

## Deficit marziale nella Malattia Renale Cronica non dialitica: dalla diagnosi al trattamento

cap.5

Deficit marziale nella MRC

Maria Elena Liberti<sup>1</sup>, Carlo Garofalo<sup>1</sup>, Adelia Sagliocca<sup>1</sup>, Silvio Borrelli<sup>1</sup>, Giuseppe Conte<sup>1</sup>, Luca De Nicola<sup>1</sup>, Roberto Minutolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cattedra di Nefrologia, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia



Roberto  
Minutolo

### ABSTRACT

Il deficit marziale rappresenta un disordine nutrizionale frequente nei soggetti con insufficienza renale cronica non in dialisi, dovuto sia alla maggiore tendenza a perdite occulte gastrointestinali, sia allo stato infiammatorio cronico, con un conseguente minor assorbimento enterico indotto dagli elevati livelli sierici di epidina. Tali fenomeni inducono un bilancio marziale negativo che compromette l'eritropoiesi contribuendo alla patogenesi dell'anemia del paziente nefropatico. Attualmente sono disponibili numerosi test laboratoristici per consentire un'adeguata diagnosi di deficit marziale. Tra i nuovi parametri, la percentuale di emazie ipocromiche (% HYPO) ed il contenuto emoglobinico reticolocitario (CHR) rappresentano i parametri più sensibili e specifici per individuare un'eritropoiesi ferro-carente. Purtroppo la loro scarsa disponibilità ne limita l'implementazione nella pratica clinica. Nei soggetti nefropatici non in dialisi, intolleranti o non responsivi alla terapia orale, l'uso dei nuovi preparati a base di ferro endovenoso, come il ferro carbossimaltoso, ha dimostrato una completa e rapida correzione del deficit marziale. Inoltre, tale preparato risulta essere associato a minori effetti avversi dal momento che il guscio carboidratico (carbossimaltoso) risulta essere più stabile rispetto al gluconato e al saccarato e determina un minore rilascio di ferro libero. Inoltre, la possibilità di somministrare tale preparato di ferro a dosi elevate e frequenza ridotta espone il paziente a minori rischi infusivi. Infine, un aspetto rilevante nell'utilizzo del ferro carbossimaltoso nella popolazione non dialitica è rappresentato da un sostanziale vantaggio economico determinato principalmente da una riduzione dei costi indiretti.

**PAROLE CHIAVE:** Insufficienza renale cronica, deficit marziale, anemia, ferro carbossimaltoso, saturazione della transferrina, ferritina

### ABSTRACT

In non-dialysis-chronic kidney disease (CKD), iron deficiency is a frequent nutritional disorder due to either the greater tendency to occult gastrointestinal bleeding or to the chronic inflammatory state resulting in a reduced intestinal iron reabsorption through an increased synthesis of hepcidin. These phenomenon are responsible for a negative iron balance that compromises erythropoiesis and contributes to the pathogenesis of anemia in CKD. Several laboratory tests are now available to allow an adequate diagnosis of iron deficiency. Among the new parameters, the percentage of hypochromic red cells (% HYPO) and the reticulocyte hemoglobin content (CHR) are now considered as the most specific markers for diagnosing iron-deficiency erythropoiesis. Unfortunately, their implementation in clinical practice is limited by the scarce availability. In non-dialyzed CKD, subjects intolerant or non-responsive to oral iron therapy, can be effectively treated with novel intravenous iron preparations, such as iron carboxymaltose, that allow a complete and rapid correction of iron deficient anemia. Furthermore, this iron compound is associated with lower rate of adverse effects since the carbohydrate shell (carboxymaltose) is more stable than gluconate and saccarate thus reducing the release of free iron in the bloodstream. Of note, the possibility of administering this drug at high doses and reduced frequency decreases the risk of infusion reactions. Finally, a substantial economic saving mainly dependent on a reduction in indirect costs represents a further advantage in the use of iron carboxymaltose in this population.

