Reazioni da ipersensibilità al ferro: dalla patogenesi alla scelta della terapia e strategie di prevenzione

Dott.ssa Marta Piantanida

S.C. Allergologia e Immunologia
ASST G.O.M. Niguarda - MILANO

Sistema Socio Sanitario
Ospedale Niguarda
Regione Lombardia

TERAPIA MARZIALE

“*di ferro, a base di ferro*”,
secondo il significato di «ferro» che il dio Marte ebbe nell’antica farmacologia.

Marte era il dio della guerra, dei duelli, e degli spargimenti di sangue, simbolo di forza e di virilità

…l’opposto di una persona anemica!

INDICAZIONI DELLA TERAPIA MARZIALE

Am J Hematol. 2016.
How we diagnose and treat iron deficiency anemia.

- circa il 37% delle donne nel mondo hanno carenza di ferro
- circa il 30% della popolazione mondiale è anemica

→ 1° forma è l'anemia sideropenica

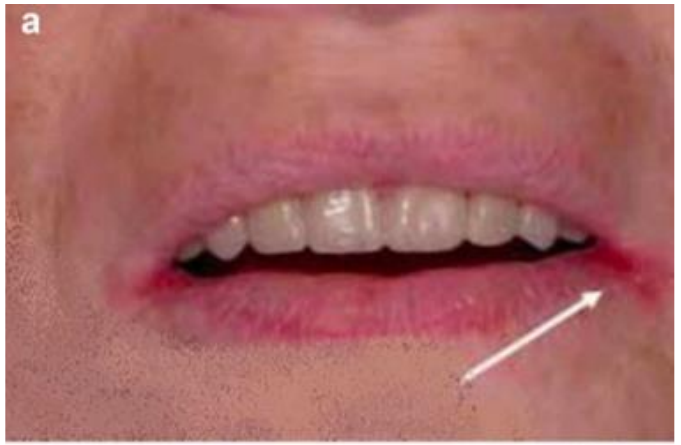
astenia, pallore, riduzione attività lavorativa, riduzione qualità di vita, ritardo psico-motorio in età infantile…

cause parafisiologiche: aumentato fabbisogno (crescita), gravidanza.

altre cause: malassorbimenti intestinali, IBD, post-chirurgia bariatrica, patologie ginecologiche, sanguinamenti occulti, neoplasie

anemia sideropenica

cheilite angolare



coilonichia

FORMULAZIONI: ione ferroso (Fe2+) o ferrico (Fe3+) coniugato con proteine o glucidi

Ferro per os

- Fe2+ solfato
- Fe2+ glicina solfato
- Fe2+ bisglicinato
- Fe2+ ascorbato
- Fe2+ lattato
- Fe2+ fumarato
- Fe3+ protinato
- Fe3+ acetiltransferrina
- Fe3+ polimaltosato
- Fe3+ gluconato
- Fe3+ sucrosomiale

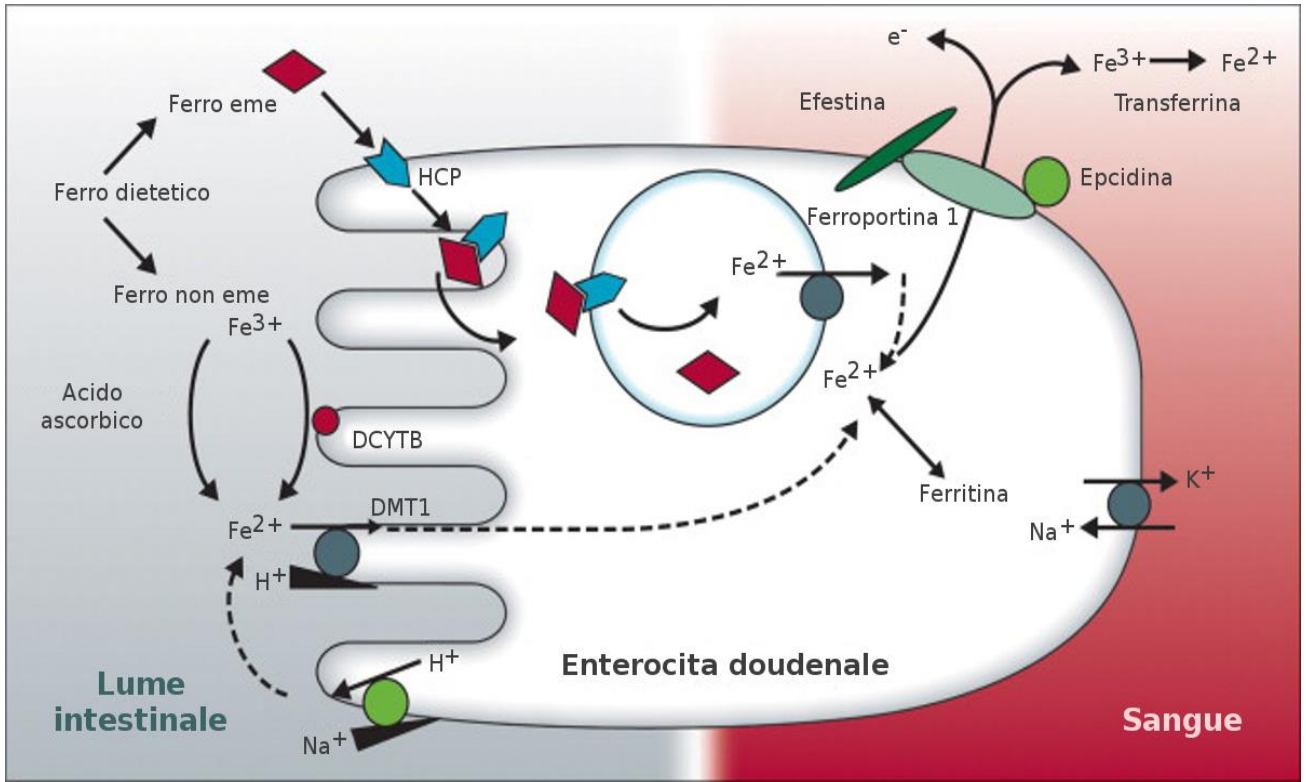
Ferro e.v.

