

Omeostasi del ferro: from bench to bedside

Fabiana Busti

Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Centro di Riferimento per i Disordini del Metabolismo del Ferro

www.gimferverona.org

Palazzo della Gran Guardia
Verona, 6 dicembre 2019

- **Basi fisiopatologiche dell'omeostasi del ferro**
 - Il ruolo essenziale del ferro
 - La necessità di una fine regolazione
- **Implicazioni della carenza di ferro nell'anziano**
- **Dalla fisiopatologia alla pratica clinica, verso una migliore comprensione ed un uso più razionale della terapia marziale**



Il ferro è un micronutriente essenziale, ma potenzialmente tossico

facile scambio elettroni
 $\text{Fe}^{3+} \leftrightarrow \text{Fe}^{2+}$
utili proprietà redox

Trasporto ed accumulo
di O_2

Produzione di energia

Funzione di enzimi e
citocromi

Proliferazione cellulare
ed eritropoiesi



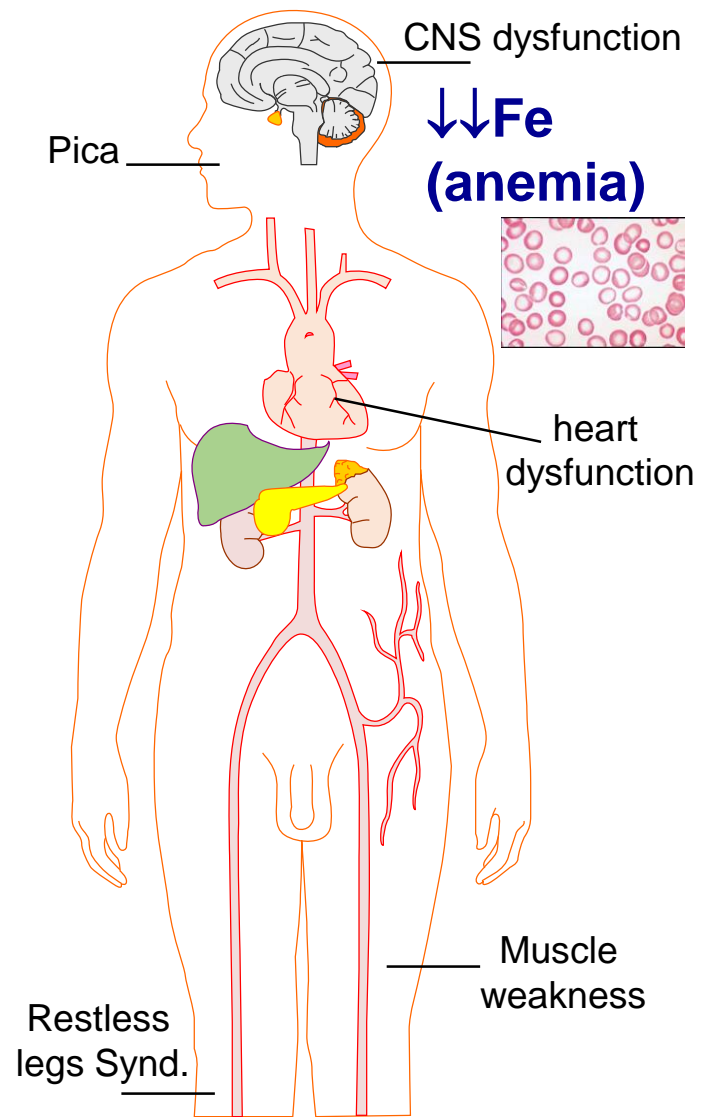
formazione radicali liberi O_2
($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}\cdot$)

Stress ossidativo

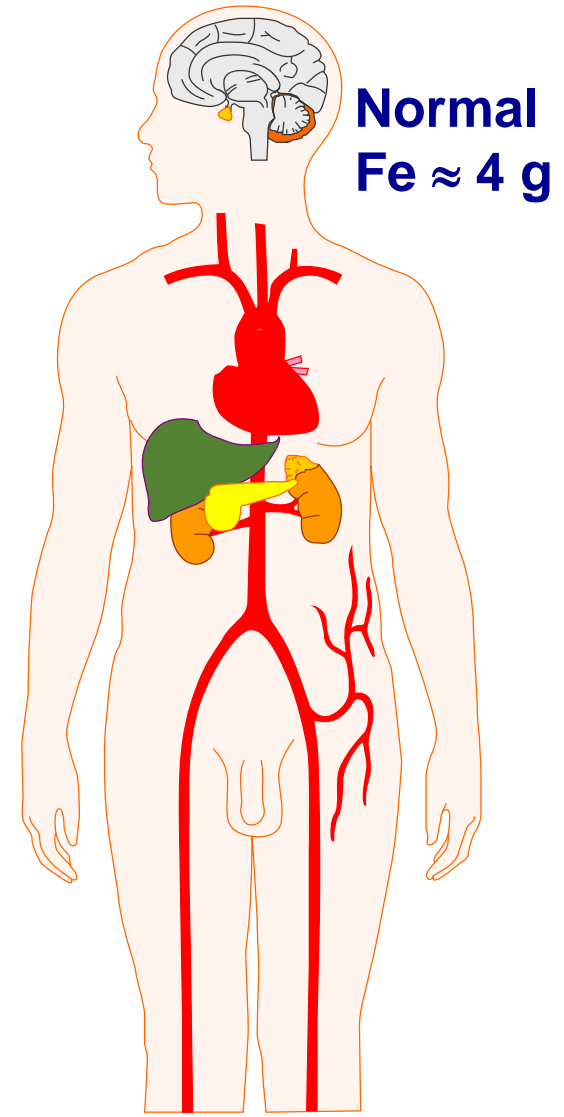
Danno di DNA, proteine
e lipidi

Morte cellulare/Apoptosi

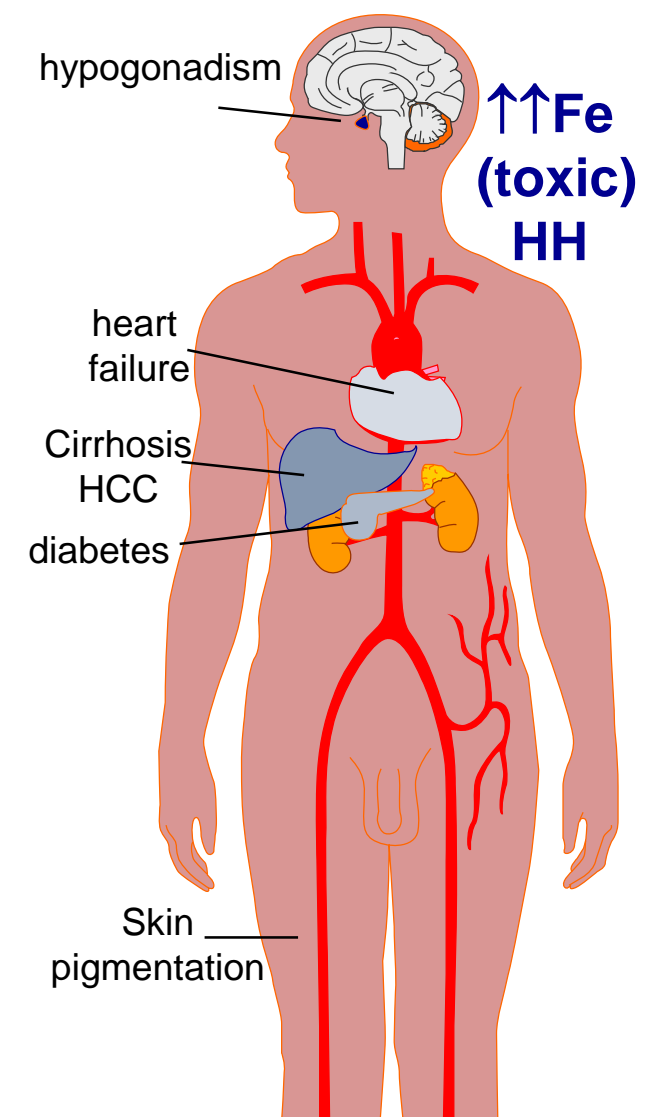
Il ferro è un micronutriente essenziale, ma potenzialmente tossico



