



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

Summary

- **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 elettronico
 $\text{Fe}^{3+} \leftrightarrow \text{Fe}^{2+}$
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
($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}\cdot$)

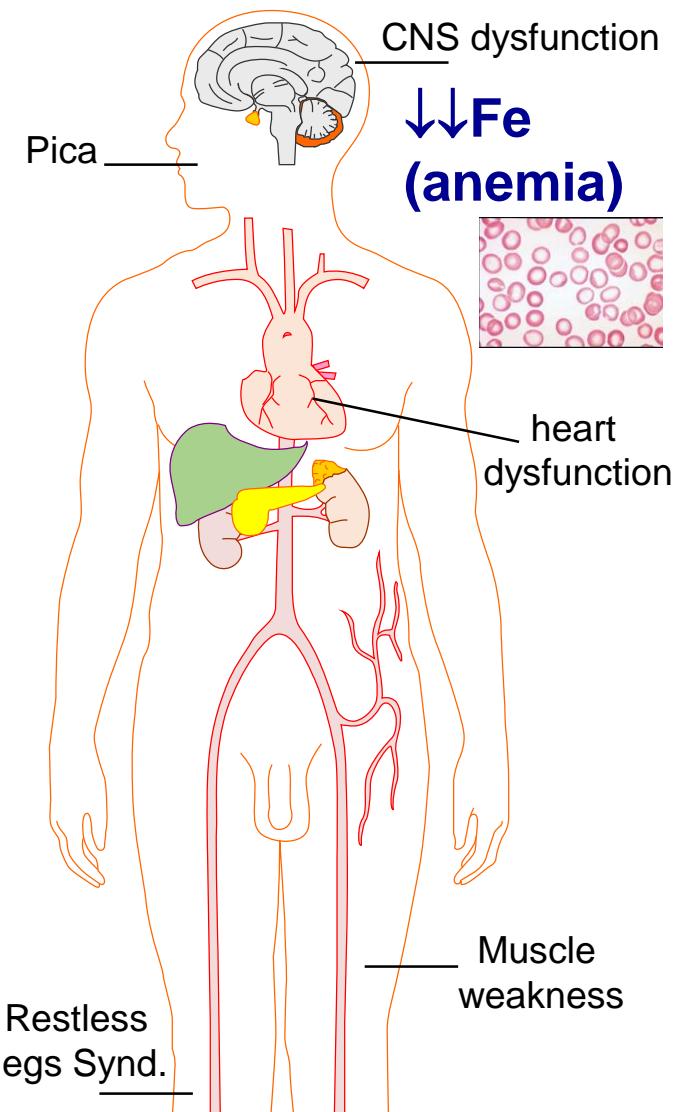
Stress ossidativo

Danno di DNA, proteine e lipidi

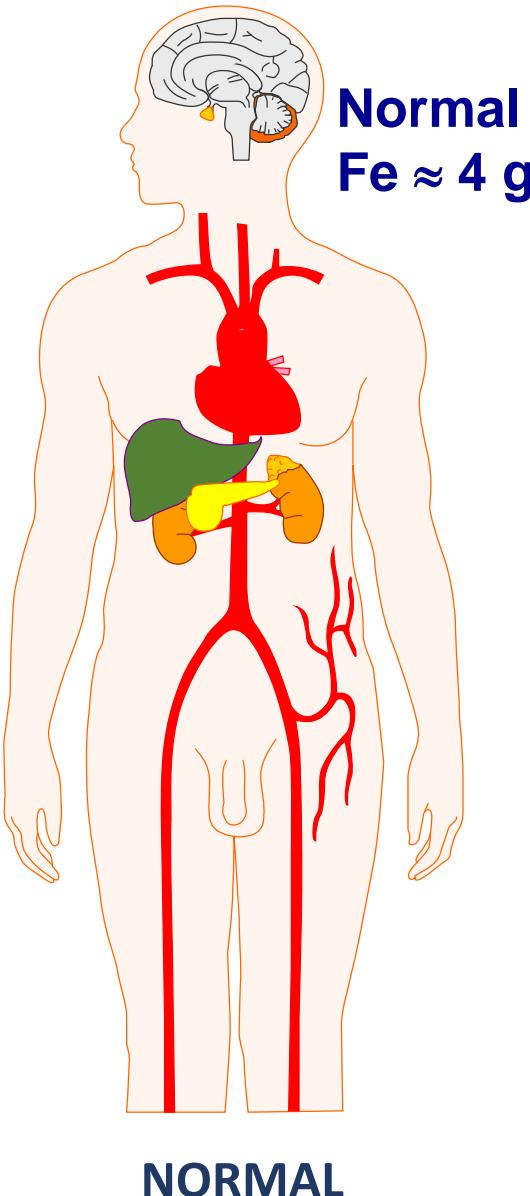
Morte cellulare/Apoptosi



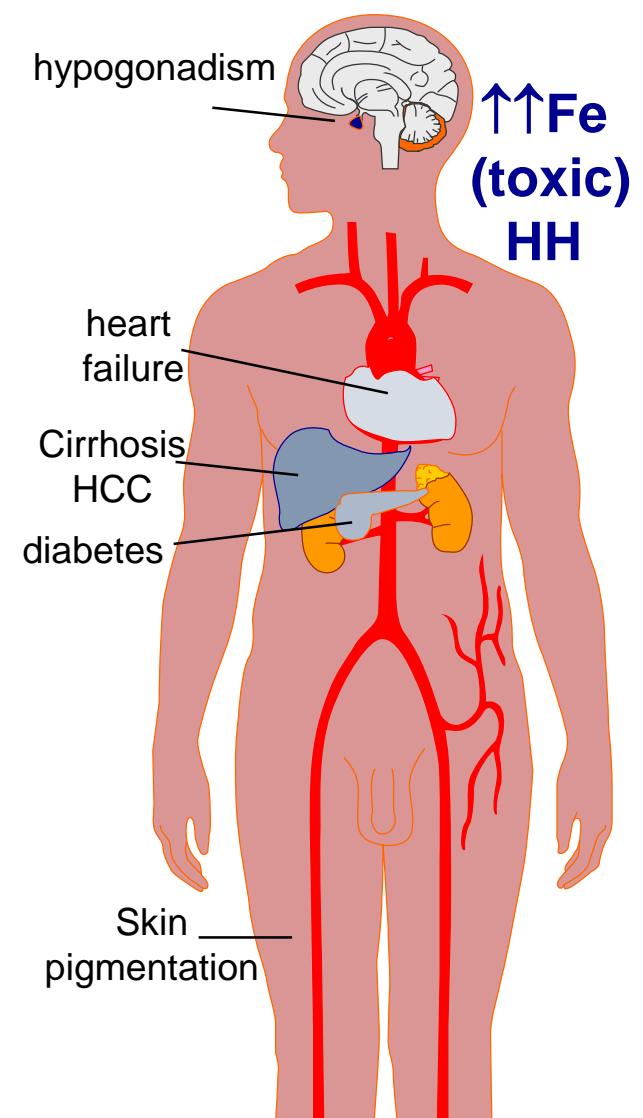
Il ferro è un micronutriente essenziale, ma potenzialmente tossico



IRON DEFICIENCY



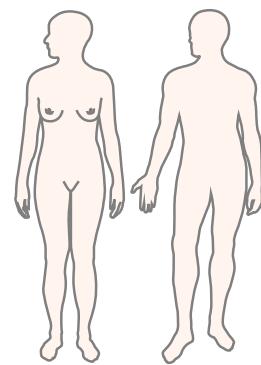
NORMAL



IRON OVERLOAD

La maggior parte del ferro viene riciclata ogni giorno

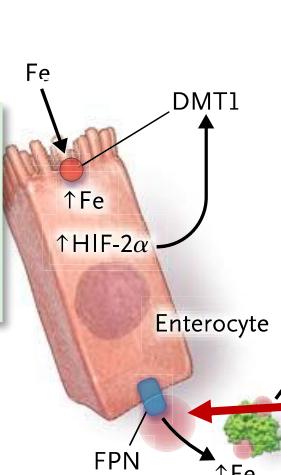
The «iron economy»