- Fe 3+ gluconato
- Fe 3+ saccarato
- Fe 3+ carbossimaltosio
- Fe 3+ isomaltoside

TERAPIA MARZIALE: per via orale

assunzione ideale: **a stomaco vuoto** (ambiente acido) e **insieme alla vit. C**, che favoriscono la riduzione del ferro ferrico a ferroso, quello assorbibile dall'intestino.

nell'orletto a spazzola degli **enterociti** viene convertito da **ferro ferrico** (Fe3+) a **ferro ferroso** (Fe2+), e assorbito col trasportatore bivalente dei metalli (**DMT1**).



riduzione del Fe3+ (ferrico) a Fe2+ (ferroso), es. con acido ascorbico, che così può essere assorbito con il trasportatore bivalente dei metalli DMT1.

TERAPIA MARZIALE: per via orale

formulazioni poco costose, facili da preparare

effetti collaterali gastrointestinali → **70%** dei pazienti, che non sono quindi aderenti alla terapia…
sintomi mal sopportati dalle donne in gravidanza

sapore metallico, nausea, gastralgie, diarrea, alterazioni fecali

l'assunzione del ferro insieme ai pasti riduce tali sintomi, ma ne riduce anche l'assorbimento.

TERAPIA MARZIALE: per via endovenosa

È l'ideale per i pazienti che:

- non riescono a tollerare in alcun modo la terapia orale
- non sono responsivi alla terapia orale
- pz nefropatici, in combinazione con eritropoietina
- pz oncologici
- pz che non possono assumere farmaci per os (es. disfagia, post-chirurgia GI, patologie GI, sanguinamento GI attivo)
- casi selezionati di gravidanza e post-partum

Chapman E. World Allergy Organization Journal 2017;10:38

LA STORIA DEL FERRO E.V.

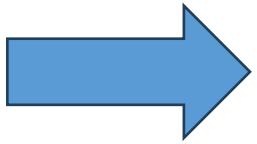
- ***primi del '900***: primi tentativi di Ferro elementare in soluzione i.m., falliti per gravi reazioni tossiche.
- ***1954***: prime somministrazioni di Ferro coniugato con Destrano ad alto p.m. per via i.m., gravate da eccessivo dolore e intensa pigmentazione cutanea, e alcune reazioni anafilattiche.
- ***1980***: da studi U.S.A. su vaste popolazioni emerge un'ottima efficacia della terapia con Ferro Destrano ad alto p.m. e.v., ma segnalati rari eventi avversi gravi e anche alcune reazioni ritardate.
- ***1990***: si utilizza Ferro Destrano a basso p.m., che viene largamente utilizzato specialmente nei pazienti nefropatici e dializzati.
- ***1999-2000***: arrivano sul mercato le nuove formulazioni e.v. di Ferro non-destrano, il Ferro Gluconato e il Ferro Saccarato, che dimostrano una netta riduzione degli eventi avversi.
- ***ultimi arrivati***: Ferro Carbossimaltosio e Ferro Isomaltoside, che mantengono ottimi livelli di efficacia e sicurezza.

Auerbach M. Am. J. Hematol. 83:580–588, 2008.
Bircher & Auerbach. Immunol Allergy Clin N Am 2014;34:707-723

“vecchie” formulazioni composte da **ferro + destrani** (polimeri ramificati di glucosio) ad alto peso molecolare → **maggiori reazioni allergiche!**

le **formulazioni attuali** sono composte da:
- un “cuore” di idrossido di ferro
- un “guscio” di carboidrati → consente un più lento release del ferro durante l’infusione

Fe 3+ gluconato
Fe 3+ saccarato
Fe 3+ carbossimaltosio
Fe 3+ isomaltoside



Fe3+ carbossimaltosio riesce a supplementare le carenze di ferro con un minor n° di infusioni rispetto alle altre formulazioni

Montandon S.V. et a. Current Drug Safety 2016;11:145-148

TERAPIA MARZIALE E.V. : reazioni da ipersensibilità

reaz. da ipersensibilità, qualsiasi gravità: <0.1%
Anafilassi: <1:200'000 somministrazioni

Ayse Feyza Aslan et al. Allergy Asthma Proc 2025;46:152-158
Stojanovic S. et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:1660-66

reaz. da ipersensibilità gravi: 1 ogni 200'000 somministrazioni
mortalità: rara; Ferro Destrano >> nuove formulazioni

Bircher & Auerbach. Immunol Allergy Clin N Am 2014;34:707-723

reaz. da ipersensibilità gravi da Ferro Destrano: 0.6%

Morales Monteluna C.A. et al. Allergy 2017;72:827-830

mortalità: 3 decessi/anno, circa 1 ogni 5 milioni di dosi

David Rampton et al. Haematologica 2014;99(11). Guideline Article.