IRON DEFICIENCY



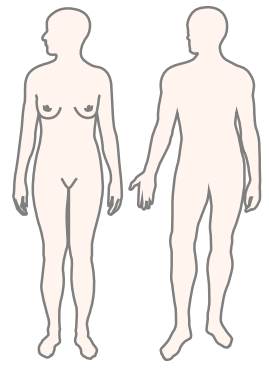
NORMAL



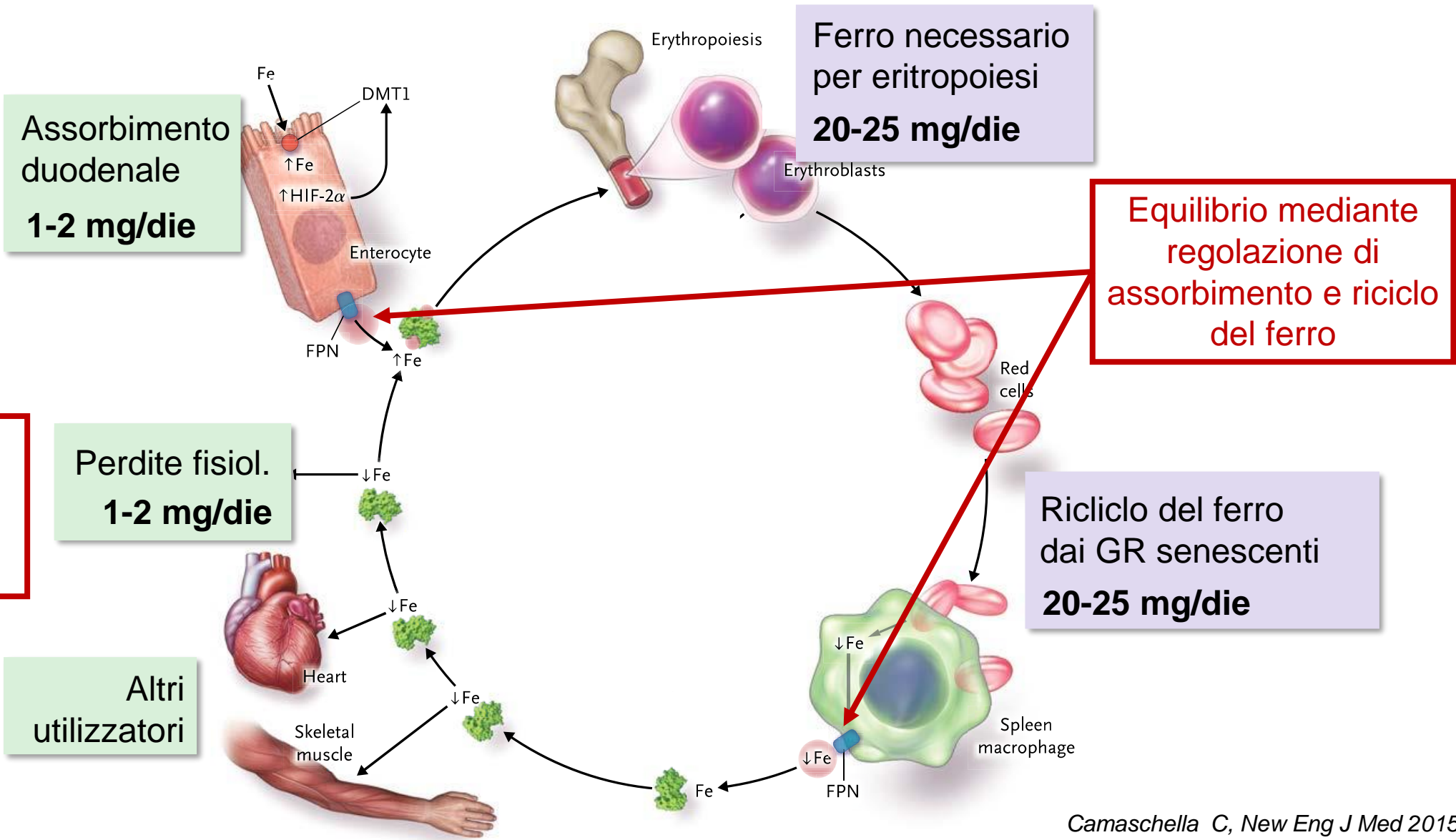
IRON OVERLOAD

La maggior parte del ferro viene riciclata ogni giorno

The «iron economy»

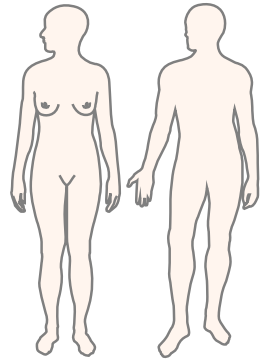


3-4 g Fe



Il contenuto di ferro dell'organismo deve essere finemente regolato

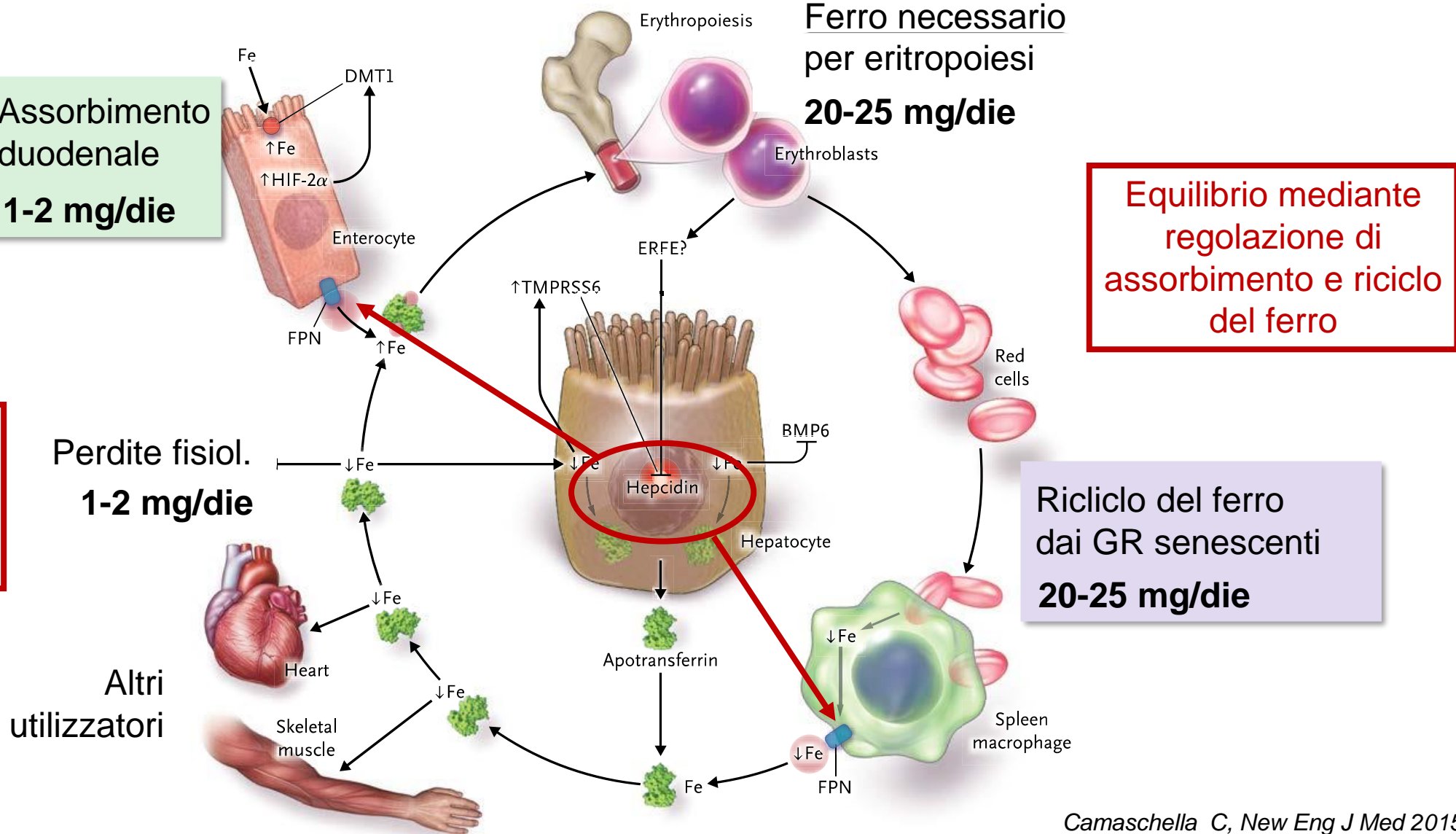
L'epcidina controlla assorbimento e riciclo del ferro