3-4 g Fe

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

Assorbimento duodenale
1-2 mg/die

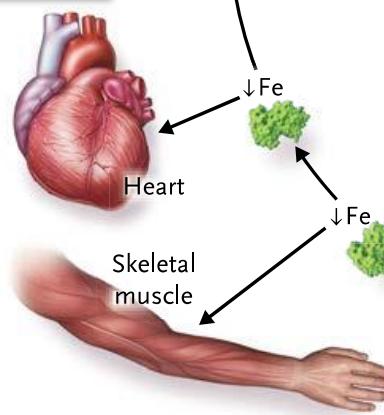


Ferro necessario per eritropoiesi
20-25 mg/die

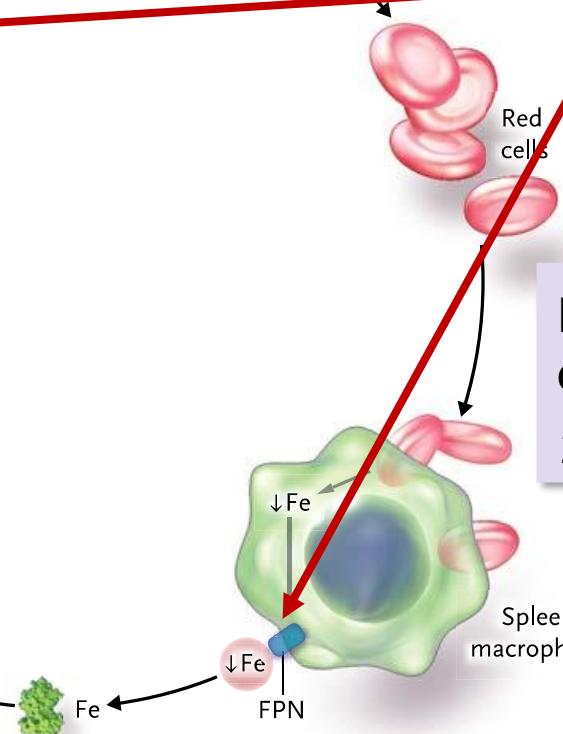
Equilibrio mediante regolazione di assorbimento e riciclo del ferro