Original Investigation

Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products

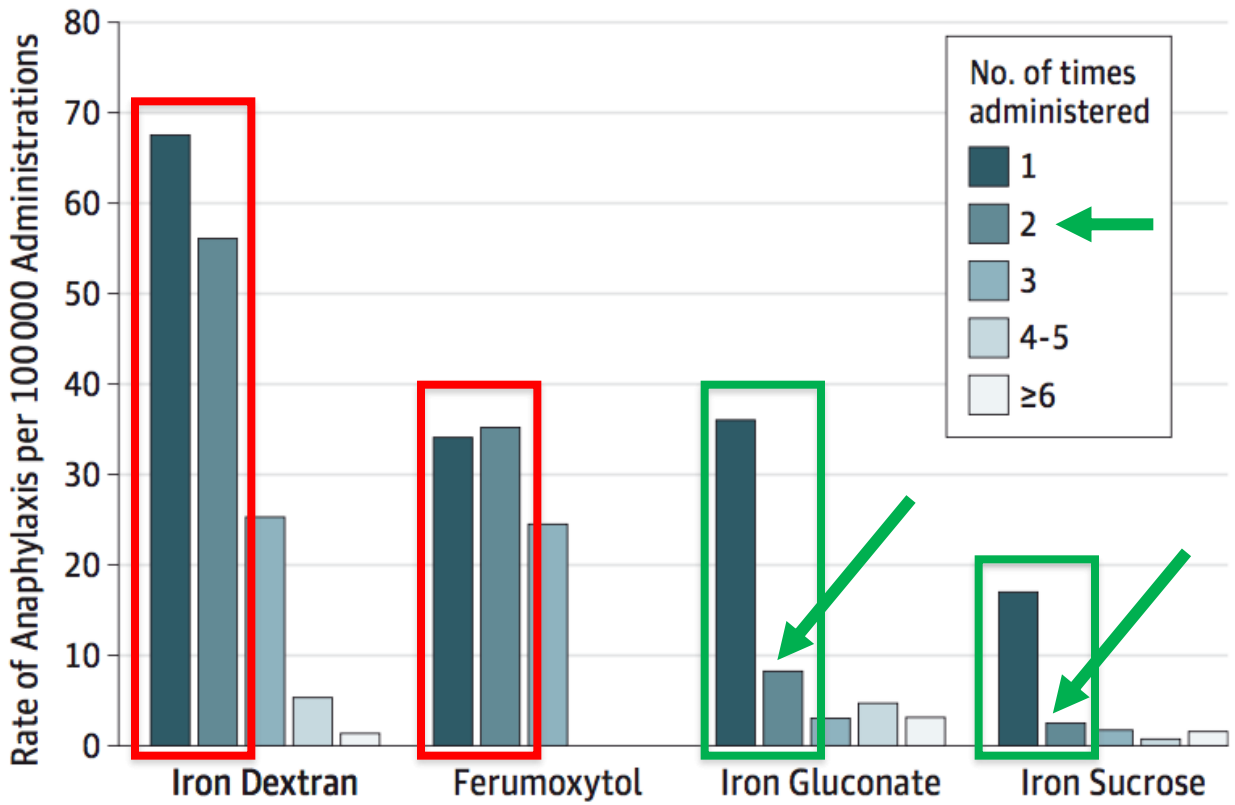
Cunlin Wang, MD, PhD; David J. Graham, MD, MPH; Robert C. Kane, MD; Diqiong Xie, PhD; Michael Wernecke, BA; Mark Levenson, PhD; Thomas E. MaCurdy, PhD; Monica Houstoun, PharmD; Qin Ryan, MD, PhD; Sarah Wong, MPH; Katrina Mott, MPH; Ting-Chang Sheu, MPH; Susan Limb, MD; Chris Worrall, BS; Jeffrey A. Kelman, MD, MSc; Marsha E. Reichman, PhD

2015

U.S.A.

frequenza di anafilassi per 100.000 dosi

Figure 2. Rate of Anaphylaxis by IV Iron Products and Number of Administrations



ALLA 1° DOSE:

Fe destrano: 68
Ferumoxytolo: 34
Fe gluconato: 36
Fe saccarato: 18

Fe-saccarato e Ferumoxytolo: non più in commercio in Europa

da notare elevata frequenza di anafilassi anche alla seconda dose! a differenza degli altri

REAZIONI FATALI DA FERRO E.V.

TABLE I. Selected Demographic and Clinical Characteristics for IV Iron-Treated Patients Who Developed Fatal Anaphylaxis (December 2010–December 2015)

	Patients identified from FDA Adverse Event Reporting System Search (n=30)
Age	
Mean ± Standard deviation	68.7 ± 15.2
Median (Range)	71.5 (20-90)
Gender	
Male/Female	15 (50%)/15 (50%)
Country of origin	
US/non-US	22 (73.3%)/8 (26.7%)
Allergy history	
1 drug	6 (20%)
≥2 drugs	7 (23.3%)
No known drug allergy	9 (30%)
Not reported	8 (26.7%)
Confounding comorbidities[a]	
Cardiovascular disease	22 (73.3%)
Renal disease	16 (53.3%)
Pulmonary disease	4 (13.3%)
Convulsions	1 (3.3%)
Not reported	3 (10%)
None	1 (3.3%)
Parenteral iron product	
Ferumoxytol	23 (76.7%)
Ferric carboxymaltose	3 (10%)
Iron gluconate	3 (10%)
Iron sucrose	1 (3.3%)
Iron dextran	0 (0%)
Indication	
Approved use	14 (46.7%)
Unapproved use[b]	11 (36.7%)
Not reported	5 (16.7%)

Am J Hematol. 2016.
Reports to FDA of fatal anaphylaxis associated with intravenous iron products

30 anafilassi fatali da ferro e.v. (2010-2015)

non allergie note: 30%
allergia > 2 farmaci: 23%

pz cardiopatici: 73%
pz nefropatici: 53%

Fe-carbossimaltosio e Fe-gluconato: 10%
Fe-saccarato: 3%

…il 37% dei pz non avevano indicazione!!!

REAZIONI FATALI DA FERRO E.V.

Dose number	
First dose	9 (30%)
Second dose	9 (30%)
Third dose	3 (10%)
Not reported	9 (30%)
Administration type	
Push (<15 minutes)	19 (63.3%)
Infusion (≥15 minutes)	8 (26.7%)
Not reported	3 (10%)
Symptom onset latency	
During administration	17 (56.7%)
Within 5 minutes of administration	7 (23.3%)
Within 5 to 30 minutes of administration	4 (13.3%)
Within 30 to 60 minutes of administration	1 (3.3%)
After administration (unspecified time to onset)	1 (3.3%)
Death latency	
Less than 24 hr	18 (60%)
<2 hr of starting dose	3/18
<4 hr of starting dose	3/18
Unspecified	12/18
More than 24 hr	10 (33.3%)
Not reported	2 (6.7%)

Am J Hematol. 2016.
Reports to FDA of fatal anaphylaxis associated with intravenous iron products