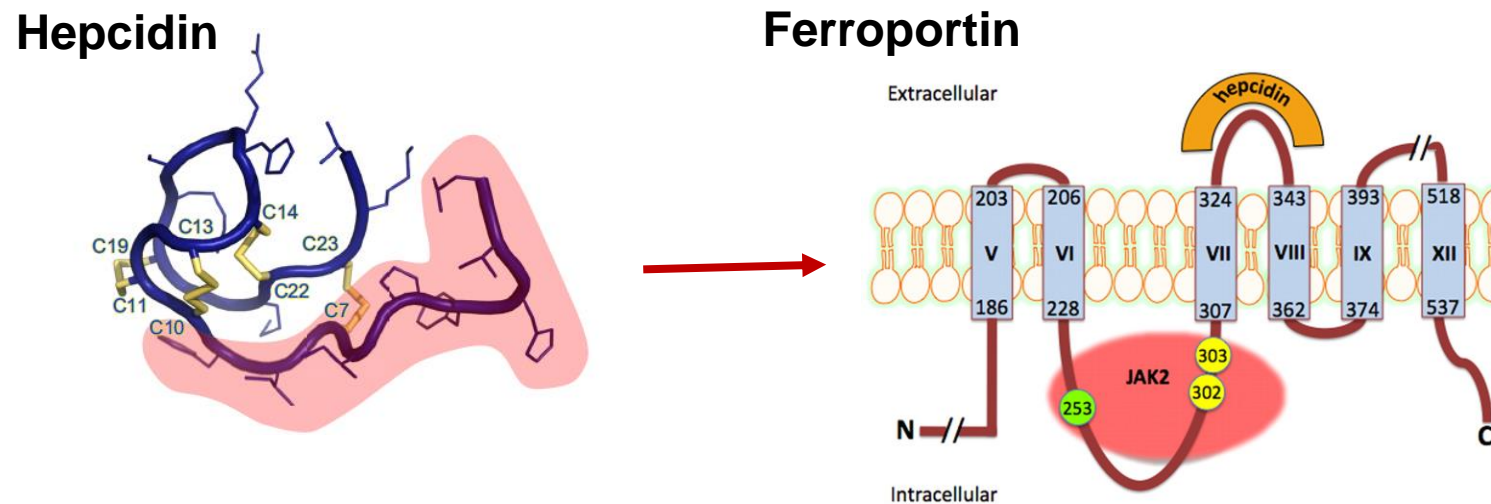
3-4 g Fe

Assorbimento duodenale
1-2 mg/die

Assenza di meccanismi per l'eliminazione attiva del ferro in eccesso



HEP-(atic) CIDIN (antimicrobial)

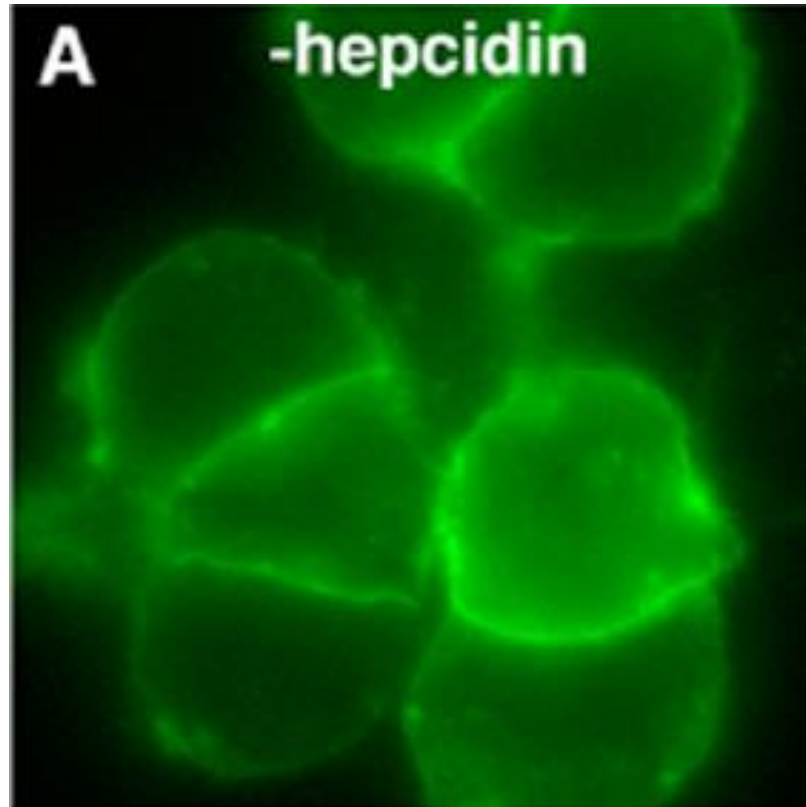


- piccolo (25 aa) peptide prevalentemente prodotto dal **fegato**
- **defensin-like** (peptidi dell'immunità innata con attività antimicrobica)
- interagisce col suo recettore (**ferroportina**, l'unico esportatore cellulare di ferro, ubiquitario ma altamente espresso in cellule duodenali, macrofagi ed epatociti)