Perdite fisiol.
1-2 mg/die

Altri utilizzatori

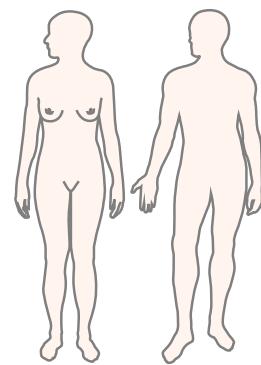


Riciclo del ferro dai GR senescenti
20-25 mg/die



Il contenuto di ferro dell'organismo deve essere finemente regolato

L'epcidina controlla assorbimento e riciclo del ferro



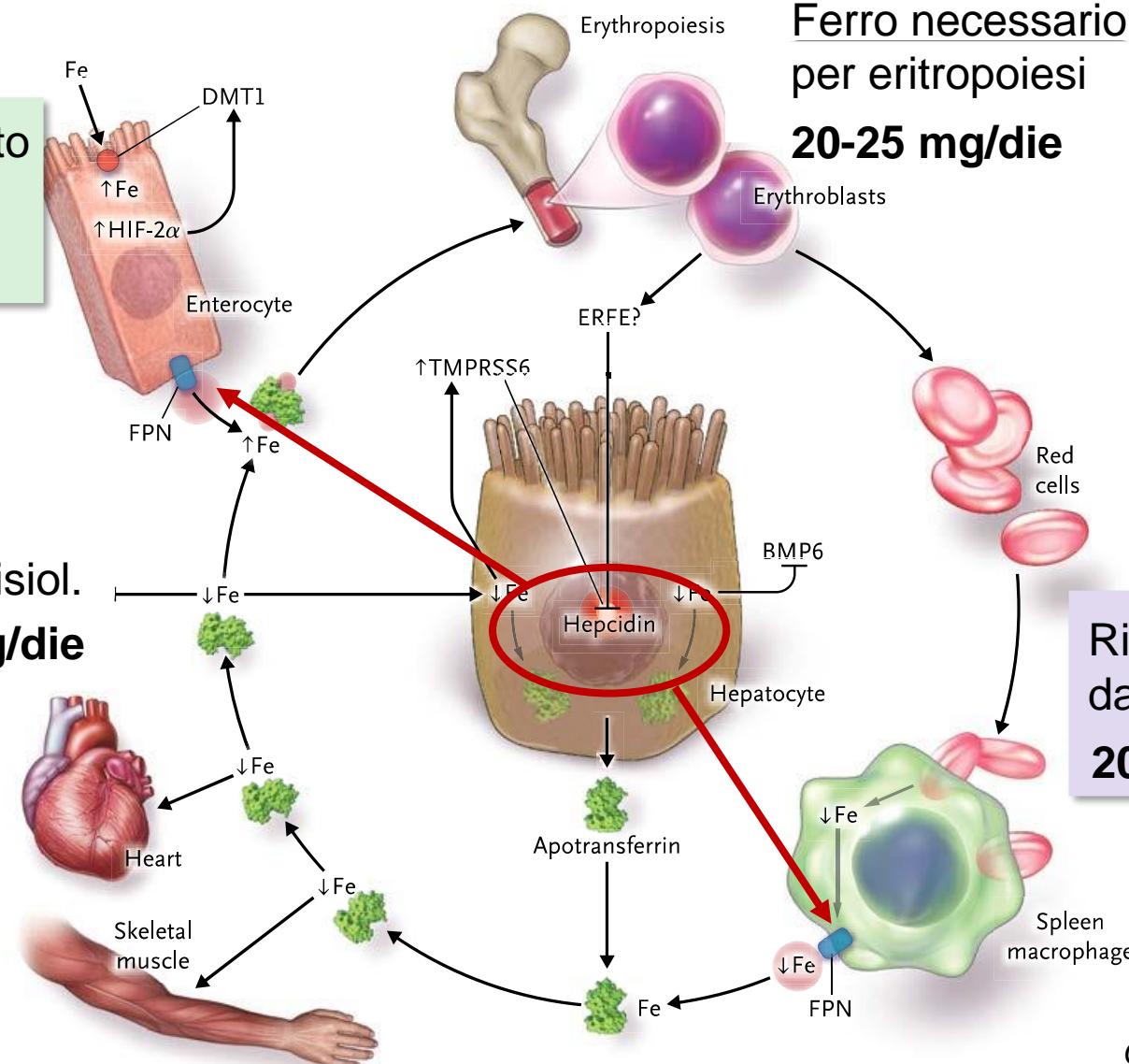
3-4 g Fe

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

Assorbimento duodenale
1-2 mg/die

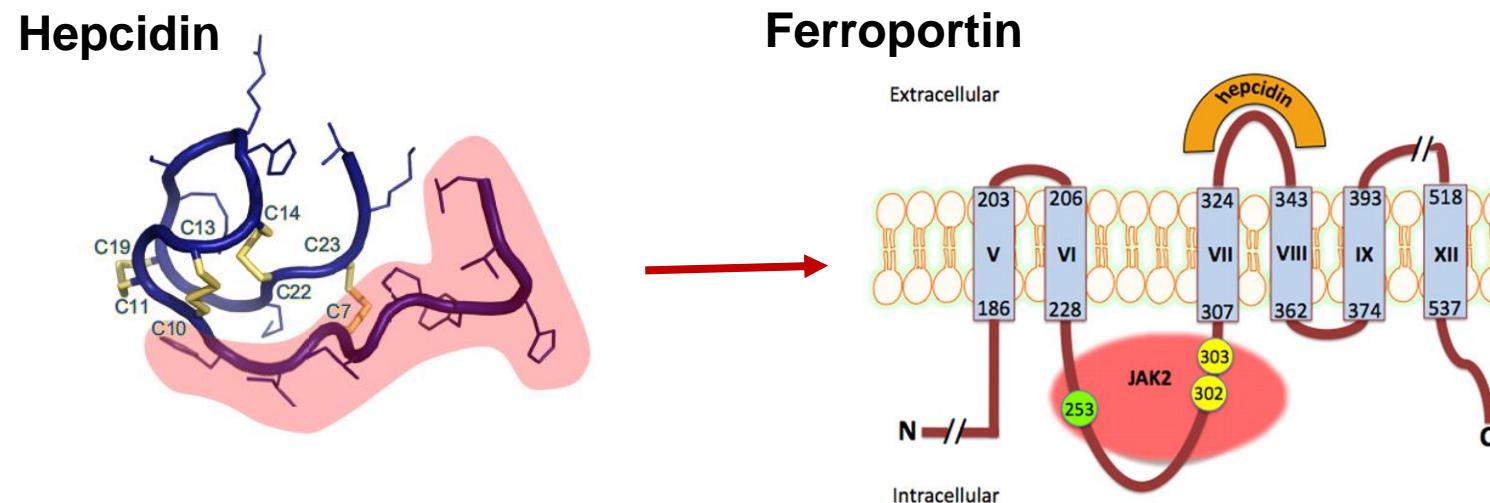
Perdite fisiol.
1-2 mg/die

Altri utilizzatori



Epcidina è l'ormone regolatore chiave dell'omeostasi marziale

HEP-(atic) CIDIN (antimicrobial)

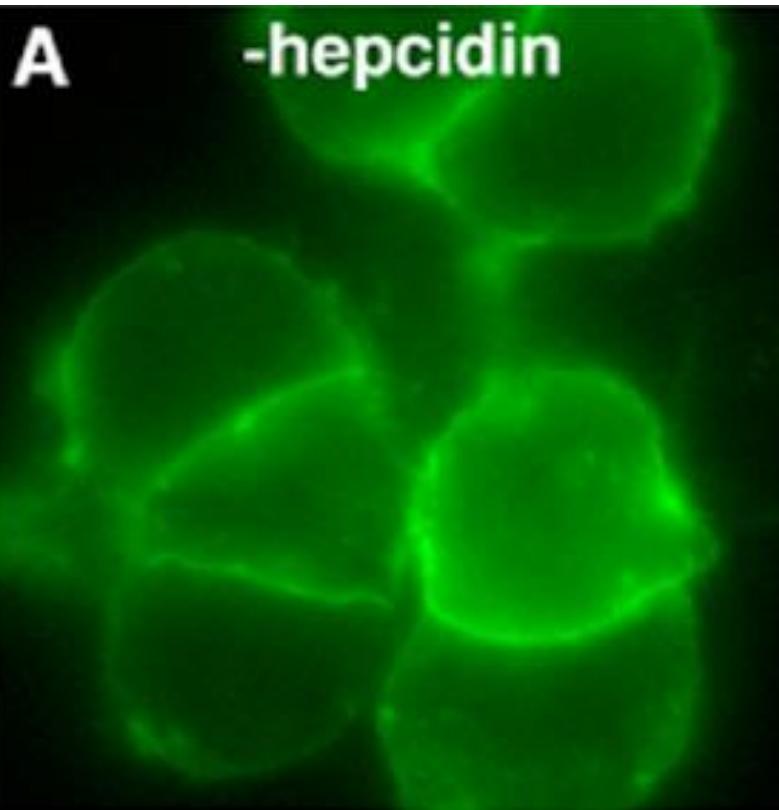


- piccolo (25 aa) peptide prevalentemente prodotto dal **fegato**
- **defensin-like** (peptidi dell'immunità innata con attività antimicrobica)
- interagisce col suo recettore (**ferroportina**, l'unico esportatore cellulare di ferro, ubiquitario ma altamente espresso in cellule duodenali, macrofagi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