alla 1° - 2° dose: 30%

alla 3° dose: 10%

in bolo rapido < 15 min: 63%

infusione > 15 min: 27%

durante infusione: 57%

entro i primi 5 min: 23%

decesso entro 24 h: 60%

frequenza di reazioni sistemiche gravi di ipersensibilità a farmaci endovena

Brit J Pharmacol 2015.
Hypersensitivity to intravenous iron

Reaction rate	Drugs	Drug Type
Very high $P > 10\%$	Rituximab, infliximab	mAb
	Doxil (Caelyx), AmB (AmBisome)	Liposome-encapsulated
	Taxanes (paclitaxel, docetaxel), platinum	Micellarized anticancer
High $1\% < P < 10\%$	Natalizumab, cetuximab, trastuzumab, panitumumab, gentuzumab	mAb
	Amphotec, Myocet, Amphocyl, DaunoXome, Abelcet, Visudyne	Liposome
	Penicillin	Antibiotic
	Platinum compounds (cisplatin, carboplatin),	Anticancer drugs
Moderate $0.1 < P\ \% < 1$	Omalizumab	Monoclonal antibodies (mAbs)
	Alemtuzumab	
	Trastuzumab	
	Cephalosporins/carbapenems, aztreonam, imipenem	Antibiotics
	Iodinated contrast agents (Ioxaglate, Iohexol, Iopamidol, Ioversol, Iopromide, Ioxilan)	Radiocontrast agents
low $0.01 < P\ \% < 0.1$	Bevacizumab	mAb
	Epipodophyllotoxins (teniposide, etoposide), asparaginase, procarbazine, doxorubicin, 6-mercaptopurine	Anticancer drugs
	Acetaminophen (paracetamol), aspirin, ibuprofen	Anaesthetics, analgesics antalgics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs
	Phenytoin, carbamazepine phenobarbital sodium Lamotrigine, primidone diphenylhydantoin, sulfonamides (procainamide), sulfonylureas	Anticonvulsants (antiepileptics)
	Iodinated contrast agents (ioxaglate, iohexol, iopamidol, ioversol, iopromide, ioxilan, iodixanol, Gd-GTPA	Contrast agents
	Venofer, Cosmofer, Ferinject, Monofer, Ferrlecit, Ferumoxytol	IV-iron[b]
Very low $P < 0.01$	SonoVue	Contrast agents
	Venofer, Cosmofer, Ferinject, Monofer, Ferrlecit, Ferumoxytol	IV-iron[b]

mAb murini, chemioterapici, amfotericina: >10%

mAb umanizzati, sali di platino, FANS: 0,1-1%

Ferro <0,1%
Mezzi di contrasto <0,1%

ORIGINAL ARTICLE

MAYO CLINIC

2015

The Safety of Intravenous Iron Preparations: Systematic Review and Meta-analysis

Tomer Avni, MD; Amir Bieber, MD; Alon Grossman, MD, MHA; Hefziba Green, MD; Leonard Leibovici, MD; and Anat Gafter-Gvili, MD

meta-analisi 103 studi

10.390 pazienti

Globalmente, la **somministrazione endovenosa di ferro** è risultata una procedura **sicura** e gravata solo raramente da reazioni sistemiche gravi.

Non risulta un aumentato rischio di reazione sistemica grave rispetto al placebo, eccetto per le formulazioni **Ferro-gluconato** e **Ferro-destrano**.

reaz. sistemiche gravi: **0,38%**, cioè **1 ogni 263**, considerando tutte le formulazioni di ferro, **compresi i destrani**.

reaz. sistemiche gravi: **0,0005%**, cioè **1 ogni 200.000**, **escludendo i destrani**.

FATTORI DI RISCHIO PER REAZ. ALLERGICHE AL FERRO E.V.

- **Precedenti reazioni allergiche al ferro**
- **Elevata velocità di infusione**
- Anamnesi di altre allergie farmacologiche
- Grave asma, grave dermatite atopica
- Mastocitosi

pz «già allergici»

- Grave patologia cardio-polmonare
- Età avanzata
- Terapia con beta-bloccanti, ACE-inibitori
- 1° trimestre di gravidanza

pz con anafilassi difficili da trattare

- Malattia infiammatoria autoimmune sistemica (LES, A.R.)
- Stato di ansia del paziente e dello staff medico → *pz con «finte» anafilassi*

David Rampton et al. Haematologica 2014;99(11). Guideline Article.
Moreaux S. et al. J Investig Allergol Clin Immunol 2023;33:306-309
Varandas C. et al. Eur Ann Clin Immunol 2024;56:281-284

LE TIPOLOGIE DI REAZIONI AVVERSE AL FERRO E.V.

CLASSICA REAZIONE IgE-MEDIATA

rara, difficilmente dimostrabile con test diagnostici, riconoscibile clinicamente dal coinvolgimento degli organi target dell'anafilassi

ANAFILASSI IgG-MEDIATA

dimostrata per le vecchie formulazioni di Fe-destrano; anticorpi IgG preformati e già presenti all'atto dell'infusione del ferro

STIMOLAZIONE ASPECIFICA MASTOCITARIA

simile alla red-man-syndrome da vancomicina, release di mediatori mastocitari correlato alla velocità di infusione

Bircher & Auerbach. Immunol Allergy Clin N Am 2014;34:707-723

LE TIPOLOGIE DI REAZIONI AVVERSE AL FERRO E.V.

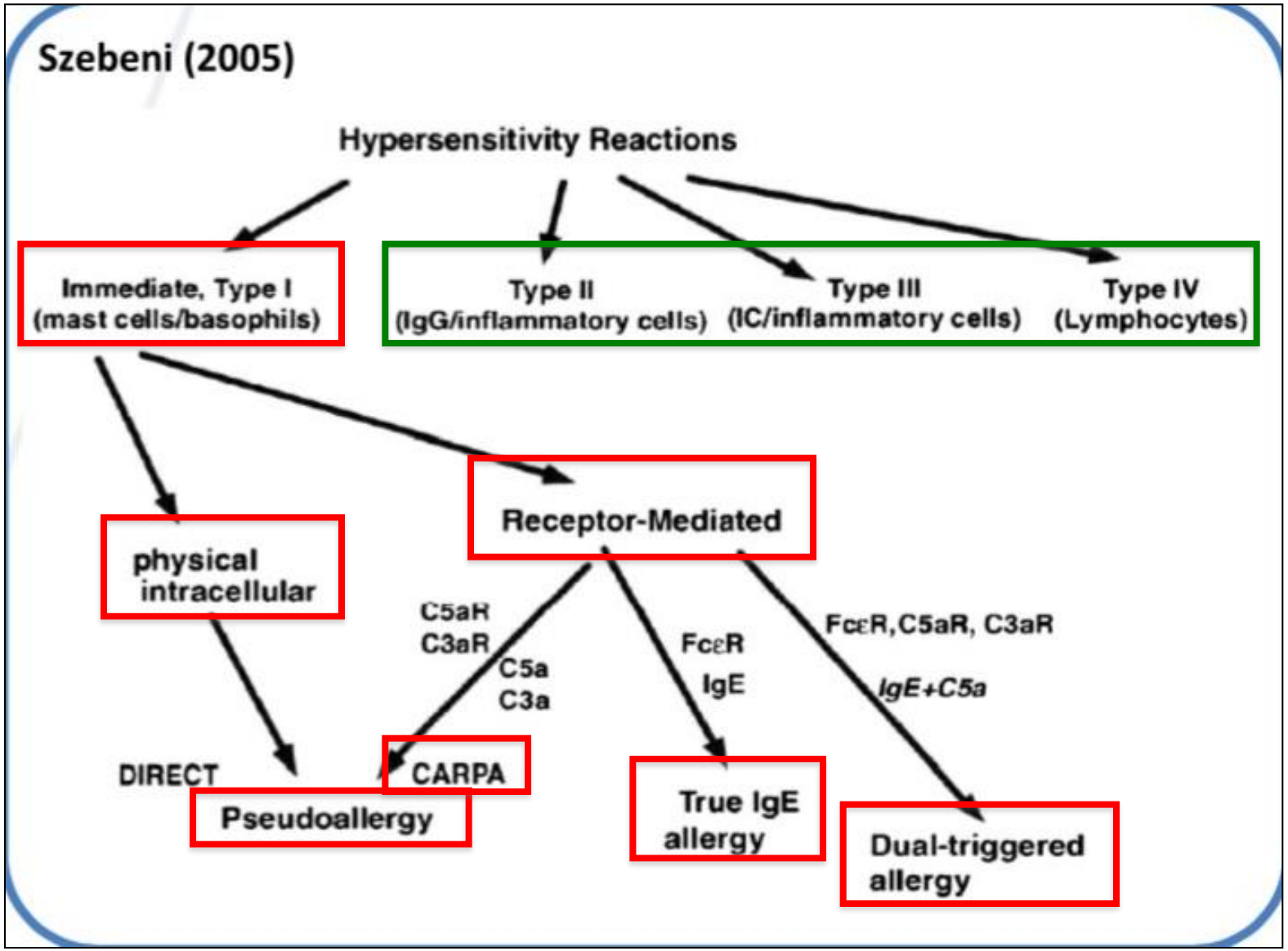
REAZIONE INFUSIONALE o «FISHBANE REACTION»