Il ruolo principale di epcidina è controllare l'espressione di FPN

Il legame con epcidina determina internalizzazione di FPN e la sua degradazione

control



FPN localized on cell membrane

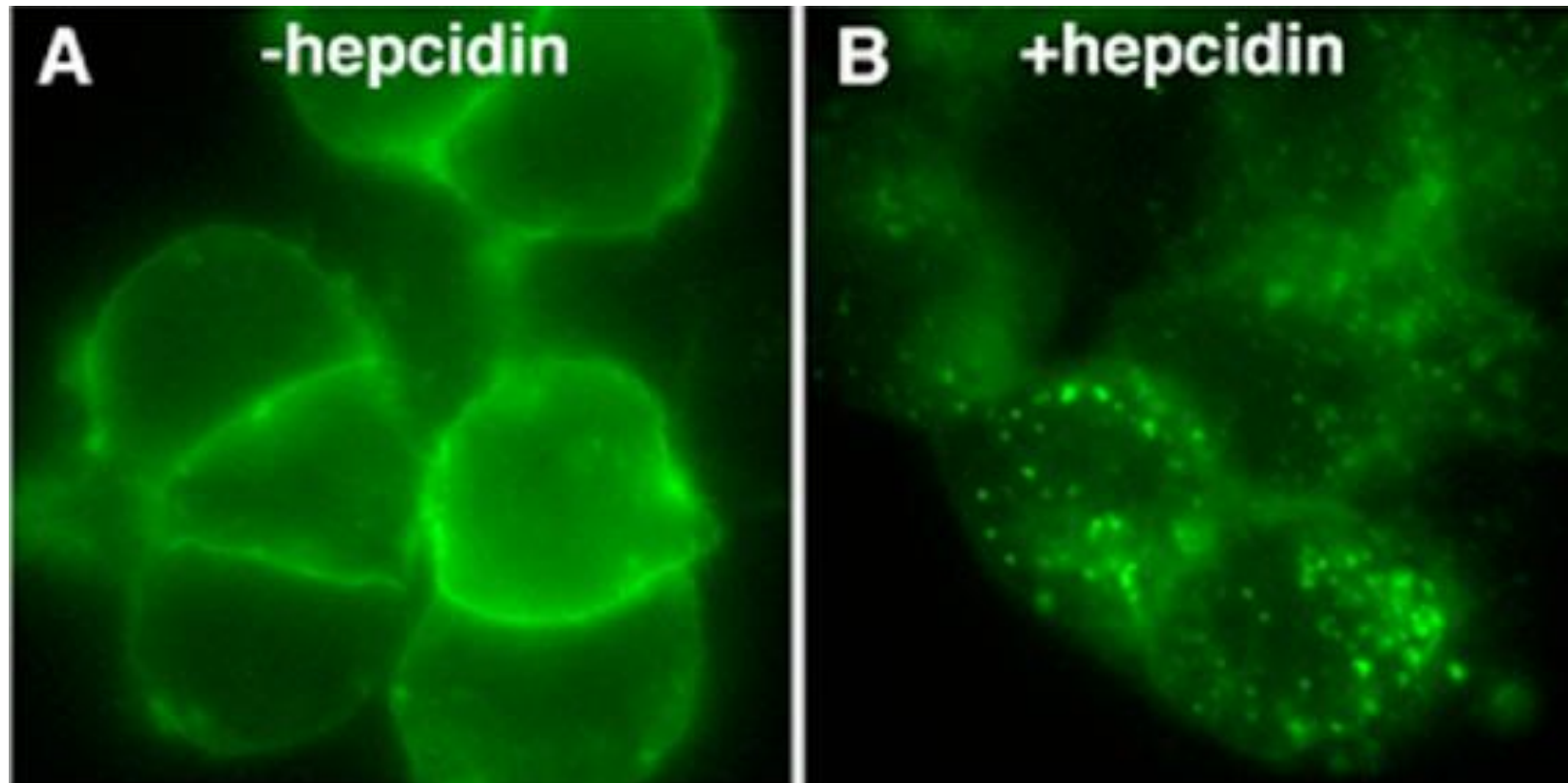
↑ Iron export

Il ruolo principale di epcidina è controllare l'espressione di FPN

Il legame con epcidina determina internalizzazione di FPN e la sua degradazione

control

+ 1 $\mu\text{g/ml}$ hepcidin

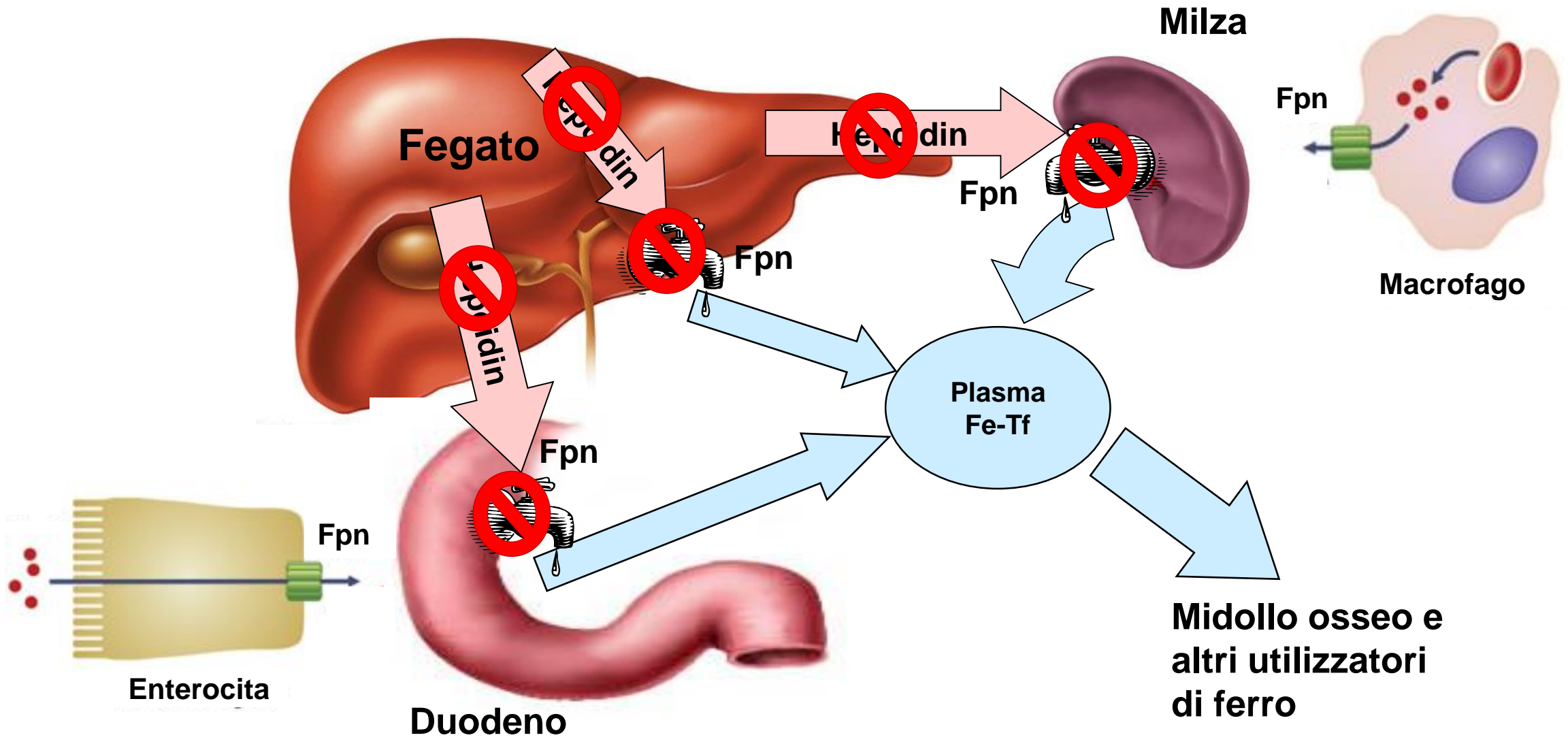


FPN localized on cell membrane
 \uparrow Iron export

FPN internalized and degraded
Iron export blocked

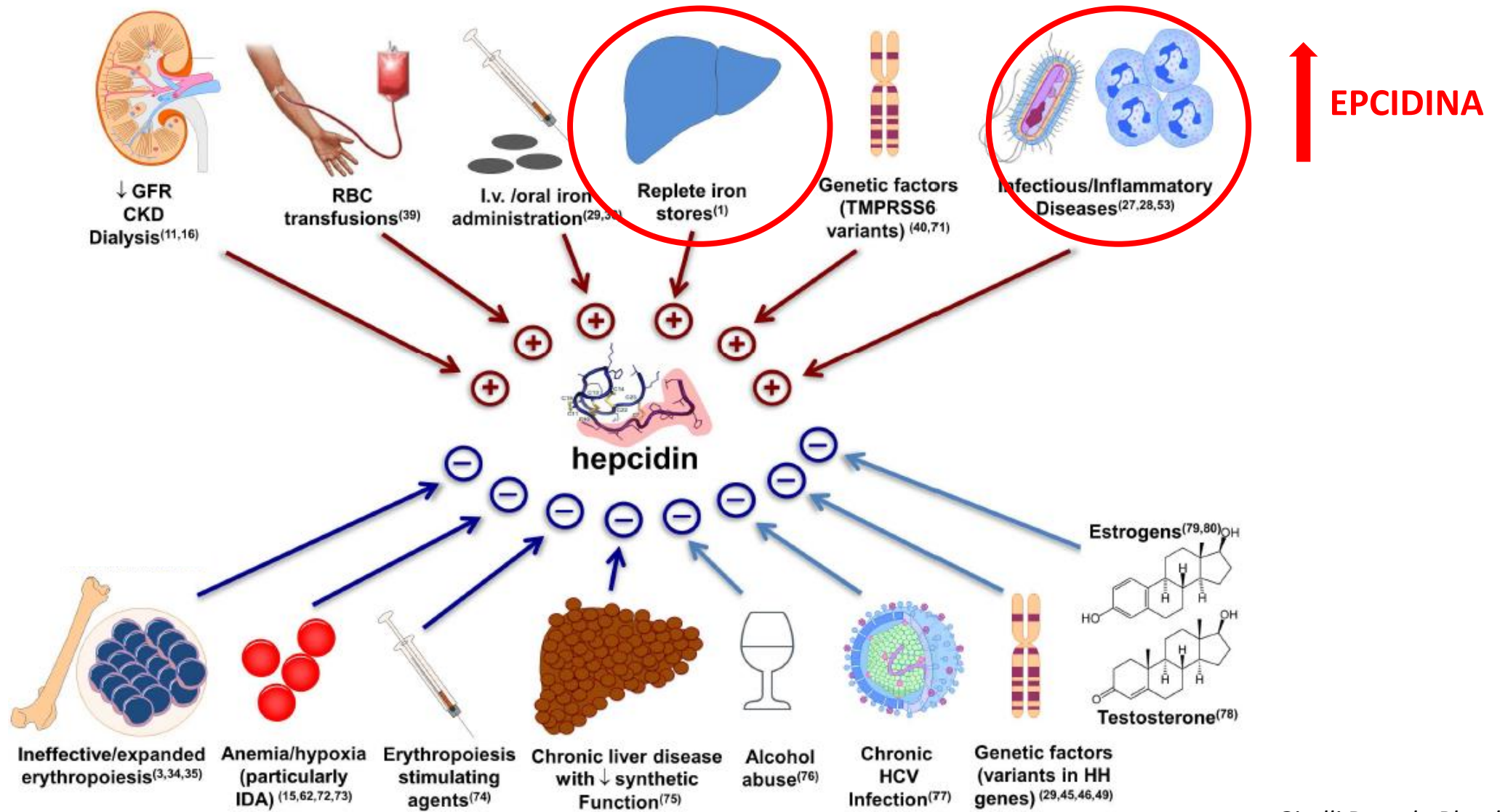
L'asse epcidina-ferroportina regola il flusso di ferro nel plasma

I livelli di epcidina influenzano la distribuzione del ferro nell'organismo



Epcidina è regolata da molteplici fattori

Prodotta in risposta all'↑ del Fe, per regolare negativamente la sideremia



- **Basi fisiopatologiche dell'omeostasi del ferro**
 - Il ruolo essenziale del ferro
 - La necessità di una fine regolazione
- **Implicazioni della carenza di ferro nell'anziano**
- **Dalla fisiopatologia alla pratica clinica, verso una migliore comprensione ed un uso più razionale della terapia marziale**



Impatto clinico della carenza di ferro (ID) nell'anziano

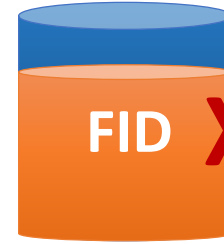
- Alta **prevalenza** (10-40%), causa frequente di anemia nell'anziano
- **Cut-off diagnostici più elevati:** ferritina <45-50 ng/ml
- **Complicanze:** decadimento cognitivo, depressione, rischio di caduta, malattie CV, ospedalizzazione, morte
- Associata ad *outcomes* avversi **anche in assenza di anemia**
- Trattamento migliora outcomes