**KEYWORDS:** Chronic kidney disease, iron deficiency, anemia, ironcarboxymaltose, transferrin saturation, ferritin

## INTRODUZIONE

---

Il deficit marziale rappresenta uno dei più comuni disordini nutrizionali a livello mondiale che coinvolge maggiormente l'età infantile e le donne in gravidanza, nei paesi in via di sviluppo, ed almeno il 30-40 % della popolazione adulta nei paesi industrializzati (1, 2). La carenza di ferro può riscontrarsi in molte condizioni cliniche, principalmente nelle malattie croniche, come nelle sindromi infiammatorie croniche intestinali (*Inflammatory Bowel Disease-IBD*), nello scompenso cardiaco congestizio e nell'insufficienza renale cronica (*Chronic Kidney Disease-CKD*).

### Metabolismo del ferro

Nel soggetto sano, l'assorbimento intestinale di ferro elementare è di circa 1-2 mg al giorno, mentre i depositi corporei sono molto più consistenti. Infatti, la mioglobina muscolare contiene circa 300 mg di ferro elementare e circa il doppio è contenuto nei macrofagi del sistema reticolo-endoteliale. Tuttavia, la maggior parte del ferro corporeo è incorporato nell'emoglobina (1800-2000 mg) (3). Il movimento tra i diversi compartimenti (muscolo, intestino, macrofagi) è assicurato da una proteina di trasporto, la transferrina, che veicola il ferro assorbito a livello intestinale verso i depositi e da questi verso il midollo osseo. Circa 20-25 mg di ferro elementare devono essere veicolati a livello midollare per la produzione di nuovi globuli rossi mentre una quantità simile ritorna ai macrofagi attraverso la rimozione dei vecchi globuli rossi indotta dalla fagocitosi. Tuttavia, la quantità totale di ferro legata alla transferrina è di soli 3 mg. Pertanto, in condizioni fisiologiche, per assicurare una normale eritropoiesi, è necessario un turnover di 6-7 volte al giorno del ferro legato alla transferrina. In presenza di un'aumentata produzione di citochine, come può avvenire in corso di CKD, la capacità legante della transferrina si riduce e per mantenere inalterata la produzione di globuli rossi, il turnover giornaliero dovrebbe aumentare fino a 12 volte.

### Deficit marziale in CKD non dialitica

I pazienti con CKD di grado moderato-avanzato mostrano, infatti, un'alterazione nel metabolismo del ferro, indotta in parte dallo stato infiammatorio cronico, cui si aggiunge un bilancio marziale negativo per la spiccata tendenza alle perdite occulte gastrointestinali e per il ridotto assorbimento intestinale (dieta incongrua e assorbimento non ottimale). Quest'ultimo è fortemente indotto dall'aumento dei livelli dell'epcidina, una proteina della fase acuta sintetizzata dal fegato, che rappresenta il principale regolatore del metabolismo del ferro. Questa proteina blocca, internalizza e degrada la ferroportina, una proteina di canale che rappresenta l'unica via attraverso cui il ferro può essere estruso dalle cellule, indipendentemente se esse siano enterociti, macrofagi o epatociti (4). Pertanto, elevati livelli di epcidina, infatti, riducono l'assorbimento di ferro dall'intestino e ne inibiscono il rilascio dal sistema reticolo-endoteliale (5, 6). Il bilancio marziale negativo compromette il processo eritropoietico contribuendo alla patogenesi dell'anemia del paziente nefropatico.

La carenza marziale, associata o meno all'anemia, è tra le più comuni complicanze tra i pazienti con CKD in fase conservativa o sostitutiva (ESRD) (7, 8). Essa si manifesta con una sintomatologia clinica caratterizzata da stanchezza fisica, cefalea, maggiore suscettibilità allo stress, dispnea, riduzione delle funzioni cognitive, ma anche cheilite angolare, alopecia, glossite atrofica, secchezza della cute e sindrome delle gambe senza riposo (7, 9).

La gestione dell'anemia secondaria alla CKD è un aspetto che richiede una particolare attenzione

da parte degli specialisti nefrologi dal momento che essa si associa in maniera indipendente ad un aumentato rischio cardiovascolare e di progressione renale e ad un peggioramento della qualità di vita (10 - 17).