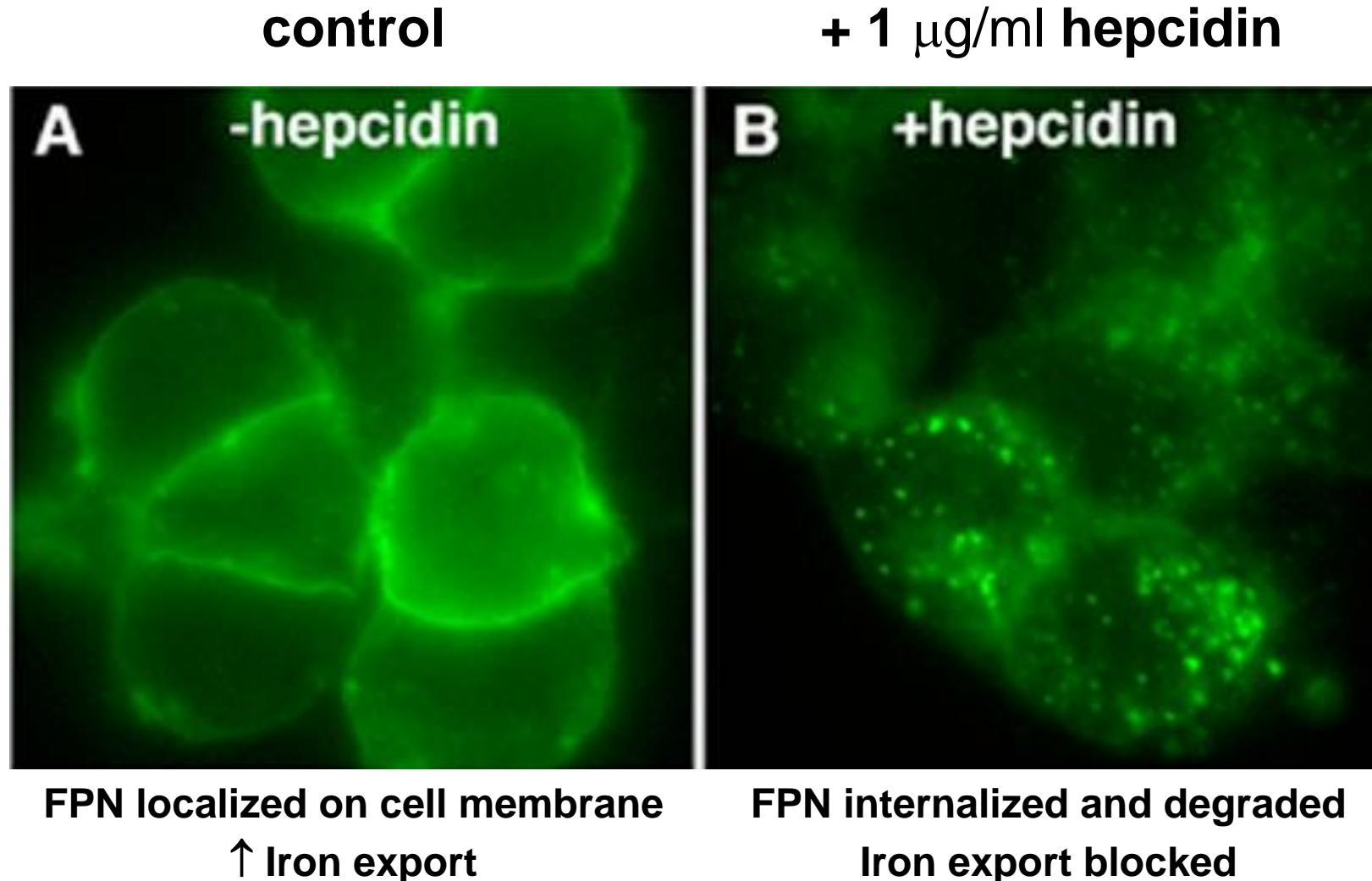
control



FPN localized on cell membrane
 \uparrow Iron export

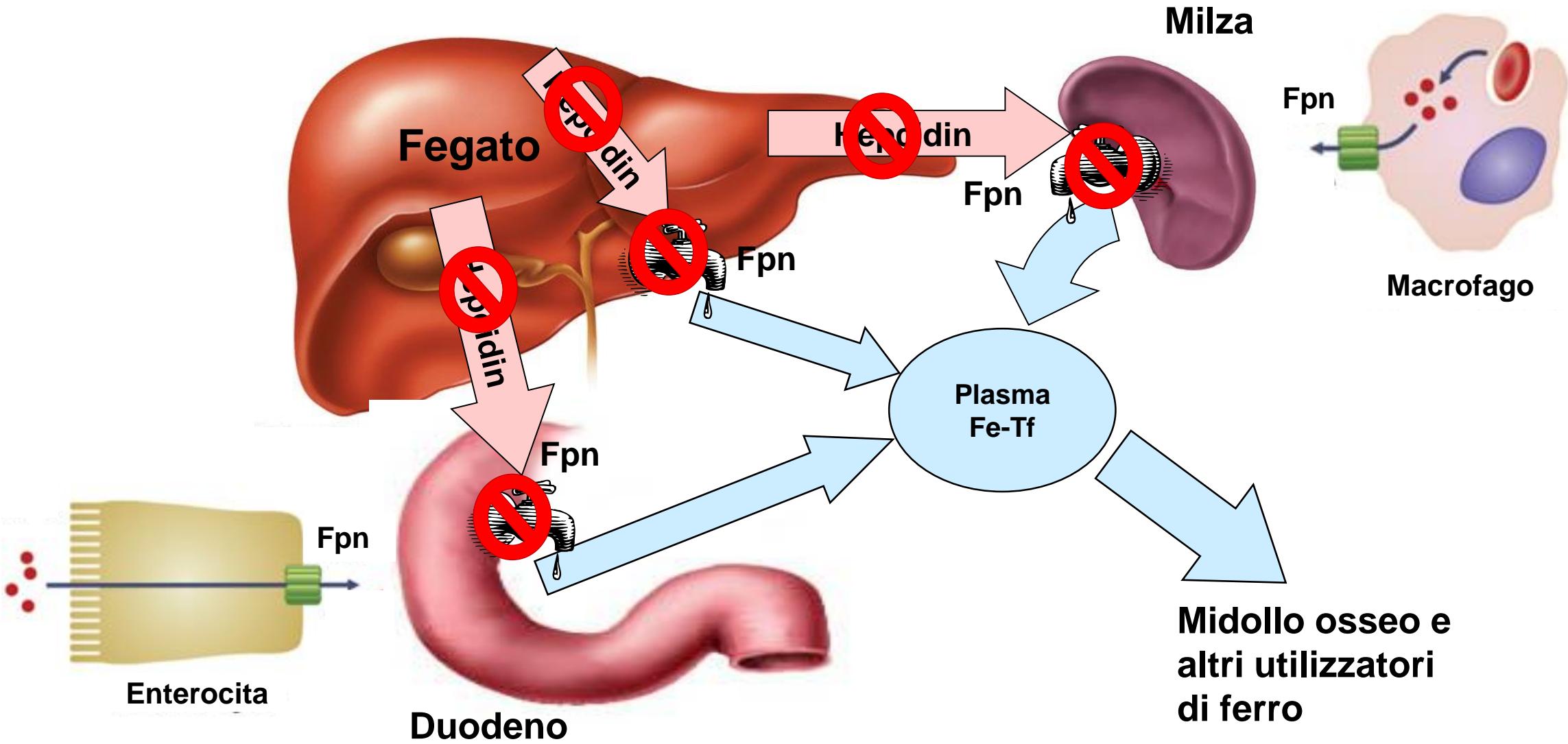
Il ruolo principale di epcidina è controllare l'espressione di FPN

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



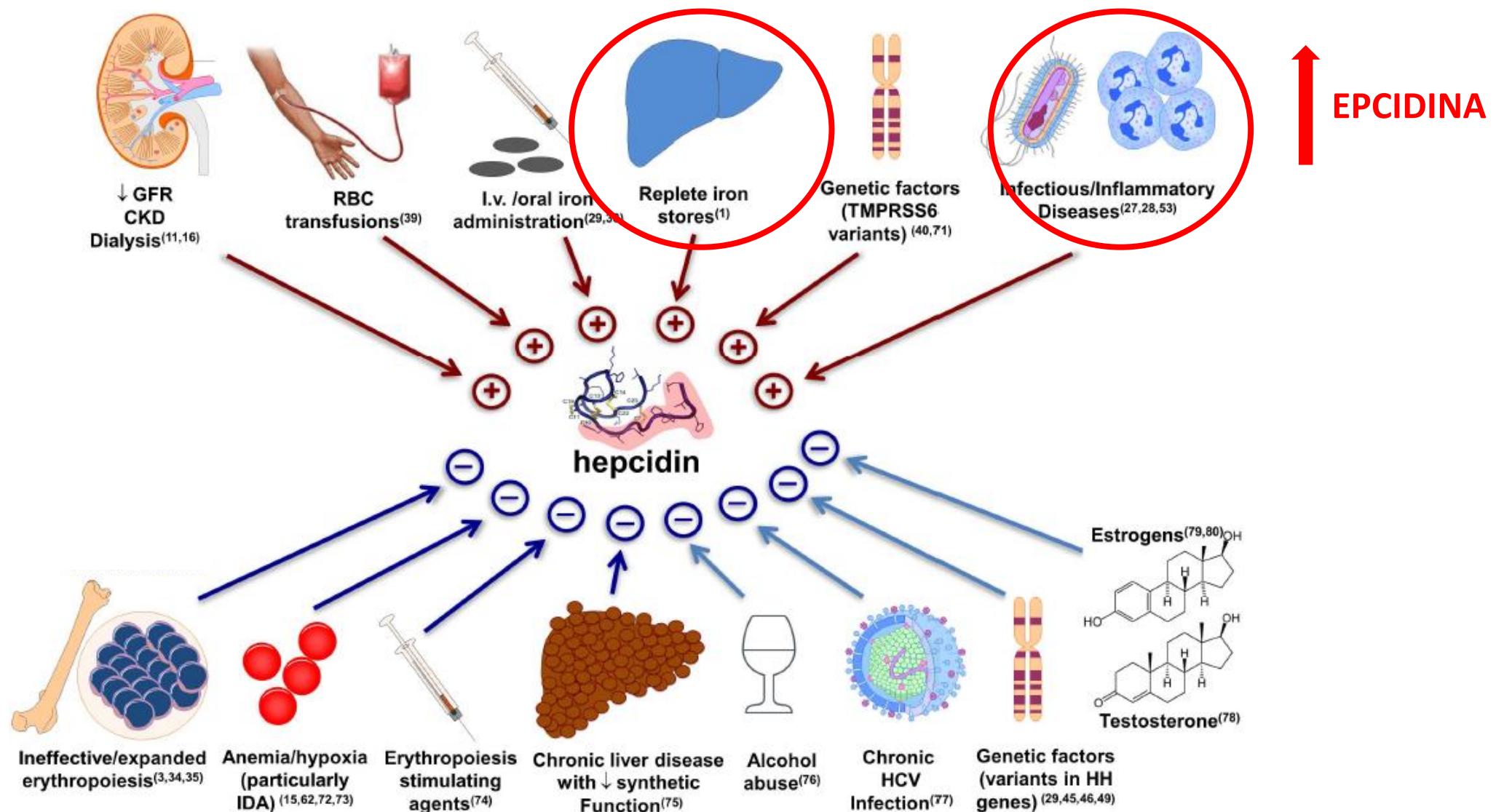
L'asse epcidina-ferroportina regola il flusso di ferro nel plasma