La carenza di ferro può essere «assoluta» (AID) e/o «funzionale (FID)



=depositi di ferro esauriti



=depositi di ferro "bloccati"

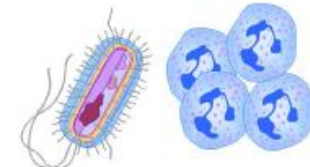
± fattori iatrogeni (es. PPI, antitrombotici/anticoagulanti)

Inadeguata assunzione

Perdite GI alte

Malassorbimento

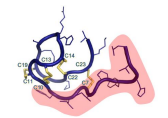
Perdite GI basse



Infectious/Inflammatory Diseases^(27,28,53)



EPCIDINA



Infezioni

Scompenso cardiaco

Malattie renali croniche

Disordini autoimmuni

Non infrequentemente carenza di ferro assoluta e funzionale coesistono

- **Basi fisiopatologiche dell'omeostasi del ferro**
 - Il ruolo essenziale del ferro
 - La necessità di una fine regolazione
- **Implicazioni della carenza di ferro nell'anziano**
- **Dalla fisiopatologia alla pratica clinica, verso una migliore comprensione ed un uso più razionale della terapia marziale**

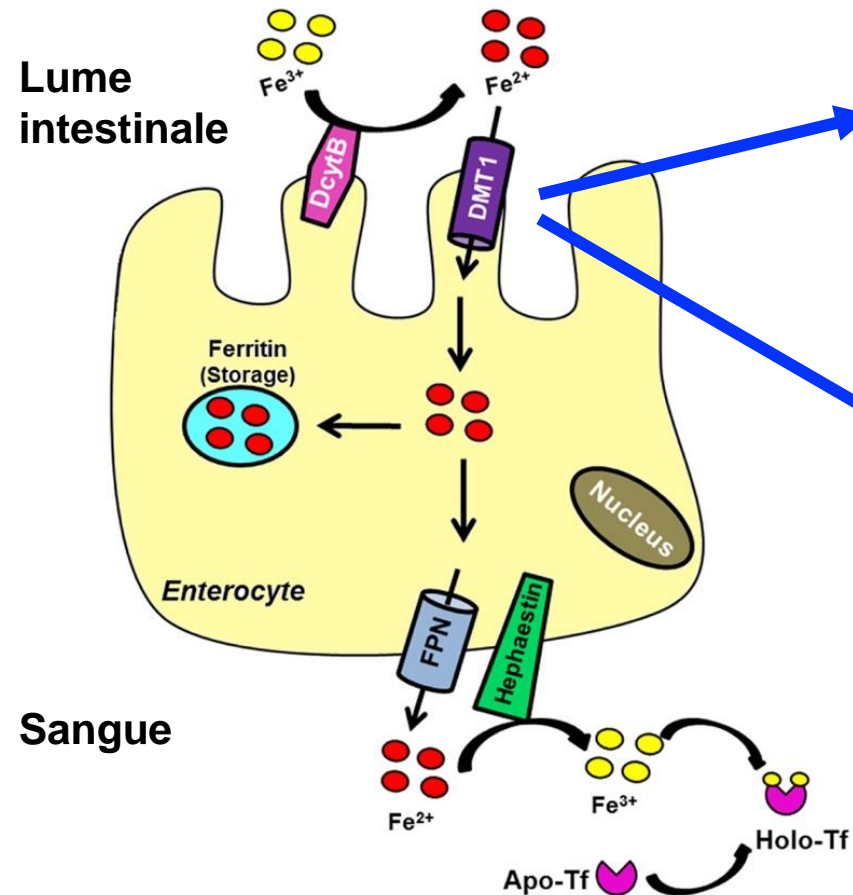


La terapia orale è semplice, facilmente accessibile e sicura

- Per molto tempo considerata terapia di 1° scelta nei soggetti con **IDA lieve-moderata** (Hb >8 g/dL)

- Sali di ferro e complessi polisaccaridici, in forma ferrosa (2+) o ferrica (3+)

- I preparati maggiormente utilizzati sono il ferro gluconato, il ferro fumarato e il ferro solfato



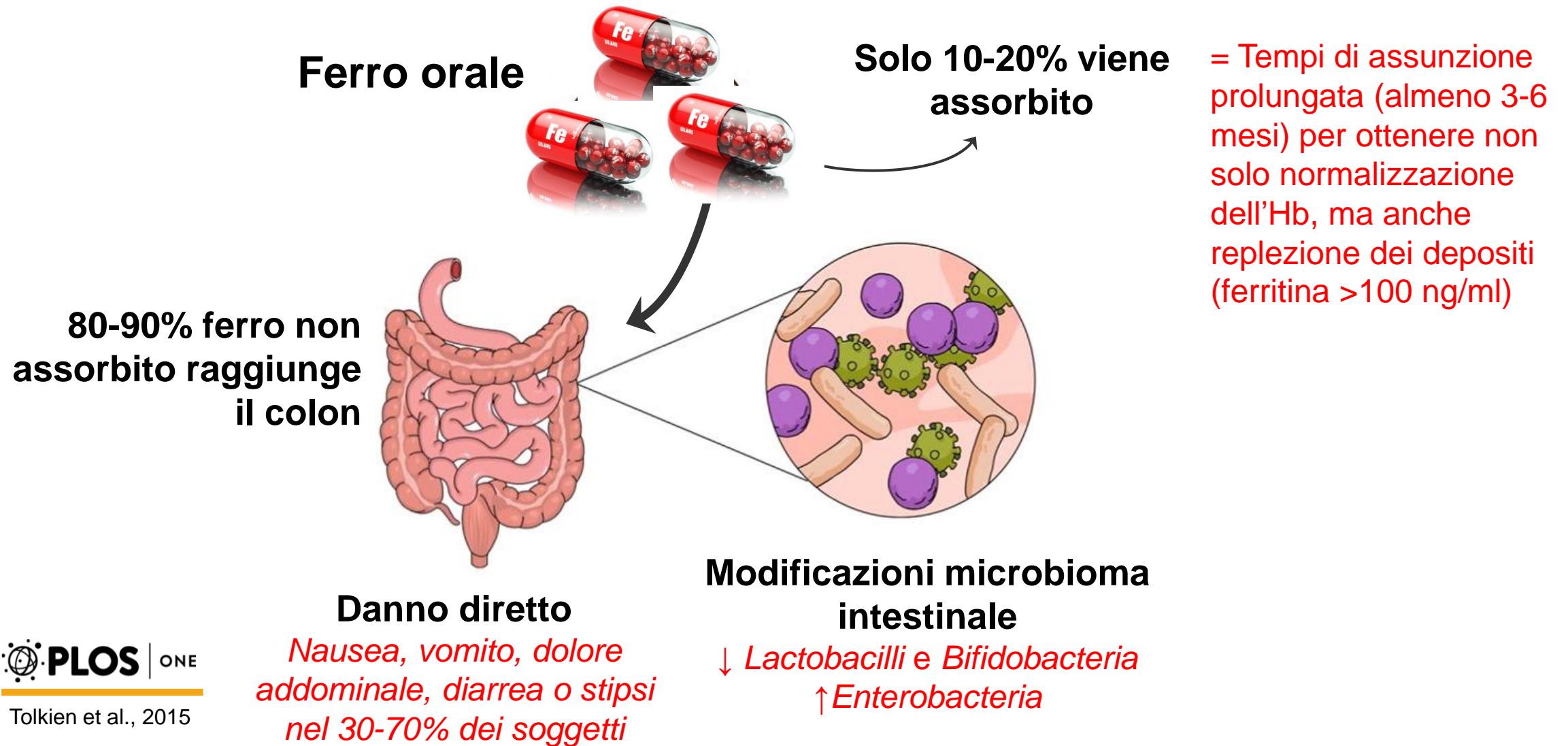
Assorbimento attraverso la via del **ferro non-eme** (scarsamente efficiente), mediante trasportatore specializzato (**DMT1**)