Nonostante l'impatto clinico del deficit marziale nel paziente nefropatico, uno studio multicentrico prospettico effettuato su una coorte di 755 pazienti con CKD stadio 3b-5 seguiti in 19 centri nefrologici italiani, ha evidenziato una prevalenza di deficit marziale maggiore del 60%, nell'intera coorte ed un'incidenza pari al 29% a sei mesi (18). Nei pazienti affetti da deficit marziale, il 21% mostrava anemia severa (Hb <11 g/dl); il 45% anemia moderata (Hb 11-13g/dl negli uomini e Hb 11-12 g/dl per le donne) mentre il 34% assenza di anemia. Inoltre, nei soggetti sottoposti a trattamento con preparati a base di ferro per via orale, è stata riscontrata una prevalenza di effetti avversi principalmente di natura gastrointestinale (nausea, stipsi o diarrea) di circa il 12% (18). Un aspetto rilevante evidenziato da tale studio è una persistente inerzia clinica terapeutica nel trattamento dell'anemia renale: infatti, circa il 75% dei pazienti con deficit marziale non riceveva prescrizioni di preparati a base di ferro e il 35% dei pazienti non era trattato con eritropoietina (erythropoietin stimulating agents-ESA) nonostante livelli di Hb <11 g/dL (18). Il sotto-trattamento del deficit marziale era un dato persistente, riconfermato nel controllo clinico effettuato a 24 settimane (18). Pertanto l'inerzia clinica rappresenta un fenomeno clinicamente significativo essendo associato ad un'alta prevalenza di anemia anche in un setting di pazienti regolarmente seguiti in *nephrology care*.

### Diagnosi del deficit marziale

La diagnosi di deficit di ferro è una diagnosi di laboratorio. In assenza di anemia, il deficit di ferro è asintomatico e può rimanere tale anche con una lieve o moderata anemia se questa si è instaurata lentamente. I segni e i sintomi riferibili sia all'anemia sia alla carenza di ferro nei tessuti compaiono in modo graduale e progressivo.

Gli esami di laboratorio disponibili per la diagnosi di carenza marziale sono molteplici e possono essere didatticamente catalogati come esami biochimici (sideremia, transferrina, ferritina, zinco-protoporfirina, recettore solubile della transferrina) ed esami ematologici (morfologia del midollo osseo e del sangue periferico, indici eritrocitari, indici reticolocitari).

L'aspirato midollare e/o la biopsia ossea, con l'esecuzione della colorazione di Perls o al blu di Prussia, permette di valutare l'accumulo di ferro nell'interstizio e nei macrofagi midollari e la presenza di sideroblasti: l'assenza di ferro colorabile permette la diagnosi di deficit marziale senza altri test di laboratorio. E' ancora considerato il *gold standard* per la diagnosi di carenza di ferro, altamente specifico e ampiamente sperimentato, nonostante le sue limitazioni: metodo costoso ed invasivo, con possibili anche gravi conseguenze, soggettivo, richiede una lettura attenta e diligente, e una tecnica di colorazione meticolosa, con possibili errori di campionamento e di interpretazione (artefatti). E' ancora utile se eseguito in condizioni standardizzate da operatori esperti, ma non proponibile routinariamente nella pratica clinica per il solo scopo di diagnosticare una sideropenia. I test laboratoristici tradizionali comprendono la sideremia, percentuale di saturazione della transferrina (TSAT) e la ferritinemia.

La concentrazione sierica di ferro non è specifica come singola misura dello stato del ferro; infatti, la sideremia è utilizzata in combinazione con altri parametri di misura dello stato marziale. Essa si riduce, in genere, dopo che i depositi di ferro sono completamente esauriti e prima che diminuisca l'emoglobina, ed è quindi sensibile allo stadio di lieve deficit di ferro. Tuttavia il suo utilizzo è limitato da fattori analitici (metodo utilizzato e presenza di emolisi), dalle ampie variazioni giornaliere (fino al 100% nelle 24 ore in soggetti sani e con valori più alti verso sera) e dalla

mancanza di specificità: bassi valori si possono trovare in varie situazioni quali donazioni o perdite di sangue, gravidanza, infezioni, flogosi acute e croniche, shock, febbre, neoplasie, infarto miocardico (19). La sideremia inoltre può transitoriamente aumentare dopo l'ingestione di carne o la terapia orale con ferro (20). La TSAT rappresenta la percentuale dei siti di transferrina legati dal ferro rispetto a quelli totali se le molecole della transferrina fossero tutte saturate; viene calcolata come rapporto tra la sideremia e la capacità totale legante il ferro (TIBC-*total iron-binding capacity*), espresso in percentuale.

