



PREMIO MARIA BONINO

ANEMIA INDOTTA DA MALARIA: ASSOCIAZIONE
ENDOVENOSA COMPLESSO VITAMINICO B E FERRO IN
ALTERNATIVA ALLA TRASFUSIONE



Dr. Hans Unim

Life for Africa Clinic – Uganda



Life for Africa Clinic

- Il Life for Africa Clinic è un centro sanitario sorto nel villaggio di Kiyonza, in Uganda.
- Il centro è dotato di ambulatorio e reparto (20 letti)
- È attivo dal 2010
- Gestisce e cura circa 10 mila persone ogni anno
- È stato fondato dal dr. Hans Unim insieme a due infermieri professionali ugandesi.
- È sostenuto dalle Associazioni Life for Africa e YouandmeTogether in Italia.





Pazienti

- Il campione più rappresentativo sono i bambini (0 – 5 anni) e donne in età fertile (15 – 45 anni).
- L' affluenza giornaliera è di circa 150 -200 persone.
- Le malattie principali sono: malaria, tifo, brucellosi, polmoniti, gastroenteriti, tubercolosi, HIV, sifilide, gonorrea.
- La sala maternità è in fase di completamento.
- Il personale sanitario è formato da 12 operatori.





Laboratorio e farmaci

- Il servizio laboratorio esegue: ricerca microscopica dei parassiti, test di agglutinazione, esame urine, esame feci, tamponi biologici, test rapido per l' HIV, test di gravidanza, stima dell' emoglobina, gruppo sanguigno.
- Il servizio di vaccinazione viene organizzato periodicamente nei villaggi (Outreach Programme).
- Le terapie sono topiche, per via orale e parenterale.
- I farmaci più utilizzati sono: antimalarici, antibiotici, antimicotici, multivitaminici, digestivi, antiasmatici, antipertensivi, antidiabetici orali e sedativi.





Introduzione allo studio 1/2

- La malaria indotta dal parassita *Plasmodium falciparum* è la più severa affezione infettiva nei Paesi dell' Africa sub sahariana.
- L' anemia indotta dalla malaria è la complicanza più frequente delle malattie parassitarie.
- Per la cura dell' anemia di grado severo si ricorre spesso alla trasfusione di sangue.
- La carenza di sangue trasfondibile in Africa, giustifica in parte l' alto tasso di mortalità infantile e delle donne in gravidanza.
- È stimato che il 5-10 % delle infezioni HIV contratte in Africa sono conseguenza di trasfusioni eterologhe.



Introduzione allo studio 2/2

- Le vitamine del gruppo B sono molecole idrosolubili che giocano un ruolo fondamentale nel metabolismo delle cellule umane.
- Sono otto molecole chimicamente distinte che spesso si ritrovano negli stessi alimenti.
- Fonti alimentari sono: carni bianche e rosse, fegato e tonno; farine integrali, patate, banane, lenticchie, peperoncino, lievito.
- Si consiglia un consumo giornaliero, in quanto vengono regolarmente escreti per via urinaria.
- La loro carenza nell'organismo può dare vita a sintomi neurologici, endocrini e cardiovascolari.
- Nei casi di carenza dell'organismo, il complesso vitaminico può essere somministrato anche per via parenterale.



Scopo dello studio

- In considerazione della cronica mancanza di sangue intero trasfondibile nei Paesi dell' Africa sub sahariana.
- I fattori di rischio
- Ostacoli infrastrutturali e socioeconomici dei pazienti dalle aree rurali

Abbiamo deciso di studiare in uno studio clinico prospettico, i benefici clinici della combinazione per via endovenosa delle vitamine del gruppo B e ferro destrano in pazienti affetti dall' anemia acuta di grado moderato-severo indotta dalla malaria.

- L' obiettivo primario dello studio è stata valutare la capacità del trattamento di aumentare la concentrazione di emoglobina circolante nei pazienti somministrati.
- L' obiettivo secondario è stata valutare la risposta clinica globale e la tollerabilità al trattamento.



Pazienti

- 100 pazienti ambo sesso presentatisi al reparto di Emergenza del Life for Africa Clinic
- I criteri d' inclusione erano: diagnosi di malaria, diagnosi di anemia di grado moderato - severo (Hb: 6 – 10 g/dl), HIV negativo, età non inferiore ai 18 mesi di vita.
- I criteri d' esclusione erano: non diagnosi di malaria, parassitosi cerebrale, HIV positivi, età < 18 mesi, storia recente di trasfusioni di sangue (≤ 12 settimane), storia presente di somministrazione di integratori vitaminici comprendenti vitamine B e ferro (< 4 settimane).
- Il consenso del Comitato Etico è stato ottenuto dal District Health Authority in Rakai, lo studio è stato condotto secondo i criteri del *Good Clinical Practice* (GCP).