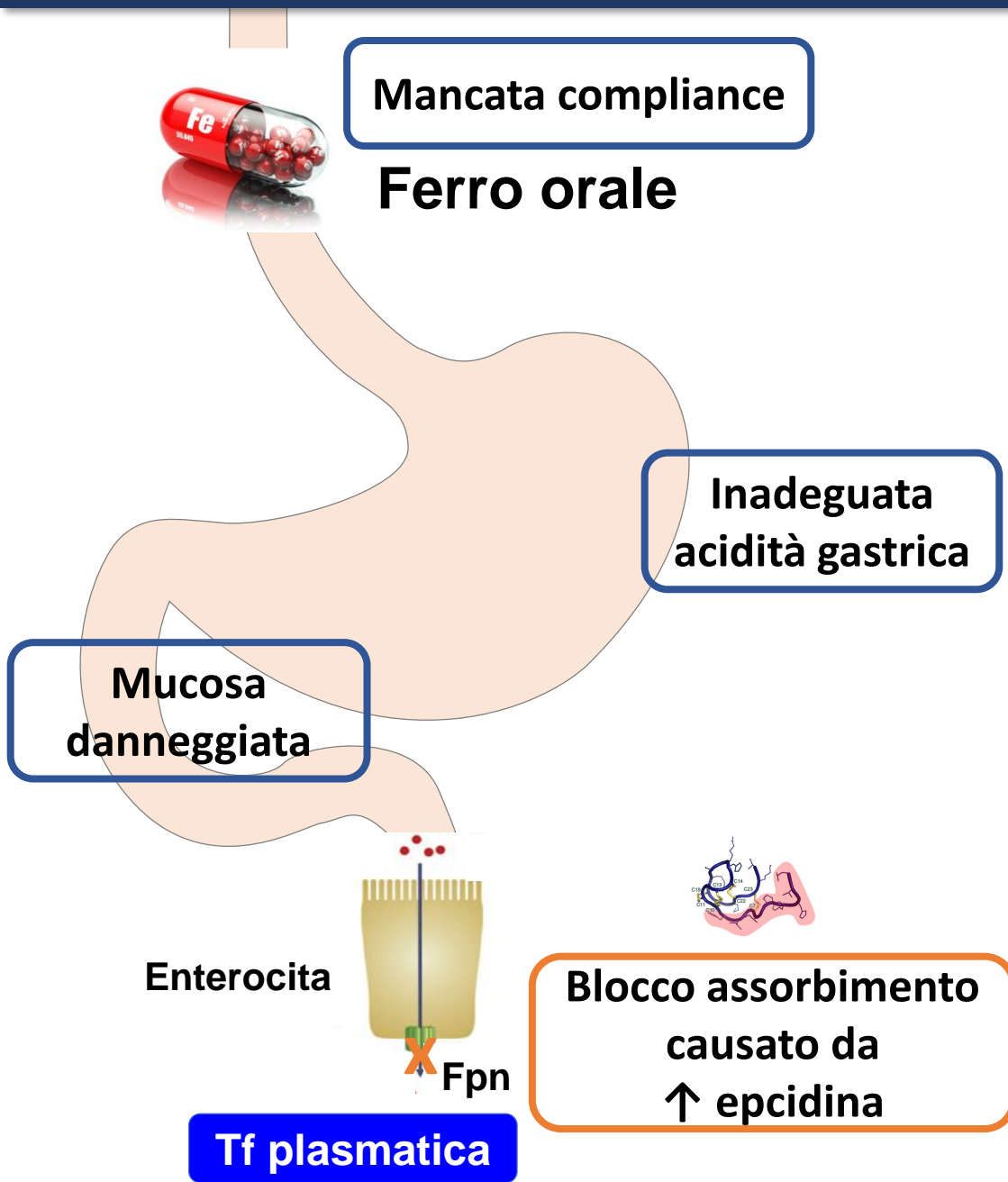
Assorbimento favorito da ambiente **acido** (potenzialmente ↑ da vitamina C 250-500 mg/die, ↓ da PPI)

Attenzione al **contenuto di ferro elementare** (80-100 mg)

Gli effetti avversi, soprattutto GI, compromettono la *compliance* alla terapia



Molteplici fattori contribuiscono alla refrattarietà alla terapia orale



**Refrattarietà alla terapia orale =
incremento di Hb < 1 g/dl dopo 3
settimane di trattamento**

- Sospensione prematura trattamento
- Mancata compliance
- Gastriti atrofica, autoimmune, HP-correlata
- Chirurgia bariatrica
- Malattia celiaca (o altro malassorbimento)
- (*Iron Refractory Iron Deficiency Anemia*)
- Condizioni infiammatorie, anche «subcliniche» (es. scompenso cardiaco, CKD)
- Perdite troppo abbondanti

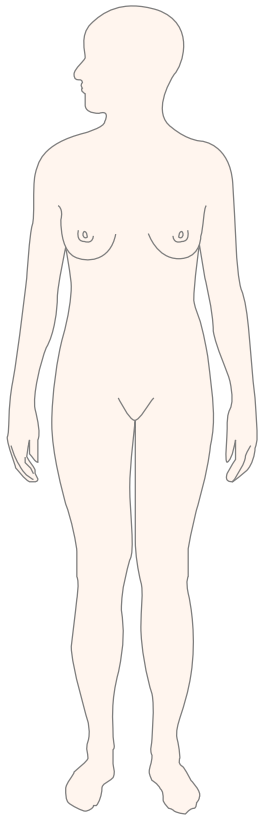
La terapia con ferro influenza i livelli di epcidina



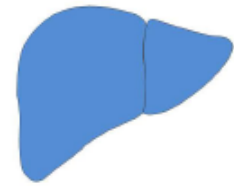
CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS BLOOD, 22 OCTOBER 2015 • VOLUME 126, NUMBER 17

Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women

Diego Moretti,¹ Jeroen S. Goede,² Christophe Zeder,¹ Markus Jiskra,¹ Vaiya Chatzinakou,¹ Harold Tjalsma,⁴ Alida Melse-Boonstra,³ Gary Brittenham,^{1,5} Dorine W. Swinkels,⁴ and Michael B. Zimmermann¹



50 donne pre-menopausa
ID (ferritina < 20 ng/ml), non anemiche
Dose crescenti (40-60-80-120-240 mg)
Ferro per os per 2 giorni consecutivi



EPCIDINA

Replete iron stores

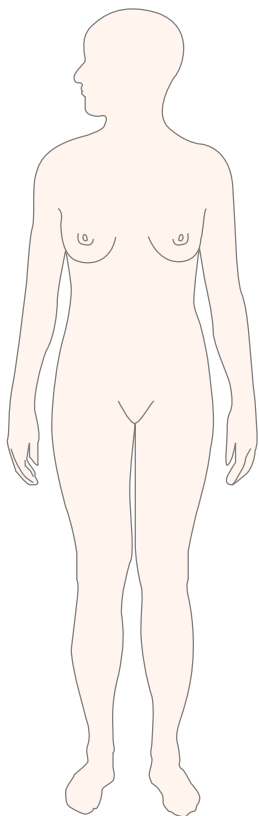
Il picco di epcidina indotto dalla terapia con ferro ne riduce l'assorbimento



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS BLOOD, 22 OCTOBER 2015 • VOLUME 126, NUMBER 17

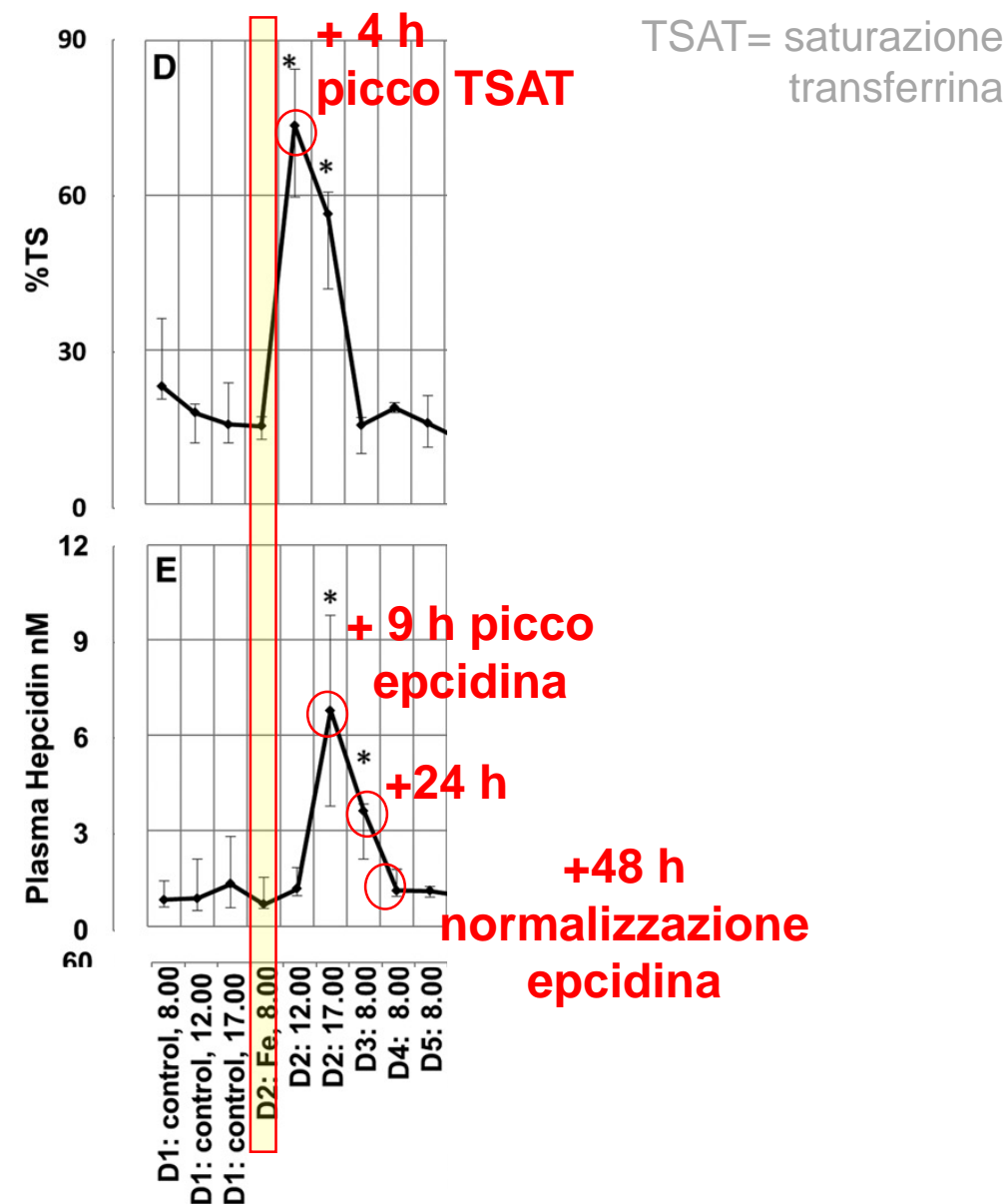
Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women