frequente, benigna, da non confondere con l'anafilassi.
insorgenza acuta durante l'infusione di artralgie, mialgie, dolore lombare o toracico, con o senza flushing del volto.
non c'è incremento della triptasi in acuto, né coinvolgimento multiorgano degli organi tipici dell'anafilassi (il flushing può confondere!) – ***no orticaria /AE, no dispnea, no ipotensione***
si risolve interrompendo l'infusione, che può essere poi ripresa a **velocità ridotta senza problemi.**

la formulazione di ferro va cambiata se si ripresenta almeno 2 volte con la stessa formulazione.
la ***premedicazione con steroide*** è efficace nel ridurre l'intensità dei sintomi.

Fishbane S. et al. Am J Kidney Dis 1996;28:529-534
Am J Hematol. 2016. How we diagnose and treat iron deficiency anemia.

"rilettura" del meccanismo di ipersensibilità di tipo I.



British Journal of Pharmacology
REVIEW

Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management

J Szebeni[1,2], S Fishbane[3], M Hedenus[4], S Howaldt[5], F Locatelli[6], S Patni[7], D Rampton[8], G Weiss[9] and J Folkersen[10]

IPERSENSIBILITA' DI TIPO I:

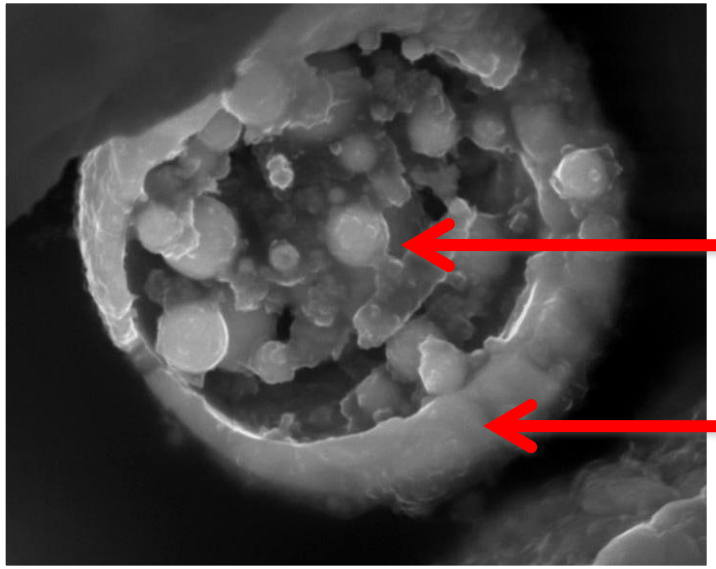
1) attivazione diretta mastociti-basofili → «pseudo-allergia»
2) attivazione recettore-mediata di mastociti-basofili

2.1: classica attivazione mediante IgE-FceR → allergia "vera"

2.2: doppia attivazione, IgE-FceR + C3a-C5a con loro recettore → allergia a "doppio trigger"

2.3: **CARPA, *"complement activation-related pseudo-allergy"*** → questo è il maccanismo più verosimilmente coinvolto nelle reazioni da ferro.