Metodi

- **Analisi di laboratorio: striscio di sangue periferico per la ricerca di parassiti malarici e test rapido HRP- 2. Emoglobinometro di Sahli**
- **Pazienti con emoglobina pari a 5 g/dl o meno, sintomi di distress respiratorio e/o forme di malaria cerebrale sono stati trasferiti al più vicino centro ospedaliero (Mbarara Regional Referral Hospital).**
- **Cura preliminare di malaria per via parenterale (chinina)**
- **Segni di tossicità erano considerati: bradicardia o tachicardia (diminuzione o aumento della gittata cardiaca di almeno 20 batt. / min), bradipnea o tachipnea (diminuzione o aumento della respirazione di almeno 15 atti / min), reazione anafilattica, infezione del sito d' infusione, febbre, edema corporeo, oliguria e reazione cutanea.**
- **Segni d' intolleranza erano considerati: vomito, diarrea, anoressia,emicrania, stato di agitazione, ecc.**
- **Dopo la dimissione, i pazienti hanno ricevuto tre mesi di follow-up.**



Farmaci

- Una fiala (2 ml) di complesso vitaminico B e una fiala di ferro destrano (100 mcg) in soluzione (destrosio al 5% o soluzione salina allo 0,9%)
- 250 ml (per i bambini di età inferiore ai 5 anni e/o peso fino ai 20 kg)
- 500 ml (per bambini oltre i 20 kg ed adulti)
- tempo d'infusione di 2 ore
- 2 vv/die per 3 giorni consecutivi.



Analisi dei risultati

- **La risposta terapeutica era considerata: aumento della concentrazione di emoglobina di 1 g/dl o più e segni di risposta clinica.**
- La risposta clinica era considerata: assenza o presenza di un aumento della concentrazione di emoglobina inferiore a 1 g/dl insieme a segni di miglioramento clinico.
- il fallimento terapeutico era considerato: una diminuzione della concentrazione di emoglobina di almeno 1 g/dl associato a segni di tossicità e/o intolleranza.
- Il drop – out era considerato: paziente dimesso prima di ripetere la stima della concentrazione di emoglobina e/o prima di completare una settimana di ricovero.
- Potenza dello studio del 95% con errore statistico del 5% .
- **Il test dei segni per ranghi di Wilcoxon è stato utilizzato per confrontare la concentrazione media di emoglobina all' inizio ed alla fine del trattamento.**
- Il test Chi quadrato è stato utilizzato per confrontare il trend della risposta terapeutica.
- Il test esatto di Fisher è stato utilizzato per confrontare i singoli gruppi di pazienti.
- L' indice di correlazione per ranghi di Spearman è stato utilizzato per valutare il rapporto tra l' età dei pazienti e l' aumento medio della concentrazione di emoglobina
- L' analisi dei risultati è con il metodo *per-protocol*.