Se non si hanno i valori della TIBC ma quelli della transferrina, è possibile fare una stima teorica di quanto ferro sarebbe legato se la transferrina fosse completamente satura, considerando che 1 mg di transferrina trasporta al massimo 1,41 µg di ferro. Pertanto la TSAT può essere calcolata come  $[\text{sideremia} / (\text{transferrina} \times 1.41)] \times 100$  oppure  $\text{sideremia} / \text{transferrina} \times 70.9$ .

Poiché la TSAT riflette il ferro trasportato piuttosto che quello di deposito, essa è un indicatore dell'apporto del ferro alle sedi di utilizzo (eritroni). Un valore di TSAT <20% è un indice sufficientemente accurato di eritropoiesi sideropenica (sensibilità 61% e specificità 79%) ed è un utile marcatore per individuare un deficit funzionale di ferro, in cui una bassa TSAT si associa ad una ferritina normale (21).

La TSAT non è sufficientemente specifica in tutti i casi in cui ci sia una riduzione "primitiva" della transferrina, come può avvenire in corso di malattie infiammatorie, epatopatia avanzata e malnutrizione. In tali casi, infatti, la TSAT risulterebbe sovrastimata.

La concentrazione sierica della ferritina è una misura ampiamente usata nella pratica clinica e per gli screening come marker affidabile e specifico dei depositi di ferro in soggetti sani e in condizioni stazionarie (22). Quando i depositi di ferro si esauriscono, i livelli sierici di ferritina diminuiscono, rendendo tale parametro il più precoce marker di deficit di ferro e la più utile singola misura dello stato del ferro (22). Tuttavia la ferritinemia mostra un'ampia variabilità analitica ed intra-individuale responsabili, anche per tale test, di una scarsa specificità diagnostica (23). In uno studio randomizzato su 157 pazienti emodializzati, il coefficiente di variazione della ferritina (indice della variabilità di laboratorio di tale parametro) era compreso tra il 25% e il 45% (24).

La concentrazione sierica di ferritina, inoltre, aumenta indipendentemente dai depositi di ferro, perdendo quindi ogni utilità diagnostica per la carenza marziale, in corso di infiammazioni, infezioni, neoplasie, epatopatie, in cui si comporta come proteina della fase acuta e come marker tumorale (25). In base ai valori di TSAT e ferritinemia è possibile distinguere varie condizioni patologiche dell'equilibrio del ferro: deficit assoluto (deplezione di ferro in tutti i distretti corporei) caratterizzato da TSAT <20% e ferritinemia <100 ng/ml e deficit funzionale (carenza di ferro nelle sedi di utilizzo e quantità normali o elevate nei depositi) con TSAT <20% e ferritina sierica >100 ng/ml. È possibile identificare anche condizioni cliniche di sovraccarico marziale con relativo blocco in presenza di valori di ferritinemia >500-800 ng/ml (26). Nuovi parametri eritrocitari forniti dagli analizzatori ematologici quali la percentuale di emazie ipocromiche (%HYPO), con concentrazione di emoglobina <28 g/dL e percentuale di emazie microcitarie (%MICRO), emazie con volume <60 fL, si sono dimostrati utili nella diagnostica differenziale tra anemia sideropenica e trait-talassemico, con prevalenza di emazie ipocromiche nel deficit di ferro e di emazie microcitarie nella talassemia (27).

La percentuale delle emazie ipocromiche (valori normali <2.5%) si è dimostrata un utile parametro nella valutazione del deficit funzionale di ferro: il contenuto di emoglobina degli eritrociti riflettendo l'equilibrio tra ferro ed eritropoiesi, permette di valutare la disponibilità di ferro direttamente nella sede di sintesi dell'emoglobina (28). Considerando la vita media eritrocitaria di 120 giorni circa, %HYPO fornisce informazioni su un periodo di alcuni mesi e quindi è un indicatore

tardivo di deficit funzionale di ferro. Valori aumentati di %HYPO indicano lo sviluppo di un'eritropoiesi ferro carente nei dializzati (29) e nei soggetti sani trattati con EPO (30). Numerosi altri lavori hanno dimostrato l'utilità di tale parametro per il monitoraggio dello stato del ferro e la necessità di supplementazione di ferro nei pazienti dializzati in terapia con EPO (31, 32).