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



Summary

- **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

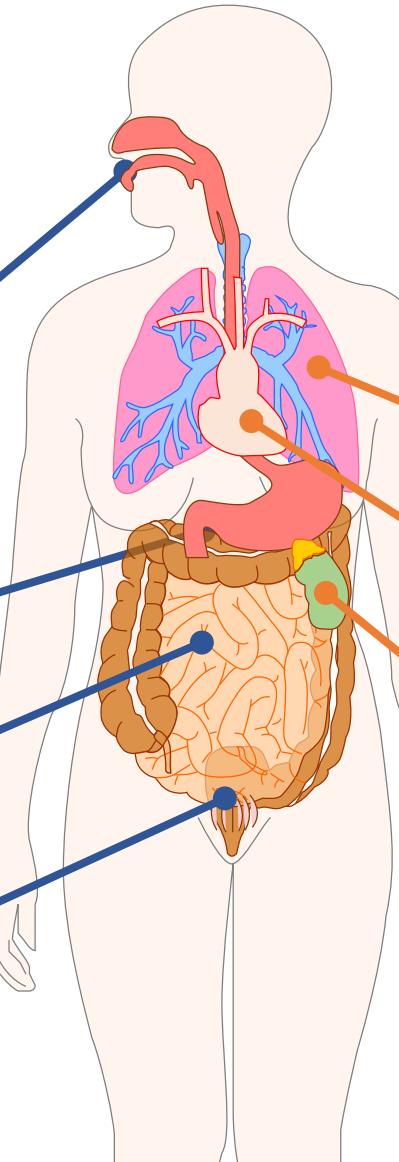
± fattori iatrogeni (es. PPI,
antitrombotici/anticoagulanti)

Inadeguata assunzione

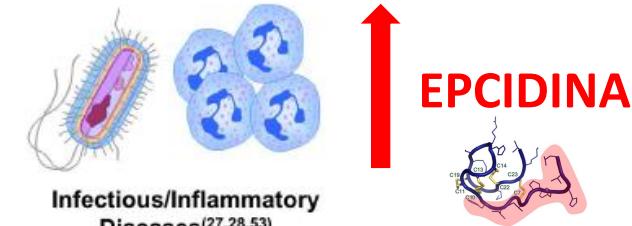
Perdite GI alte

Malassorbimento

Perdite GI basse



=depositi di ferro "bloccati"