nanoparticelle di ferro



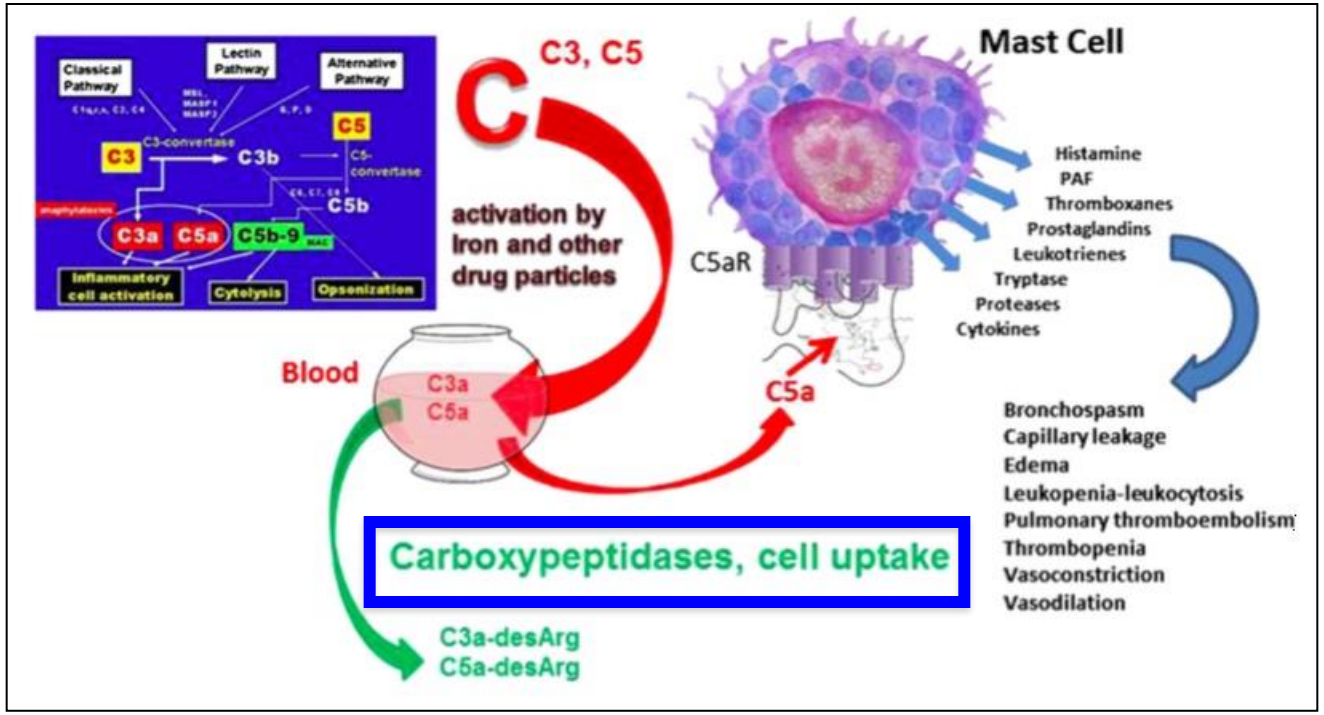
Brit J Pharmacol 2015. Hypersensitivity to intravenous iron

Le **nanoparticelle** in grado di attivare il **complemento** sono solitamente ricche di **cariche elettriche superficiali**, o ricoperte da **superfici ripetitive e cristalline** quali ad esempio **carboidrati, peptidi, polimeri**, o sono strutture **liposomiali** ad alto contenuto lipidico (es. amfotericina liposomiale).

Le nanoparticelle contenute nelle **formulazioni endovenose di ferro** sono grandi circa **10-20 nm**, e sono costituite da un core di ferro idrossido e da un **guscio carboidratico** di vario tipo.

Sono pertanto le particelle **ideali per l’attivazione del complemento**.
La produzione di **anafilotossine C3a e C5a** porta poi alla sintomatologia di tipo anafilattico per **legame con i mastociti** e loro attivazione e degranulazione.

MECCANISMO CARPA



I livelli ematici delle anafilotossine vengono controllati dal **re-uptake cellulare** e dal metabolismo da parte di enzimi specifici (**carbossipeptidasi**).

L'equilibrio ematico delle anafilotossine è molto **delicato** e anche piccole variazioni di concentrazione possono dar luogo a risvolti clinici.

Un'infusione e.v. di ferro (o altri farmaci) a **velocità troppo elevata**, provoca un **rapido incremento** dei livelli ematici di **anafilotossine** con conseguente attivazione e degranulazione di mastociti e basofili.

al contrario, effettuare una somministrazione endovenosa più lentamente, mantiene i livelli ematici di **anafilotossine al di sotto della soglia di attivazione mastocitaria**, e consente così la tolleranza del farmaco!

REAZIONI RITARDATE AL FERRO E.V.

CLASSICA REAZIONE RITARDATA o TOSSICA

febbre, astenia, artralgie: da alcune ore dopo ai giorni successivi.
patogenesi T-mediata, dimostrata con test di trasformazione linfocitaria
risolve spontaneamente o con FANS/paracetamolo; efficace la premedicazione con steroide

Moreaux S. J Investig Allergol Clin Immunol 2023;33:306-309
Bircher & Auerbach. Immunol Allergy Clin N Am 2014;34:707-723

DERMATITI-DERMATOSI, E ALTRE MANIFESTAZIONI RARE

Rash cutanei generalizzati maculopapulari o pustolosi
Fotodermatiti, Dermatiti da Contatto
Vasculiti, Malattia da Siero

De Barrio M. J Invetig Allergol Clin Immunol 2008;18:305-308
Hemmer W. Contact Dermatitis 1996;34:219

IPOFOSFATEMIA (<2,5 mg/dL)

Astenia ingravescente con mialgie e dolori ossei → misurare i livelli di fosfato!

De Barrio M. J Invetig Allergol Clin Immunol 2008;18:305-308

TEST ALLERGOLOGICI

non ci sono kit commerciali per la misurazione di IgE specifiche
le concentrazioni per prick test, intradermoreazioni e patch test non sono standardizzate
BAT e LTT sono stati utilizzati in alcuni case report

CONCENTRAZIONI UTILIZZATE NEGLI STUDI CLINICI

- FERRO CARBOSSIMALTOSIO
  SPT 50 mg/mL; ID 1:100 (0,5 mg/mL) e 1:10 (5 mg/mL)
- FERRO SACCARATO
  SPT 20 mg/mL; ID 1:100 (0,2 mg/mL) e 1:10 (2 mg/mL)

Moreaux S. J Investig Allergol Clin Immunol 2023;33:306-309
Morales Monteluna C.A. et al. Allergy 2017;72:827-830

- FERROSO LATTATO e FERROSO SOLFATO *(formulazioni per os)*
  SPT 10 mg/mL; ID 1:1000 (0,01 mg/mL), 1:100 (0,1 mg/mL) e 1:10 (1 mg/mL)

sterilità per le ID..? «le materie prime sono state gentilmente fornite dal produttore»

Moreaux S. J Investig Allergol Clin Immunol 2023;33:306-309

TEST ALLERGOLOGICI

JACI 2016

A case report with hypersensitivity to ferrous but tolerance of ferric iron salts

Ozlem Yilmaz, MD[a], and Funda Erkasar Citak, MD[b]

bambino di 3 anni con anemia sideropenica posto in tp orale con ferro glicina-solfato (Fe2+)

dopo 3 settimane sviluppa prurito cutaneo e papule eritematose, che insorgono in genere 2 h dopo l'intake di ferro.