Le linee guida più recenti (NICE) hanno proposto come cut-off diagnostico di deficit marziale un valore di %HYPO >6% con una elevata sensibilità e specificità di 82% e 95% (21). La %HYPO si è anche dimostrata utile nel predire la risposta alla terapia con EPO e con ferro endovena nei pazienti dializzati (33). In altri studi, invece, il valore di %HYPO è stato ridimensionato sia per problematiche tecniche relative alla temperatura e all'immagazzinamento dei campioni (il dosaggio va effettuato entro 6 ore dal prelievo), sia perché un incremento apprezzabile delle emazie ipocromiche richiede un prolungato periodo di eritropoiesi ferro-carente e può verificarsi anche quando c'è una semplice reticolocitosi (34).

Altre informazioni clinicamente utili, fornite dagli analizzatori ematologici di ultima generazione, sono indicate da nuovi parametri reticolocitari per la determinazione del contenuto di emoglobina dei reticolociti, dal nome diverso a seconda degli analizzatori ematologici utilizzati ma tra loro equivalenti: contenuto emoglobinico reticolocitario (CHr); equivalente emoglobinico reticolocitario (RET-He); espressione dell'emoglobina reticolocitaria (RHE). Il contenuto di emoglobina dei reticolociti (parametro equivalente: RHE) riflette direttamente la sintesi di emoglobina nei precursori midollari e fornisce una misura della disponibilità di ferro: è di conseguenza un parametro importante, in quanto la sua diminuzione (valori <29 pg) indica un'eritropoiesi ferro-carente anche in situazioni in cui i tradizionali marcatori biochimici (ferritina e TSAT) risultano inadeguati, come negli stati infiammatori o nell'anemia da malattie croniche (21).

Questo parametro è anche utile per controllare precocemente la risposta alla terapia con ferro per via endovenosa perché, a differenza del contenuto emoglobinico dei globuli rossi (MCH), il quale evidenzia l'eritropoiesi midollare a lungo termine (2-4 settimane), il CHr consente di valutare la qualità dell'eritropoiesi midollare in tempo reale, aumentando già dopo 1-3 giorni dall'inizio della terapia.

CHr è il più precoce marker di deficit funzionale di ferro, considerato insieme a %HYPO il *gold standard* di eritropoiesi ferro carente. La sua utilità è stata dimostrata nelle anemie da malattie croniche (28) e nella valutazione dello stato del ferro nei dializzati e della conseguente terapia marziale (34). Infatti, la gestione della terapia marziale endovenosa nello stesso tipo di pazienti con CHr piuttosto che con ferritina e TSAT si associava ad un dimezzamento della dose di ferro somministrata ( $22.9 \pm 20.5$  versus  $47.7 \pm 35.5$  mg/settimana di ferro destrano,  $P=0.02$ ) [24]. CHr si è dimostrato utile anche nella diagnosi di deficit di ferro in presenza di infiammazione e di anemia da malattia cronica, dove falliscono i principali parametri biochimici in quanto influenzati dalla risposta di fase acuta (24).

In soggetti sani trattati con EPO si assiste ad una precoce e significativa diminuzione di CHr, espressione del deficit funzionale (35); la terapia con ferro endovena abolisce la produzione di reticolociti ipocromici ed aumenta la quantità di Hb contenuta nei reticolociti (36).

L'utilizzo di CHr nella valutazione dello stato marziale è limitato in corso di talassemie che presentano un valore molto basso di CHr, di chemioterapia (per il frequente sviluppo di transitoria eritropoiesi megaloblastica da deficit di folati con aumentato volume reticolocitario medio MCVr) e CHr; inoltre, l'implementazione nella pratica clinica del CHr è limitata dal fatto che tale parametro è valutabile solo da una specifica strumentazione ematologica di un singolo produttore (ADVIA 120 and 2120 della Siemens) (37).