Infezioni

Scompenso cardiaco

Malattie renali croniche

Disordini autoimmuni

Non infrequentemente carenza di ferro assoluta e funzionale coesistono

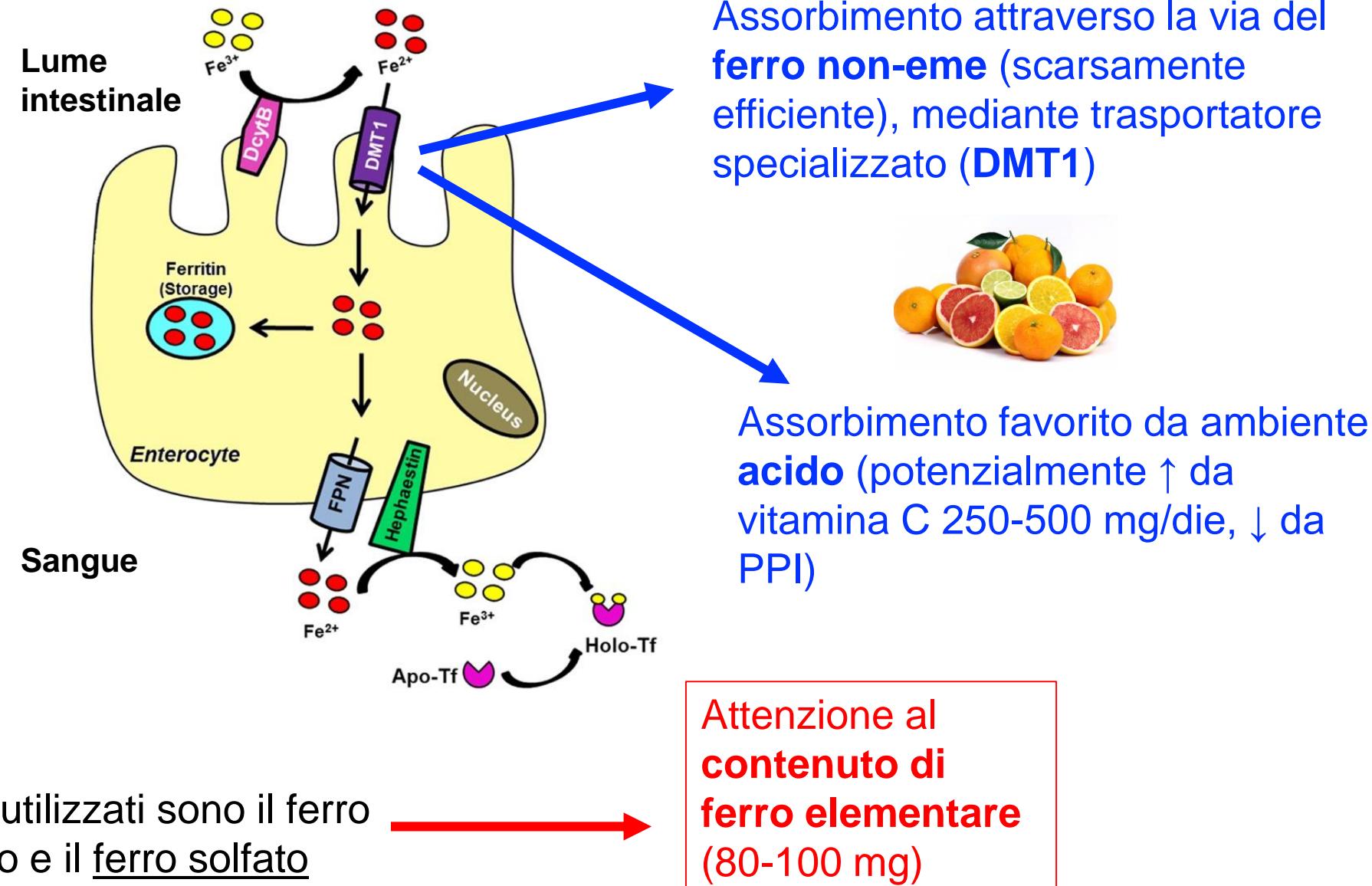
Summary

- **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

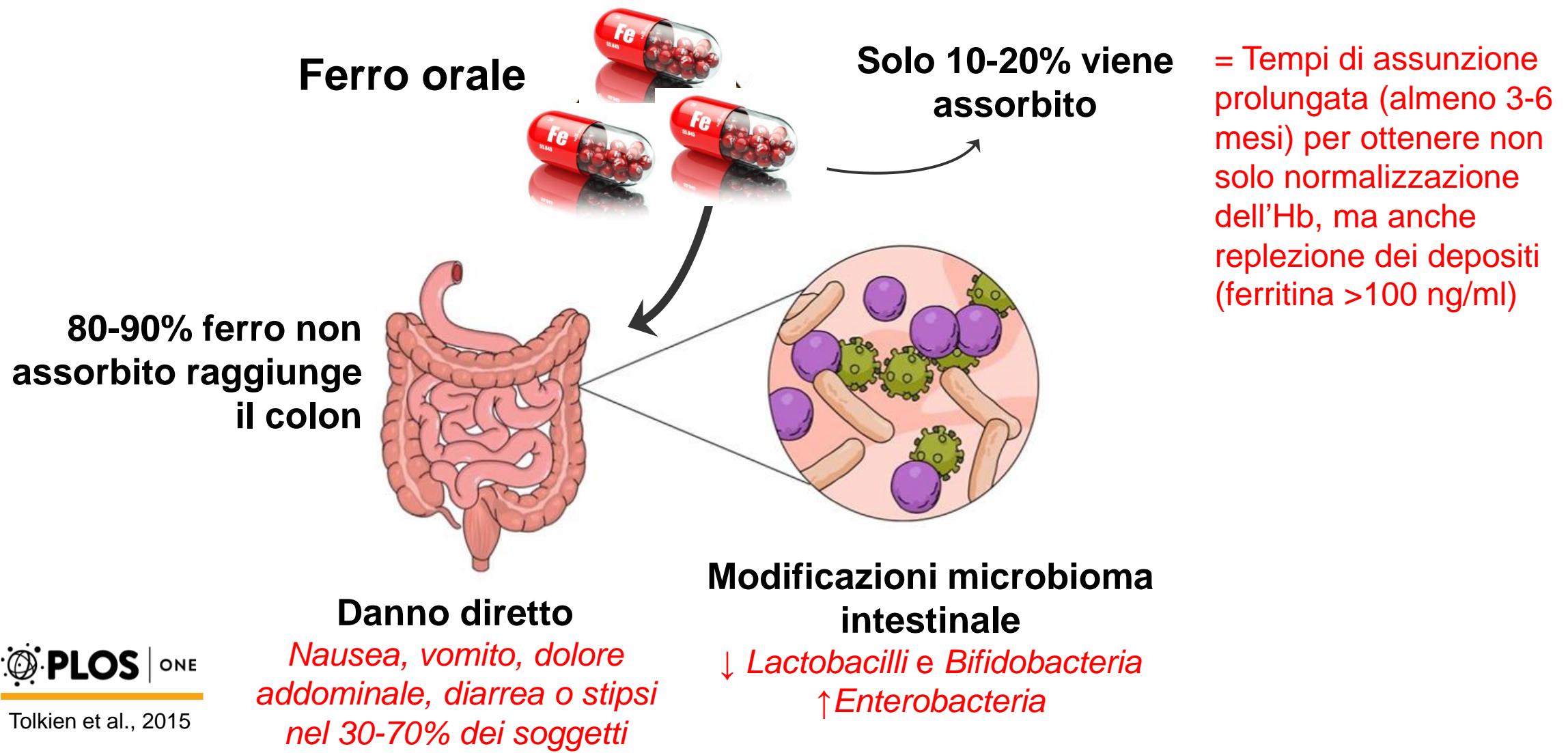
- Per molto tempo considerata terapia di 1° scelta nei soggetti con **IDA lieve-moderata** ($Hb > 8 \text{ g/dL}$)



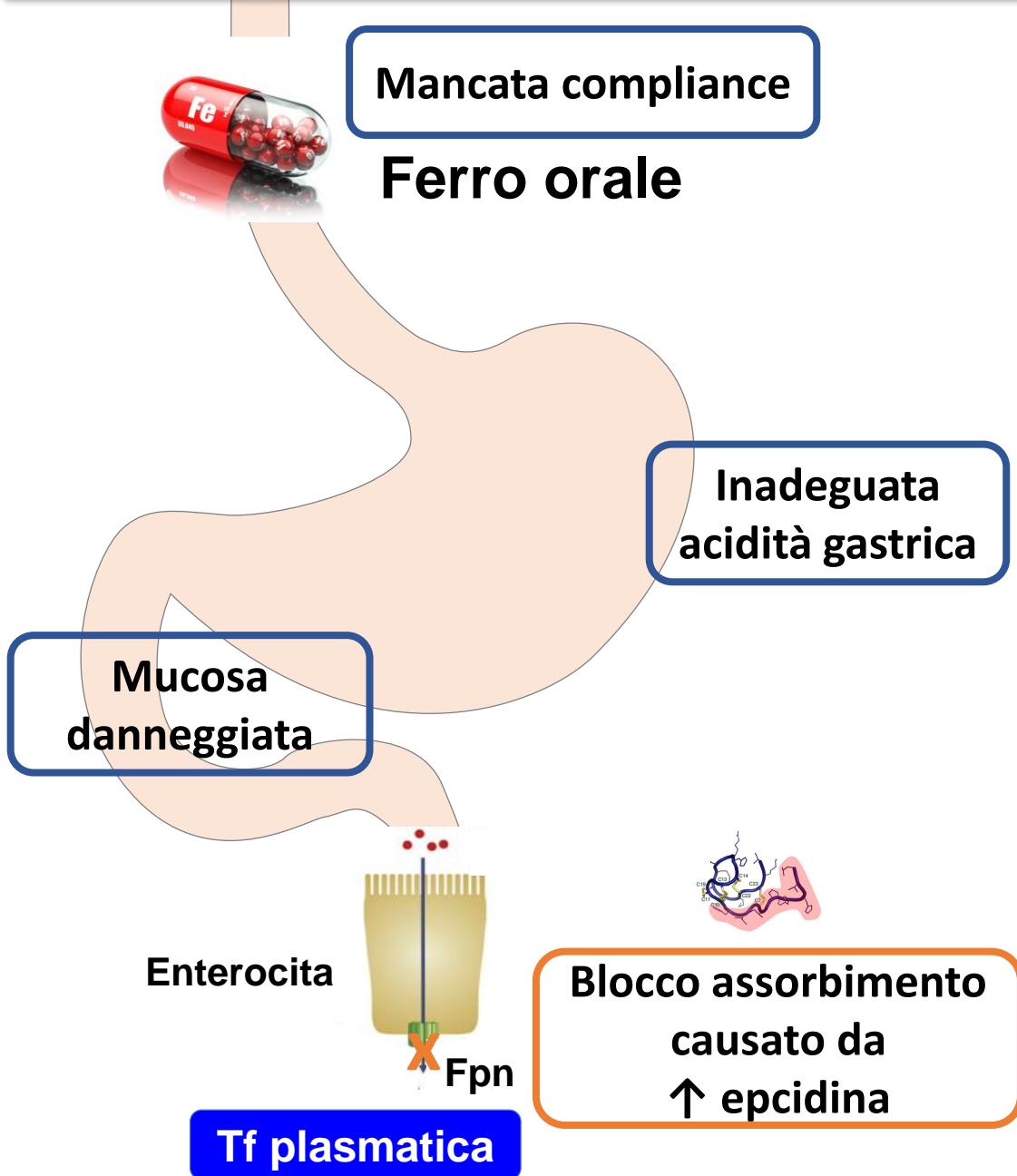
- Sali di ferro e complessi polisaccaridici, in forma ferrosa (2+) o ferrica (3+)

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

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 hepcidina

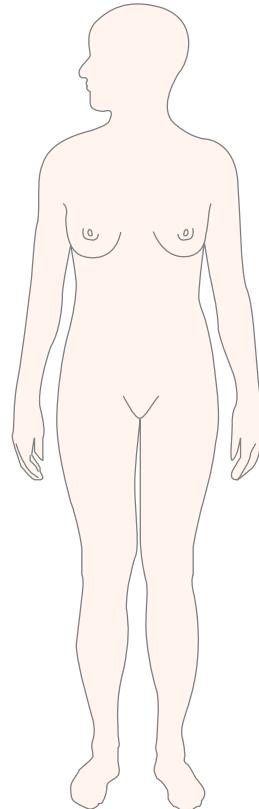


CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

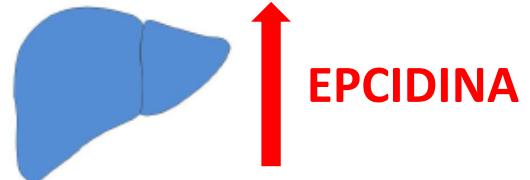
BLOOD, 22 OCTOBER 2015 • VOLUME 126, NUMBER 17