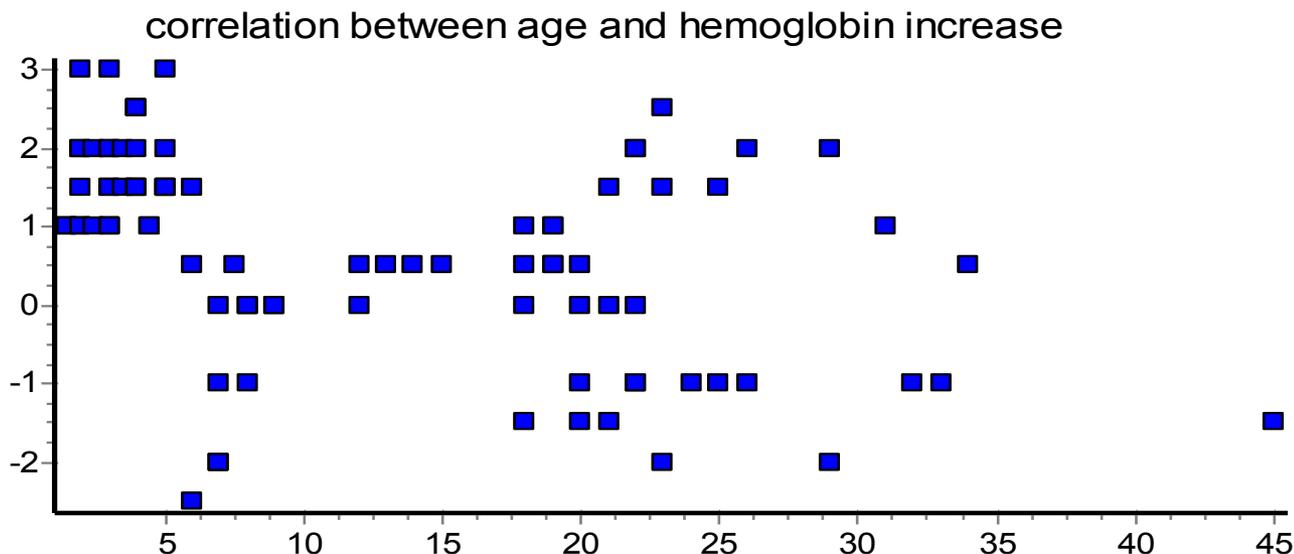


Risultati

- 11 pazienti (drop – outs) sono stati esclusi dall' analisi finale dei risultati.
- Un totale di **89 pazienti** sono stati inclusi nell' analisi dei risultati.
- **49 (55%)** pazienti hanno mostrato una risposta terapeutica; 21 (23,6%) pazienti hanno mostrato una risposta clinica mentre 19 (21,3%) pazienti hanno mostrato un fallimento terapeutico, $p < 0,05$.
- **La concentrazione media di emoglobina alla fine era superiore alla media iniziale (9 g/dl vs. 8 g/dl; $p < 0,0001$), questa differenza è stata considerata statisticamente molto significativa.**
- La stratificazione della risposta terapeutica (donne, bambini ed uomini), ha mostrato un trend statisticamente significativo.
- **Il confronto della risposta terapeutica tra le donne ed i bambini (11 vs. 37; $p < 0,05$) ha mostrato una differenza statisticamente significativa.**
- Le donne gravide hanno mostrato una risposta terapeutica superiore alle donne non gravide (17 vs. 2; $p < 0,05$), questa differenza è stata considerata statisticamente significativa.
- E' stata dimostrata una correlazione inversa tra l' età dei pazienti e l' aumento medio della concentrazione di emoglobina alla fine del trattamento.
- 3 pazienti hanno manifestato lievi sintomi quali; gastrite, diarrea ed eccessiva sudorazione. Tutti i pazienti hanno risposto al trattamento sintomatico.



Indice di correlazione per ranghi di Spearman (età vs. aumento della concentrazione di emoglobina)



$r = -0.47$; CL - 0.62 to - 0.29; $P < 0,0001$

$x = \text{età (anni)}$

$y = \text{emoglobina (g/dl)}$



Discussione 1/2

- Uno studio recente di **Bhandal et al.**, ha confrontato in uno studio randomizzato, l'efficacia della somministrazione di ferro per via orale ed endovenosa nella prevenzione dell'anemia sideropenica postpartum. Gli autori concludono che la via endovenosa è più efficace della via orale nei casi di risposta rapida come il caso di pazienti colpite da un acuto episodio di anemia sideropenica postpartum.
- **Diversi studi** hanno confermato i rischi e benefici della somministrazione per via endovenosa del complesso vitaminico del gruppo B e ferro, da soli.
- Il nostro studio, al meglio delle conoscenze attuali, **è il primo al mondo** a studiare gli effetti della somministrazione combinata di una soluzione di vitamine del gruppo B e ferro parenterale.



Discussione 2/2

I punti di forza del presente studio sono:

- La capacità di dimostrare i benefici nel trattamento di un disturbo endemico come l'anemia indotta dalla malaria con ottima risposta clinico - laboratoristica e buona tollerabilità.
- Tenendo presente il limitato costo di vitamine e minerali in soluzioni per via parenterale nel contesto sanitario africano, il trattamento si è dimostrato più economico rispetto alla convenzionale trasfusione di sangue.

I limiti dello studio sono:

- L'assenza di un gruppo di controllo per validare i risultati
- La determinazione della concentrazione di emoglobina con l'emoglobinometro di Sahli, un metodo operatore - dipendente.



Conclusioni

In sintesi, i risultati del presente studio mettono in luce tre importanti osservazioni:

- **La possibilità di evitare eventi avversi legati alla malaria in Africa sub sahariana con un regime dietetico adeguato e/o una regolare somministrazione di integratori multivitaminici ai bambini ed alle donne in età fertile;**
- **La disponibilità di opzioni più semplici per indurre l' organismo ad un processo di autotrasfusione con i micronutrienti necessari ed in tal modo evitare i fattori di rischio e costi associati alla convenzionale trasfusione eterologa;**
- **Da un punto di vista socioeconomico significa ridurre i costi sanitari ed infrastrutturali dei pazienti dalle aree rurali nel raggiungere i pochi ospedali dislocati nelle città africane, mentre in termini di politica sanitaria si ridurrebbe il carico di pazienti negli ospedali, migliorando la qualità delle cure e scremando i costi di gestione.**



“ Ci sono cose che soltanto l’intelligenza è capace di cercare, ma che da sé non troverà mai; soltanto l’istinto potrebbe scoprirle, ma esso non le cercherà mai. ”