Di recente è stata condotta un'interessante analisi costo-efficacia dei differenti test laboratoristici

per la diagnosi della carenza marziale e le relative strategie di trattamento adottate (21). In tale modello, l'utilizzo di test diagnostici meno specifici si associava ad un numero maggiore di pazienti sottoposti a terapia con ferro incorrendo in costi aggiuntivi ed a maggior rischio di complicanze, mentre il ricorso a test di laboratorio meno sensibili era correlato ad un sotto-trattamento dei pazienti anemici riducendone la qualità di vita (21).

### **Trattamento del deficit marziale in CKD non dialitica**

In generale, le opzioni terapeutiche per il trattamento dell'anemia in CKD comprendono preparati a base di ferro, ESA ed emotrasfusioni. Tuttavia le linee guida KDIGO raccomandano la correzione della causa reversibile dello stato anemico, come il deficit marziale, prima di intraprendere una terapia con ESA e di evitare, quando possibile, le emotrasfusioni (26). L'utilizzo di formulazioni a base di ferro *per os* è considerato di prima linea per il trattamento del deficit di ferro in quanto più economiche rispetto a quelle per uso endovenoso e con un più rapido e pratico accesso da parte del paziente. Le indicazioni classiche prevedono 100-200 mg di ferro elementare al giorno, lontano dai pasti. È preferibile assumere il ferro *per os* in dosi refratte in quanto tale modalità permette un assorbimento intestinale percentualmente più elevato in quanto si evita la saturazione sia del citocromo B duodenale (DCYTB) necessario alla conversione del ferro da trivalente a bi-valente, sia del trasportatore specifico a livello dell'enterocita (DMT1) che consente l'assorbimento del ferro bi-valente (38). La forma di ferro più biodisponibile è rappresentata dai sali ferrosi, in particolare ferro solfato, in quanto più facilmente assorbiti. Modalità di assunzione, tipo di formulazione e durata del trattamento possono influenzare in maniera importante il successo della terapia orale (Tabella 1).

---

#### **Dosi raccomandate**

- La dose giornaliera raccomandata è 150-200 mg/die di ferro elementare (l'assorbimento intestinale di ferro è pari al 10-15% del ferro assunto)

#### **Tipo di Ferro**

- Preferire le formulazioni a base di solfato o gluconato (meglio assorbite)
- Utile complessi di ferro con mucoproteosi in caso di intolleranza (80 mg di Fe elementare, da assumere a stomaco pieno, rimborsabile – ref. n. 3)

#### **Modalità di somministrazione**

- A stomaco vuoto (il legame con il cibo riduce l'assorbimento di circa il 45%)
  - Lontano dagli antiacidi (2 h prima o 4 h dopo) e dai sali di calcio (1 h prima o 2 h dopo)
  - Assumere dosi frazionate (l'assorbimento intestinale di Fe si riduce all'aumentare delle dosi)
-



## Durata del trattamento

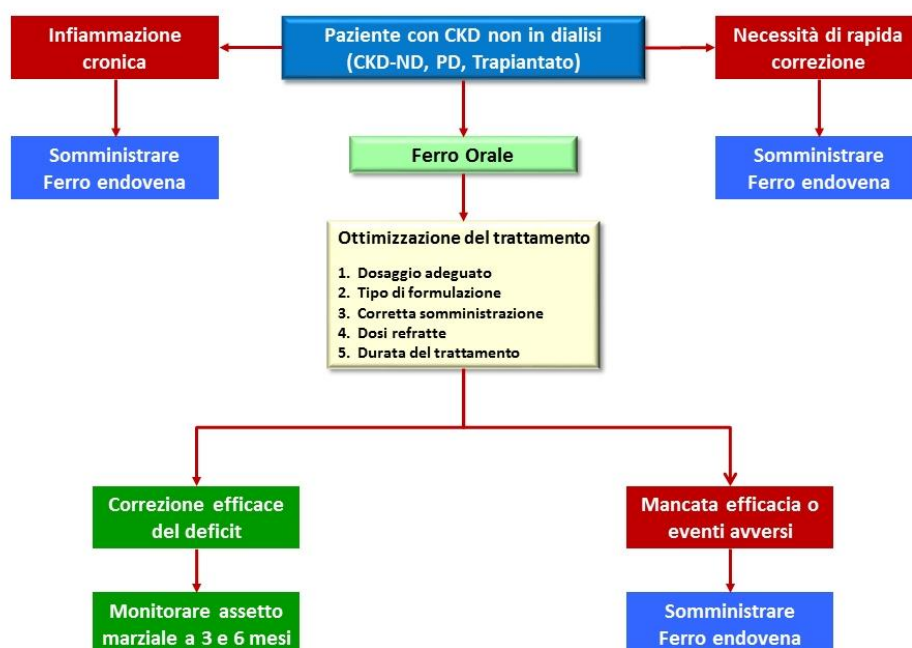
- La durata totale è di circa 3-6 mesi (1-2 mesi per correggere Hb, 2-4 mesi per ripristinare i depositi)