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



Replete iron stores

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

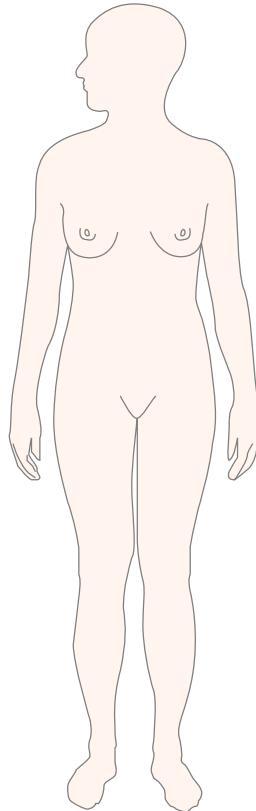


CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

BLOOD, 22 OCTOBER 2015 • VOLUME 126, NUMBER 17

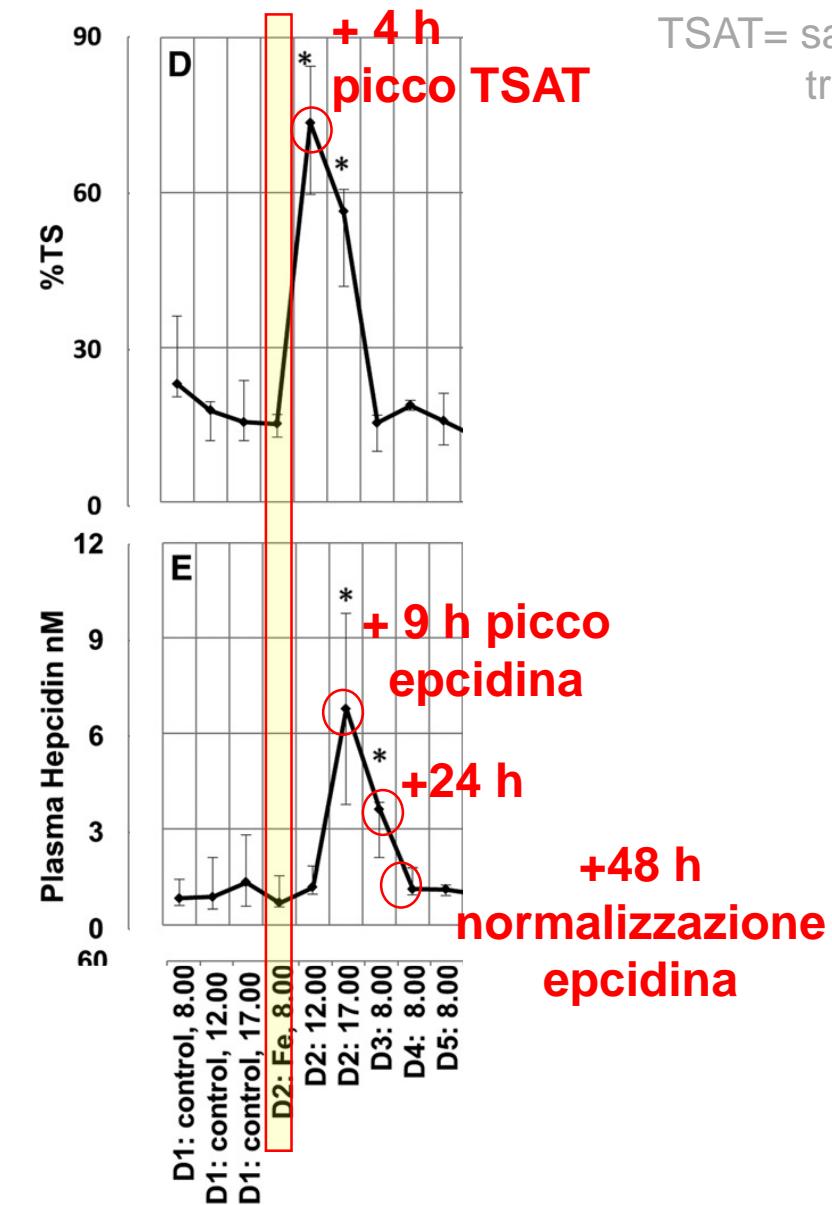
Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women

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

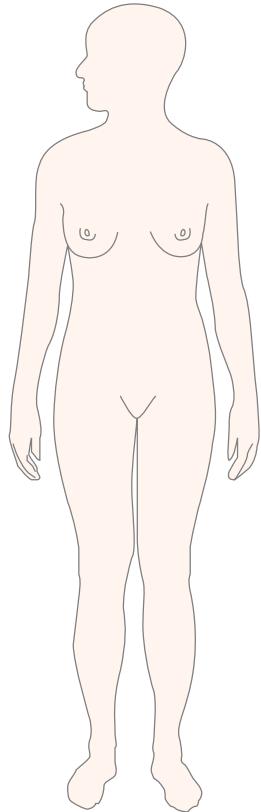


CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

BLOOD, 22 OCTOBER 2015 • VOLUME 126, NUMBER 17

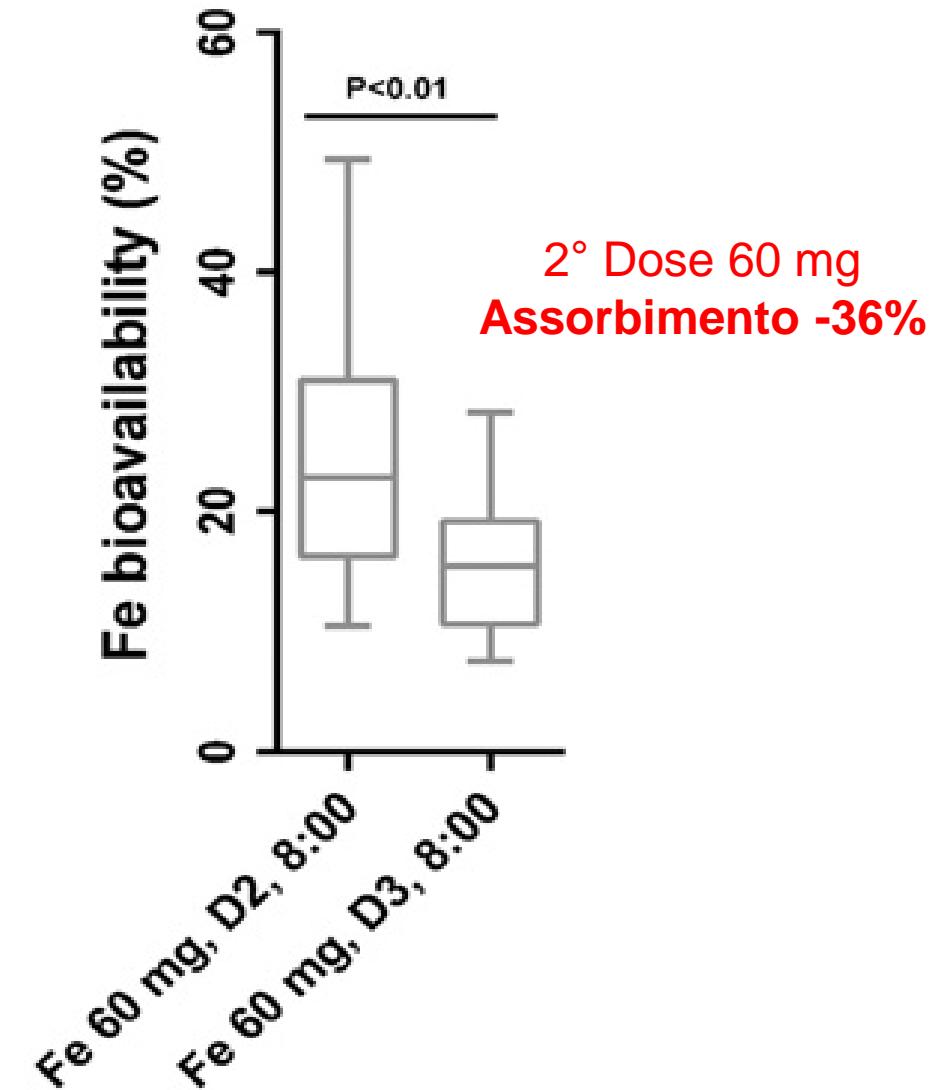
Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women