Diego Moretti,¹ Jeroen S. Goede,² Christophe Zeder,¹ Markus Jiskra,¹ Vaiya Chatzinakou,¹ Harold Tjalsma,⁴ Alida Melse-Boonstra,³ Gary Brittenham,^{1,5} Dorine W. Swinkels,⁴ and Michael B. Zimmermann¹



50 donne pre-menopausa
ID (ferritina < 20 ng/ml), non anemiche
Dose crescenti (40-60-80-120-240 mg)
Ferro per os per 2 giorni consecutivi

1. Incremento acuto di epcidina
persistente per 48 ore



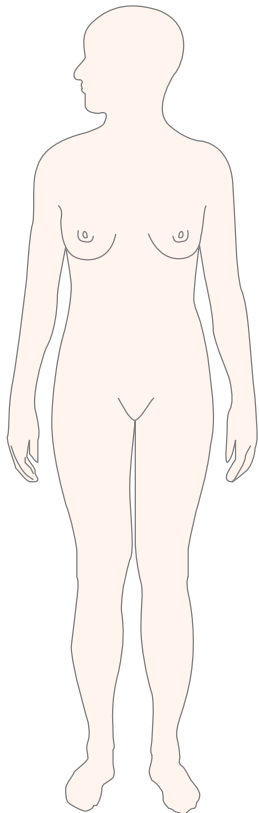
Il picco di epcidina indotto dalla terapia con ferro ne riduce l'assorbimento



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS BLOOD, 22 OCTOBER 2015 • VOLUME 126, NUMBER 17

Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women

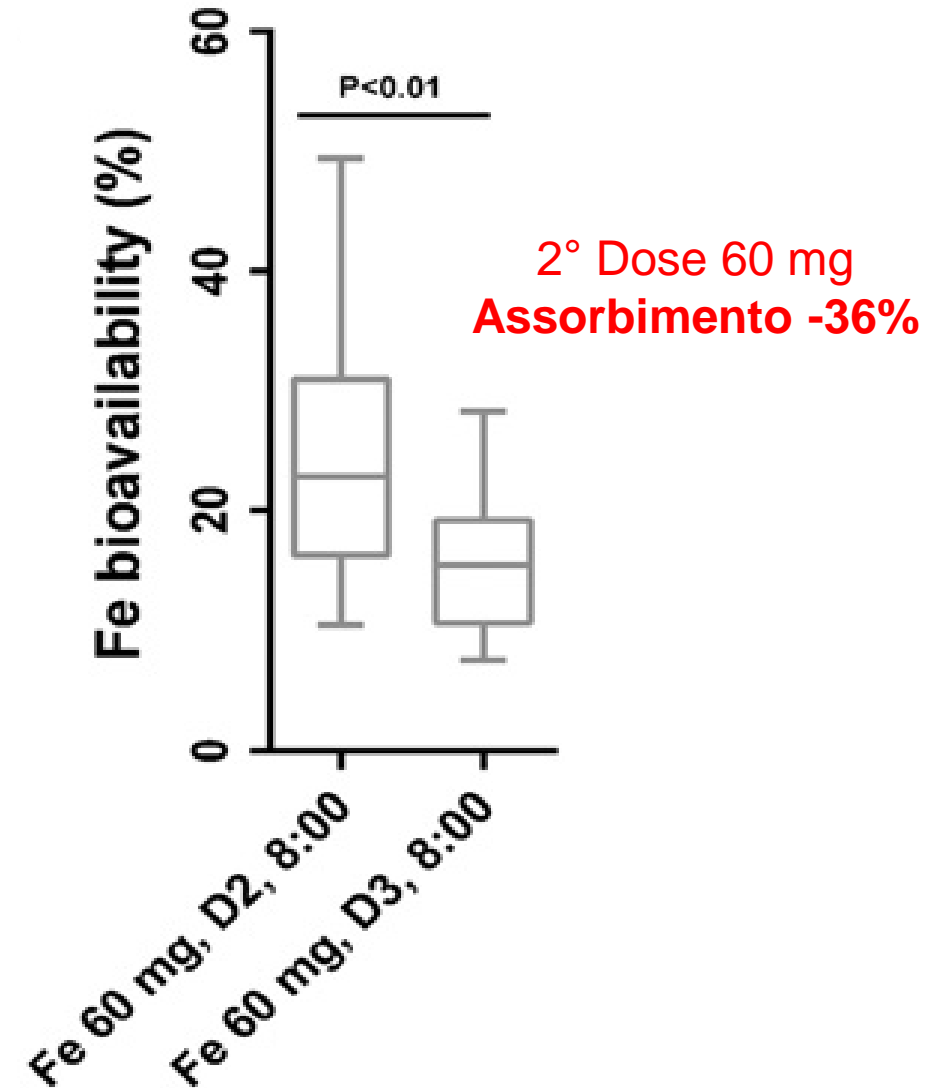
Diego Moretti,¹ Jeroen S. Goede,² Christophe Zeder,¹ Markus Jiskra,¹ Vaiya Chatzinakou,¹ Harold Tjalsma,⁴ Alida Melse-Boonstra,³ Gary Brittenham,^{1,5} Dorine W. Swinkels,⁴ and Michael B. Zimmermann¹



50 donne pre-menopausa
ID (ferritina < 20 ng/ml), non anemiche
Dose crescenti (40-60-80-120-240 mg)
Ferro per os per 2 giorni consecutivi

1. Incremento acuto di epcidina
persistente per 48 ore

2. Ridotto assorbimento della
seconda dose (-35-45%)



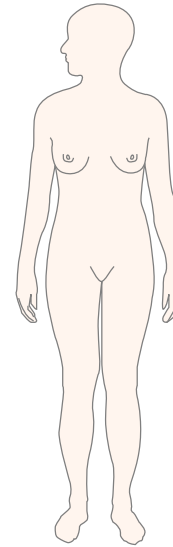
La somministrazione a dì alterni sembra ottimizzare l'assorbimento di ferro

THE LANCET
Haematology

Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials

Nicole U Stoffel, Colin I Cercamondi, Gary Brittenham, Christophe Zeder, Anneke J Geurts-Moespot, Dorine W Swinkels, Diego Moretti, Michael B Zimmermann**

*Lancet Haematol 2017;
4: 524-33*



20 donne
ID, non anemiche
Ferro orale 60 mg
**Somministrazione per 14 giorni consecutivi
oppure per 28 giorni a dì alterni**

	Tutti i giorni per 14 giorni	Dì alterni per 28 giorni	p
Frazione ferro assorbita (%)	16.3	21.8	0.0013
Quantità ferro assorbita (mg)	131 mg	175 mg	0.0010
Ferritina	13.8→28.3	13.8→23.6	0.058

Frequenza effetti avversi GI → 33% più bassa gg alterni (p=0.57)

Necessità di conferma in pazienti anemici

Mancano dati sugli esiti a lungo termine

I più recenti preparati di ferro EV sono efficaci e sicuri

1932: FeOH 

1947: Fe Saccaridico

1954: Fe-Destrano (HMW) 

 **High risk**

1991: Fe-Destrano (LMW) 