## In caso di intolleranza

- L'intolleranza gastrointestinale è presente nel 13-46% ed è dose-dipendente (ref. n. 1, 2)
- Ridurre la dose giornaliera (eventualmente associando vit. C)
- Somministrare il ferro ai pasti raddoppiando la dose
- Prescrivere il ferro per via endovenosa

**Tabella 1.** Ottimizzazione della terapia orale con supplementi di ferro

Un algoritmo di trattamento della carenza marziale nel paziente con CKD non in dialisi è riportato nella Figura 1.



**Figura 1.** Algoritmo di trattamento della terapia marziale nel paziente con CKD non in dialisi

Una scarsa *compliance* del paziente per intolleranza gastrointestinale, la mancata correzione del deficit, uno stato infiammatorio generalizzato che lascia prevedere una mancata risposta a causa di elevati livelli di epcidina circolante, o la necessità di una più rapida correzione dell'anemia rappresentano i fattori che indicano la somministrazione per via endovenosa. Questa deve necessariamente avvenire in ambito ospedaliero, secondo le norme stabilite dall'Agencia Europea del Farmaco (39), per minimizzare i rischi di reazioni di ipersensibilità ad esso associati (40).

Esistono in commercio diversi preparati a base di ferro per somministrazione endovenosa con caratteristiche chimiche differenti responsabili, a loro volta, della maggiore o minore entità degli eventi avversi (Tabella 2).

	<b>Gluconato</b>	<b>Saccarato</b>	<b>Carbossimaltoso</b>
Massima dose singola	62.5-125 mg	200 mg	1,000 mg a settimana
Dose test	No	Si, 25 mg	No
Max. velocità di infusione	62.5 mg in 20 min	200 mg in 30 min	200 mg in bolo o 1000 mg in 15 min
Tempo per somministrare 1 g	320 min	150 min	15 min
Numero di visite per 1 g	8-16	5	1
Eventi avversi (%)	0.002	0.002	-
Tipologia di complesso	III	II	I
Stabilità del complesso	Bassa	Intermedia	Elevata
Tossicità da ferro libero	Alta	Medio-bassa	Bassa

**Tabella 2.** Preparati a base di ferro per via endovenosa disponibili in Italia

I complessi farmacologici di ferro contengono carboidrati come il saccarosio, il destrano, il carbossimaltoso e il gluconato e sono molto simili strutturalmente alla ferritina, costituita da un core di idrossido di ferro stabilizzato da un rivestimento proteico. Tali complessi non rilasciano ferro ionico ad un pH neutro ma vengono metabolizzati, rendendo disponibile il ferro per i sistemi di trasporto (transferrina) o, a seconda delle necessità fisiologiche, depositato sotto forma di ferritina. I complessi di ferro possono essere suddivisi in categorie in base alla variabilità cinetica (labili o robusti) e le caratteristiche termodinamiche (deboli o forti) (Tabella 2). I complessi di tipo I, come il ferro carbossimaltoso (FCM), sono robusti e forti pertanto rilasciano solo piccole dosi di ferro ionico nel torrente circolatorio (41). Il complesso così formato è studiato per favorire l'uptake del ferro dal sistema reticolo-endoteliale in modo controllato e graduale evitando il rilascio di ferro libero, responsabile di stress ossidativo ed effetti tossici (42). Grazie alla loro stabilità, i complessi di tipo I possono essere somministrati anche ad alte dosi. I complessi di tipo II, come il ferro saccarato, sono semi-robusti, moderatamente forti e meno stabili rispetto al FCM con conseguente maggiore rilascio di ferro libero in circolo. Meno stabili sono i complessi di tipo III e IV, come il ferro gluconato, capaci di rilasciare grandi dosi di ferro libero (41). Il ferro libero è un potente agente ossidante in grado di aumentare la produzione di *reactive oxygen species* (ROS) a loro volta responsabili di perossidazione lipidica che contribuisce alla disfunzione endoteliale e all'aterogenesi (43 - 45). La velocità di rilascio di ferro libero, valutabile mediante la velocità di saturazione della transferrina, varia a seconda delle formulazioni utilizzate, per cui lo stress ossidativo indotto dalla somministrazione endovenosa di ferro è più elevata per il gluconato, intermedia per il saccarato e molto ridotta per il carbossimaltoso (Tabella 2).