SPT (indiluito):	ID (1/1000, 1/100, 1/10):
Fe2+ glicina-solfato: neg.	**Fe2+ glicina-solfato: POS. 1/10** (…irritante…?)
Fe2+ fumarato: neg.	Fe2+ fumarato: neg.
Fe3+ polimaltosato: neg.	**Fe3+ polimaltosato: neg.**

(non ulteriori menzioni di come vengono preparate le cutireazioni)

TEST ALLERGOLOGICI

JACI 2016

A case report with hypersensitivity to ferrous but tolerance of ferric iron salts

Ozlem Yilmaz, MD[a], and Funda Erkasar Citak, MD[b]

TEST DI PROVOCAZIONE ORALE:

Fe2+ glicina-solfato: orticaria (<60 min)
Fe2+ fumarato: orticaria (<60 min)
Fe3+ polimaltosato: TOLLERATO

ipotizzabile una cross-reattività tra i composti di Fe2+ (ferroso)
in pz reattivi al Fe2+, ipotizzabile una tolleranza per Fe3+ (ferrico)

CROSS-REATTIVITA'

citata in letteratura per i composti ferrosi: **Fe2+ solfato, ascorbato, lattato, fumarato.**

Ayse Feyza Aslan et al. Allergy Asthma Proc 2025;46:152-158

PROTOCOLLI DI RIESPOSIZIONE «LENTA»

Original Article

Safety of Intravenous Iron Following Infusion Reactions

Stephanie Stojanovic, MBBS[a], Linda V. Graudins, BPharm[b,c], Ar Kar Aung, MBBS, FRACP[d,e], Louise Grannell, BPharm[b], Mark Hew, MBBS, PhD, FRACP[a,d], and Celia Zubrinich, MBBS, FRACP[a] *Melbourne, VIC, Australia*

69 pazienti riesposti a Ferro e.v. dopo reazione (reaz. infusionale, reaz. da ipersensibilità immediata, reaz. cutanee ritardate):

- 87% con altro tipo di ferro
- 13% con lo stesso tipo di ferro

il **98%** dei pz riesposti **ha tollerato** una nuova infusione di Ferro e.v.:

- il 61% di loro con **premedicazione**
- infusione a **velocità più ridotta** di quella precedente

PROTOCOLLI DI RIESPOSIZIONE «LENTA»

Allergy / Volume 72, Issue 5 / pp. 827-830

Brief Communication

Approach to hypersensitivity reactions from intravenous iron preparations

C. A. Morales Mateluna, K. Scherer Hofmeier, A. J. Bircher

15 pazienti riesposti a Ferro e.v. dopo reazioni immediate:
→ **80%** ha **tollerato** la riesposizione, **senza premedicazione**

- 9 riesposizioni allo stesso tipo di Ferro
- 3 esposizioni ad altra formulazione di Ferro

La velocità di infusione è stata rallentata → **3 ore di infusione**

PROTOCOLLI DI DESENSIBILIZZAZIONE

La desensibilizzazione con i preparati a base di Ferro si è dimostrata efficace:

- nelle (rare) reazioni IgE-mediate
- nelle reazioni infusionali di Fishbane
- nelle reazioni CARPA
- nelle reazioni cutanee ritardate

quindi efficace indipendentemente dal meccanismo patogenetico sottostante.

Varandas C. et al. Eur Ann Clin Immunol 2024;56:281-284
Carron-Herrero A. J Investig Allergol Clin Immunol 2022;32:496-498

CASE REPORTS

2008

Anaphylaxis to Oral Iron Salts. Desensitization Protocol for Tolerance Induction

M de Barrio, V Fuentes, P Tornero, I Sánchez, J Zubeldia, T Herrero

Allergy Department, Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", Madrid, Spain

pz con anafilassi da ferro per os
Ferro solfato e Ferro lattato

cutireazioni positive per entrambe

desensibilizzazione orale per Ferro solfato
1° dose = max dose tollerata

…18 giorni di ricovero!!!

Table 1. Concentrations of Iron Salts Used in Skin Test

	Ferrous Sulphate	Ferrous Lactate
Prick test	10 mg/mL	10 mg/mL
Intradermal test	0.01-0.1 mg/mL	0.01-0.1- - 1 mg/mL

Table 2. Protocol for Desensitization to Ferrous Sulphate

Day	Dose (mg)	Pretreatment With Antihistamines	Symptoms
1	262.50	No	No
2	393.75	No	Urticaria
3-5	393.75	No	No
6	393.75	No	Urticaria
7-8	393.75	No	No
9-12	525.00	No	Urticaria
13	525.00	No	Urticaria/ dizziness
14	525.00	Yes	No
15-17	525.00	Yes	No
18 and successive[a]	525.00	YES	No

[a] Patient was discharged on the 18th day.

Oral iron cutaneous adverse reaction and successful desensitization

Nancy Ortega, MD; Rodolfo Castillo; Carlos Blanco, PhD; María Alvarez, PhD; and Teresa Carrillo

2000

desensibilizzazione orale per Ferro solfato
intervallo fra le dosi: 2 h

durata: 4 giorni

al domicilio: 30 mg/die

Table 2. Regimen Used to Give Elemental Iron as Ferrous Sulphate

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
Elemental iron	5 mg 10 mg	10 mg 20 mg	30 mg	30 mg

Interval of increasing dosage in the same day: 2 hours.

A Practical and Successful Desensitization Protocol for Immediate Hypersensitivity Reactions to Iron Salts

2014

Semra Demir Muge Olgac Derya Unal Asli Gelincik Bahauddin Colakoglu Suna Buyukozturk

Division of Allergy, Department of Internal Medicine, Istanbul University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Dose No.	Vials, n	Dose given	Concentration of elemental iron
Day 1			
1	2	0.1 ml	0.004 mg
2	2	0.2 ml	0.008 mg
3	2	0.25 ml	0.01 mg
4	1	0.25 ml	0.1 mg
5	1	0.5 ml	0.2 mg
6	1	1 ml	0.4 mg
7	1	2 ml	0.8 mg
8	1	2.5 ml	1 mg
9	OS	1 ml	4 mg
10	OS	2 ml	8 mg
11	OS	2.5 ml	10 mg
12	OS	4 ml	16 mg
13	OS	5 ml	20 mg
Cumulative dose			60.52 mg
Day 2			
1	OS	5 ml	20 mg
2	OS	10 ml	40 mg
3	OS	15 ml	60 mg
Cumulative dose			120 mg

angioedema con Ferro polimaltosato

desensibilizzazione orale per Ferro glicina solfato

N.B. in Turchia hanno sospensione orale

1° giorno:
intervallo 20 min. fra le dosi
durata: 3 h e 20 minuti

2° giorno:
intervallo 60 min. fra le dosi
durata: 2 h

Chapman et al. World Allergy Organization Journal (2017) 10:38
DOI 10.1186/s40413-017-0166-z