 **Moderate risk**

1999: Fe-Gluconato 

2000: Fe-Sucrosio 


“Preparati di III generazione”

 **Very low risk**

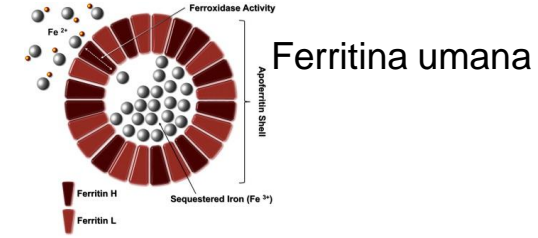
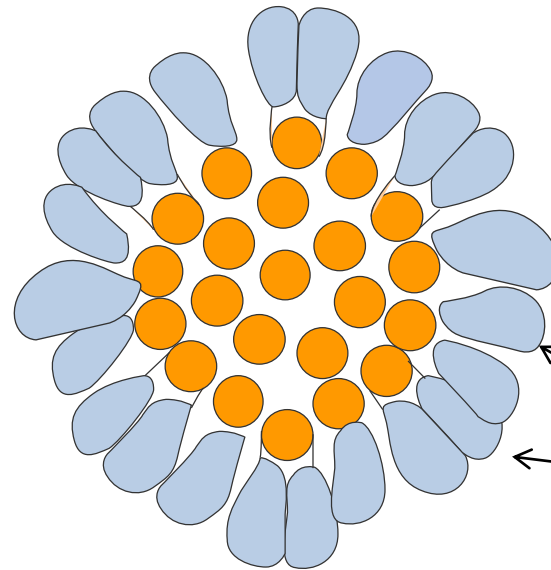
>2009: Ferumoxytol 

Fe-isomaltoside 

Fe-carboximaltosio 

(CORE)  Fe³⁺ oxyhydroxide

8-25 nm



Carboidrati (**GUSCIO**)

Avni T et al., Mayo Clin Proc 2015

Caratteristica unica di ciascun composto, ne influenza:


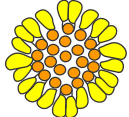

- Immunogenicità
- Stabilità

AEs gravi

Ferro EV <1:200000

Trasfusioni 1:21000

Determinazione della dose (schema semplificato)

Drug	Stability	Maximum single dose	Total replacement dose in single infusion (1–1.5 g)	Minimun administration time (min)
Fe-gluconate 	Low	125 mg	No (repeated access needed)	30–60
Fe-sucrose 	Low-moderate	200 mg	No (repeated access needed)	30
Fe-carboxymaltose 	High	1000 mg	Yes	15

FCM



Hb	Peso		
	g/dl	<35 kg	35-70 kg
<10	500 mg	1500 mg	2000 mg
10-14	500 mg	1000 mg	1500 mg
>14	500 mg	500 mg	500 mg

Si basa su peso e livelli di Hb

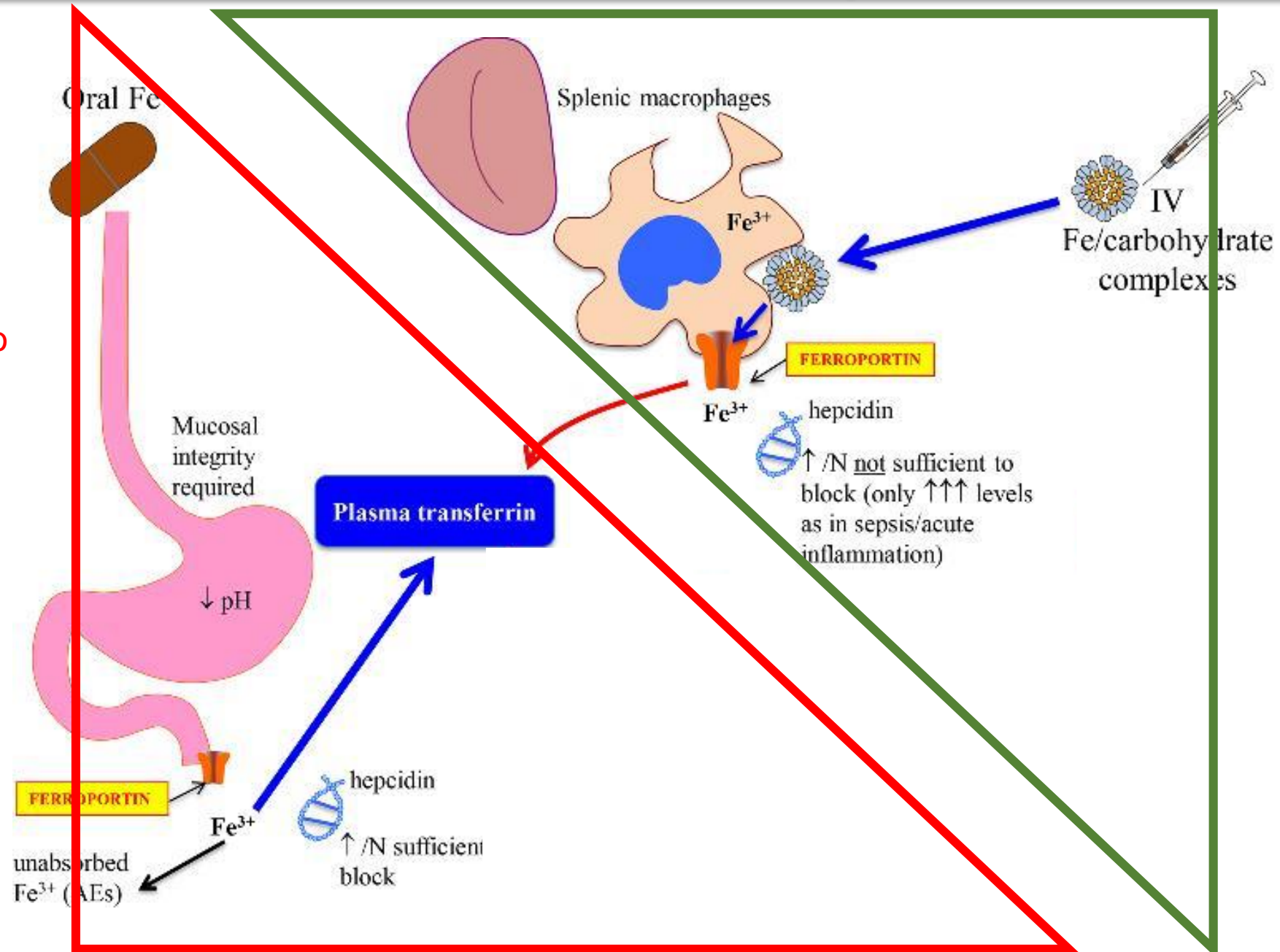
Max 1 g/settimana

La farmacocinetica del ferro EV è diversa da quella del ferro orale

Terapia orale

Integrità mucosa gastro-duodenale

Assorbimento bloccato da epcidina



Terapia EV

Va direttamente in circolo, captata dai macrofagi

Meno influenzata dai livelli di epcidina

Principali indicazioni alla terapia marziale EV

Table 4 Indications for IV iron

Established	Examples/comments
Failure of oral iron	Non-adherence, AEs
Malabsorption	Celiac disease, gastritis (atrophic, autoimmune, Hp +), bariatric surgery, genetic IRIDA
Severe IDA	Generally accepted threshold: Hb < 8 g/dl
End-stage chronic kidney disease (CKD)	(+ Erythropoiesis Stimulating Agents-ESAs)
Inflammatory bowel diseases	IDA in active disease
Pregnancy	Severe IDA in II–III trimester
Heart failure (HF) ^a	Systolic HF (LVEF ^b ≤ 45%)
Potential (extended)	Examples/comments
ID/IDA in elderly	If comorbidities/polypharmacy (including PPI) prevent adherence to (or effectiveness of) long-term oral iron
Perioperative anemia	Patient blood management strategies to prevent RBCs transfusions
IDA in cancer	± ESAs
Restless leg syndrome	
Mountain sickness	(Prevention)
Heavy uterine bleeding	

^aIron deficiency (even without anemia): serum ferritin < 100 or < 300 µg/L, if transferrin saturation ≤ 20%

^bLeft Ventricular Ejection Fraction

Take home messages:

- La carenza di ferro nell'anziano è un problema rilevante che non andrebbe trascurato
- Terapia orale presenta molteplici limitazioni, che potrebbero essere superate da schemi di trattamento più «fisiologici» e meglio tollerati (**dì alterni?**)
- I «moderni» preparati di ferro EV permettono **correzione dell'ID in 1-2 dosi** con ottima tollerabilità ed efficacia (anche in condizioni infiammatorie)
- Reazioni avverse al ferro EV sono estremamente rare e solo eccezionalmente pericolose (molto inferiori a quelle trasfusionali)