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%)



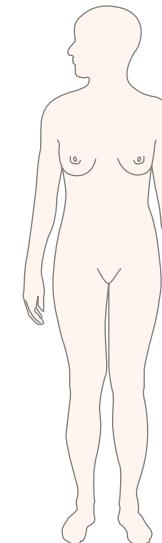
La somministrazione a dì alterni sembra ottimizzare l'assorbimento di ferro

THE LANCET
Haematology

Lancet Haematol 2017;
4: 524–33

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*



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

Necessità di conferma in pazienti anemici

Mancano dati sugli esiti a lungo termine

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

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



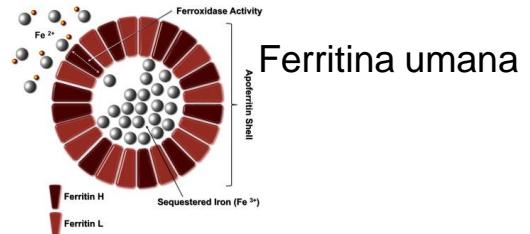
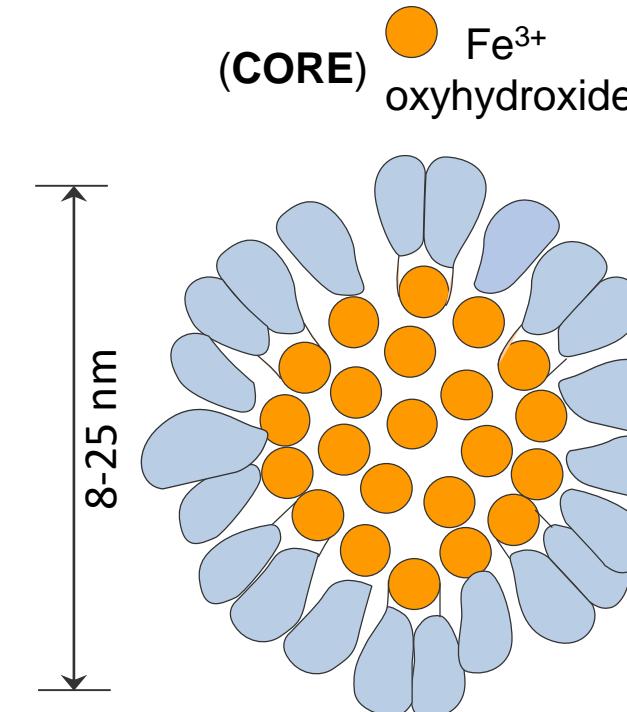
"Preparati di
III generazione"

Very low risk

>2009: Ferumoxytol

Fe-isomaltoside

Fe-carboximaltosio



Avni T et al., Mayo Clin Proc 2015

Caratteristica unica di ciascun composto, ne influenza:

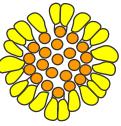
- Immunogenicità
- Stabilità

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 g/dl	Peso		
	<35 kg	35-70 kg	>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

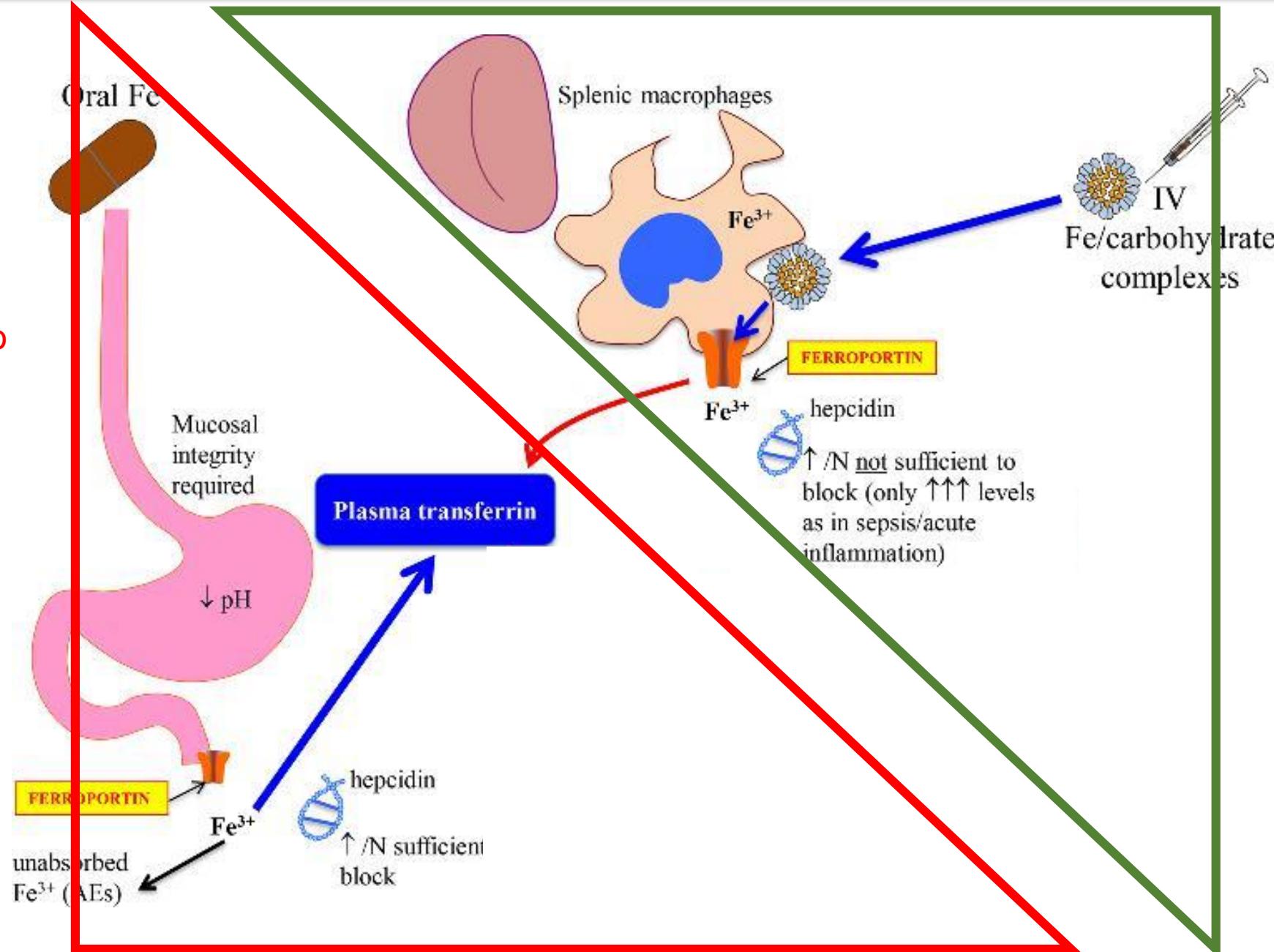
Max 1 g/settimana

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 ± ESAs
IDA in cancer	
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)