World Allergy Organization Journal

CASE REPORT Open Access

Two case reports of desensitization in patients with hypersensitivity to iron

Edgardo Chapman[1*], Drixie Leal[1], Leidy Alvarez[2], Mónica Duarte[1] and Elizabeth García[1,3]

Table 2 Treatment prior to the procedure

Drug name	Presentation	Dose administered Via/hous
Prednisone	50 mg tablets	50 mg orally every 24 h
Cetirizine	10 mg tablets	10 mg orally every 12 h
Montelukast	10 mg tablets	10 mg orally every 12 h

Table 3 Desensitization protocol for parenteral iron

Number of dosages	mg delivered	Amount ml	Time minutes
1	0.1	0.1	15
2	0.2	0.2	15
3	0.5	0.5	15
4	1	1	15
5	2	2	15
6	5	5	15
7	10	10	15
8	20	20	15
9	50	50	15
10	100	100	30

desensibilizzazione e.v.
per Ferro Saccarato

2 h e 45 minuti

Current Drug Safety, 2016, *11*, 145-148

A Safe and Novel Desensitization Protocol with Ferric Carboxymaltose to Treat Iron Deficiency Anemia

Shari V. Montandon, Merritt L. Fajt and Andrej A. Petrov*

desensibilizzazione e.v.
per Ferro Carbossimaltosio

2 h e 30 minuti

Table 2. Ferric carboxymaltose desensitization protocol.

Dose Number	Infusion Rate (mL/Hour)	Dose (mg)	Cumulative Dose (mg)	Infusion Time (Minutes)
1	0.5	0.25	0.25	15 minutes
2	1	0.5	0.75	15 minutes
3	2	1.0	1.75	15 minutes
4	4	2.0	3.75	15 minutes
5	8	4.0	7.75	15 minutes
6	16	8.0	15.75	15 minutes
7	32	16	31.75	15 minutes
8	64	32	63.75	15 minutes
9	128	64	127.75	15 minutes
10	250	125	252.75	15 minutes
11	250	500	752.75	60 minutes

The stock solution is 100 mg/50 mL for a 2 mg/mL final concentration.
Total dose administered was 752 mg.

Acta Haematologica

Case Report

Acta Haematol
DOI: 10.1159/000503768

Received: August 1, 2019
Accepted: September 29, 2019
Published online: March 17, 2020

Desensitization in Iron Product Allergy

Attilio Di Girolamo[a] Marcello Albanesi[a] Filomena Loconte[a] Danilo Di Bona[a]
Maria Filomena Caiaffa[b] Luigi Macchia[a]

Table 2. Ferric carboximaltose desensitization protocol (according to Castells [10])

Step	Solution, mg/mL	Time, min	Drops[a]/ min	Drops, *n*	mL	Dose, mg
1	0.02	20	2	40	2	0.04
2	0.02	20	4	80	4	0.08
3	0.2	20	1	20	1	0.2
4	0.2	20	2	40	2	0.4
5	2	20	1/2	10	0.5	1
6	2	20	1	20	1	2
7	2	20	2	40	2	4
8	2	20	4	80	4	8
9	2	20	8	160	8	16
10	2	20	16	320	16	32
11	2	20	32	640	32	64
12	2	58	64	3,730	186.5	373
Total		**278**		**5,180**	**259**	**500**

Table 1. Sodium ferric gluconate desensitization protocol

Step[a] (day)	Solution, mg/mL	Time, min	Volume, mL	Dose, mg
1	12.5	30	0.05	0.625
	12.5	30	0.05	0.625
	12.5	30	0.05	0.625
	12.5	30	0.2	2.5
Total		**120**	**0.35**	**4.375**
2				
	12.5	30	0.2	2.5
	12.5	30	0.2	2.5
	12.5	30	0.2	2.5
	12.5	30	0.6	7.5
Total		**120**	**1.2**	**15**
3	12.5	30	0.6	7.5
	12.5	30	0.6	7.5
	12.5	30	0.6	7.5
	12.5	30	1.3	15
Total		120	3	**37.5**
4	12.5	30	1.25	15.625
	12.5	30	1.25	15.625
	12.5	30	1.25	15.625
	12.5	30	1.25	15.625
Total		**120**	**5**	**62.5**
Total dose				**119.375**

International Archives of Allergy and Immunology

Clinical Allergy – Research Article

Int Arch Allergy Immunol 2024;185:449–455
DOI: 10.1159/000535785

Received: September 18, 2023
Accepted: December 7, 2023
Published online: January 25, 2024

One-Bag 8-Step Ferric Carboxymaltose Desensitization Protocol for Patients with a History of Hypersensitivity Reactions to Iron Preparations

Şeyma Özden Fatma Merve Tepetam Özge Atik

desensibilizzazione e.v.
per Ferro Carbossimaltosio

1 sacca

2 h e 15 minuti

Table 2. One-bag 8-steps ferric carboxymaltose desensitization protocol

Step	Concentration, mg/mL	Speed, mL/h	Time, min	Volume per step, mL	Dose per step, mg	Total dose, mg
1	5	1	15	0.25	1.25	1.125
2	5	2	15	0.50	2.50	3.375
3	5	4	15	1	5	7.875
4	5	8	15	2	10	16.875
5	5	16	15	4	20	34.875
6	5	32	15	8	40	70.875
7	5	64	15	16	80	142.875
8	5	128	31.99	68.25	341.25	500

Reazioni da ipersensibilità al ferro: dalla patogenesi alla scelta della terapia e strategie di prevenzione

CONCLUSIONI

1. Le reazioni da ipersensibilità al ferro sono rare, e raramente sono IgE mediate; più frequenti sono le reazioni con meccanismo CARPA velocità-dipendenti

2. La scelta della terapia marziale per via endovenosa va sempre ponderata e valutata in base al rapporto rischio/beneficio

3. La miglior prevenzione è una ridotta velocità di infusione

4. …qualora non bastasse o nei casi di reazione grave…c'è la desensibilizzazione

Grazie per l'attenzione!