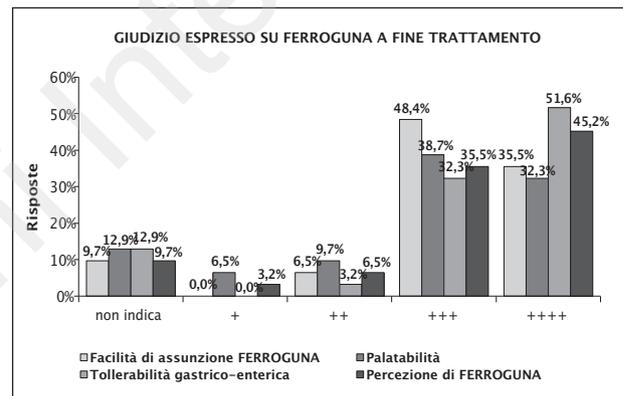


Fig. 7 - Giudizio espresso dai soggetti trattati con FerroGUNA rispetto alla tollerabilità del prodotto. Come si evince dal grafico, i soggetti hanno espresso un giudizio positivo riguardo a facilità di assunzione, palatabilità, tollerabilità gastro-enterica, percezione complessiva del prodotto, e attribuito in una scala da uno a quattro (+/++++), un punteggio elevato.

tutti i periodi, un aumento clinicamente rilevante e statisticamente significativo (p -value < 0.05) si raggiunge per entrambi i prodotti in studio tra lo screening ed il periodo T3 (Fig. 6).

Nei primi due mesi di trattamento se si valuta la variazione dei livelli di Hb tra i soggetti trattati con Ferrograd® e quelli trattati con FerroGUNA non vi è una differenza statisticamente significativa, e ciò dimostra la non-inferiorità di FerroGUNA rispetto al farmaco di riferimento (Fig. 6), mentre al tempo T3 il trattamento con Ferrograd® esprime una maggiore capacità di ripristino dei livelli di Hb. Come da aspettative, la valutazione dell'Hb all'interno dei singoli periodi ha evidenziato che nel gruppo trattato con FerroGUNA l'aumento è stato più graduale. Poiché FerroGUNA è un integratore alimentare, ripristina i valori di normalità in modo più fisiologico.

Sia i livelli di sideremia che i livelli di ferritinemia mostrano in entrambi i gruppi, al termine dei tre mesi di trattamento (T0 - T3), un aumento sovrapponibile.

Per quanto riguarda il giudizio espresso dai soggetti trattati con FerroGUNA rispetto alla tollerabilità del trattamento, in particolare facilità di assunzione, palatabilità, tollerabilità gastroenterica e percezione complessiva del prodotto, i risultati sono stati positivi. Infatti la maggior parte delle pazienti ha assegnato punteggi elevati (Fig. 7).

Alla chiusura dello studio sono stati analizzati gli eventi avversi inseriti nella e-CRF. Otto soggetti hanno riferito durante il trattamento effetti collaterali. Il 25% di questi apparteneva al gruppo trattato con Ferrograd® ed il 6,7% al gruppo in trattamento con FerroGUNA. Sono stati segnalati per Ferrograd®: in una paziente stipsi lieve ed in due pazienti episodi di diar-

rea moderata-severa della durata di uno o due giorni; in un caso è stato necessario sospendere il farmaco per una giornata. Per FerroGUNA sono stati documentati un caso di lieve iperacidità gastrica, un caso di stipsi lieve e, in un altro soggetto, un episodio di dolore addominale. Queste pazienti hanno comunque espresso un giudizio positivo riguardo il trattamento e attribuito in una scala da uno a quattro (+/++++), un punteggio di ++/++++. È stata segnalata in due soggetti cefalea di breve durata probabilmente non correlabile all'assunzione del prodotto.

Conclusioni

In questo studio si dimostra che nel trattamento dell'anemia sideropenica in gravidanza, il preparato FerroGUNA a base di ferro fumarato ferroso, acido L-ascorbico, rame citrato, e polpa disidratata del frutto del Baobab, non è inferiore a Ferrograd®. L'outcome primario, ossia l'aumento di Hb nel sangue di almeno 0.5 g/dl nel periodo di trattamento T0 - T3 mesi è stato raggiunto.

FerroGUNA infatti fa aumentare la concentrazione di emoglobina nel sangue in modo clinicamente rile-

vante, ossia >0.5 g/dl (mediamente 0.8 g/dl dopo 3 mesi) e statisticamente significativo (*p-value* <0.05) nel periodo T0 - T3 mesi.

La non-inferiorità di FerroGUNA rispetto a Ferrograd® è statisticamente dimostrata anche all'interno dei singoli periodi analizzati (tranne che Ferrograd® vs FerroGUNA a T3 mesi).

Nel gruppo trattato con FerroGUNA l'aumento dei valori di Hb è stato più graduale ed il ripristino dei valori di normalità è avvenuto in maniera più fisiologica.

I valori ematici di ferritina e sideremia mostrano in entrambi i gruppi un aumento sovrapponibile al termine dei 3 mesi di trattamento.

Anche il giudizio espresso dai soggetti appartenenti al gruppo trattato con FerroGUNA riguardo alla percezione complessiva del prodotto è risultato molto positivo (assegnazione di punteggi elevati) (Fig. 7).

La bassa incidenza e la lieve intensità degli eventi avversi registrati per FerroGUNA evidenziano una maggiore tollerabilità di quest'ultimo rispetto a Ferrograd®.

Dai dati sopra riportati si può concludere che l'integratore nutrizionale FerroGUNA è in grado di far aumentare la concentrazione ematica di Hb in maniera del tutto comparabile a Ferrograd®.

Bibliografia

1. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therapeutic advances in Gastroenterology* 2011;4(3):177-184.
2. Zhang AS, Enns CA. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;1:207-214.
3. Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy-general or individual and in which dose? *Ann Hematol* 2006;85:821-828.
4. Guida all'uso dei farmaci. Agenzia Italiana del Farmaco. Ed. 2008:16-18.
5. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. Manuale di Ginecologia e Ostetricia Soc. Ed. Universo Roma 2001;Vol. 2:1161-1164.
6. Bottiglioni F. Ostetricia attualità e aggiornamenti. Patron Editore Bologna 1980:141-142.
7. Manuale Mercks 2009.
8. Milman N. Prepartum Anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008;87:949-959.
9. Pena-Rosas JB, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for woman during pregnancy (Review) *Cochrane* 2009.
10. Zaim M, Piselli L, Fioravanti P, Kanony-Truc C. Efficacy and tolerability of a prolonged release ferrous sulphate formulation in iron deficiency anaemia: a non-inferiority controlled trial. *Eur J Nutr* 2012;51:221-229.