In numerosi studi è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza dell'uso del FCM nel determinare un miglioramento dell'anemia in diversi *setting* clinici (cardiologico, ginecologico, gastroenterologico,



nefrologico, oncologico) (42, 46). Lo studio più ampio condotto in pazienti con CKD non dialitica è lo studio FIND-CKD che mette a confronto la terapia orale (ferro solfato) con quella marziale endovena con FCM finalizzata al raggiungimento di una ferritina di 100–200 µg/L (bassa ferritina) o di 400–600 µg/L (alta ferritina), per il trattamento in pazienti con anemia sideropenica non trattati con ESA (47). Lo studio ha mostrato che FCM ha ridotto significativamente o ritardato sia il bisogno di ricorrere a terapie alternative per l'anemia ma anche la possibilità che i livelli di Hb scendessero più volte consecutivamente <10 g/dl rispetto al ferro solfato (47). Tali effetti favorevoli erano osservati in presenza di un'incidenza di effetti collaterali totali simile a quelli osservati con ferro solfato (47). Più recentemente, uno studio randomizzato e controllato (REVOKE trial) condotto in pazienti con CKD stadio 3-4 ha evidenziato che il trattamento endovenoso con ferro gluconato determinava una correzione dell'anemia sideropenica simile a quella ottenuta con ferro solfato *per os* ed una simile riduzione della funzione renale nel corso dei 24 mesi dello studio (riduzione del GFR  $-0.11$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> per anno; 95% CI da  $-2.7$  a  $+2.5$ ,  $P = 0.94$ ). Tuttavia, lo studio è stato interrotto prematuramente a causa di un aumento significativo di eventi avversi seri di natura cardiovascolare e infettiva (48). I risultati sugli effetti renali del ferro endovena non sono stati confermati da una recente analisi secondaria del FIND-CKD che ha mostrato simile riduzione a 12 mesi del GFR nei pazienti trattati con FCM ( $+0.7 \pm 0.9$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> nei pazienti randomizzati ad alta ferritina,  $P=0.15$  versus ferro orale, e  $-0.9 \pm 0.9$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> nel gruppo randomizzato a bassa ferritina,  $P=0.99$  versus ferro orale) e con ferro solfato *per os* ( $-0.9 \pm 0.7$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (49). Risultati favorevoli della terapia con FCM sono stati riportati anche in soggetti affetti da anemia sideropenica ed insufficienza cardiaca. Lo studio randomizzato verso placebo FAIR-HF ha dimostrato in 459 pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II o III), che l'utilizzo di FCM per 24 settimane, ripristinando i depositi marziali, determina un miglioramento della sintomatologia e della classe funzionale NYHA (endpoints primari) nonché delle *performance* cognitive e fisiche (6-min walk test) e della qualità di vita (endpoints secondari), in assenza di significativi effetti collaterali (50). Una recente analisi secondaria del trial FAIR-HF ha anche evidenziato un miglioramento nella funzionalità renale ( $3.91 \pm 1.65$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> vs placebo alla fine dello studio,  $P=0.019$ ) associata al trattamento con FCM in pazienti con CHF e disfunzione renale (51).

Un ulteriore aspetto favorevole della terapia con FCM è quello della riduzione dei costi. Uno studio di farmaco-economia ha confrontato il rapporto costo-efficacia di FCM con ferro saccarato e ferro destrano (non disponibile in Italia) includendo costi diretti (farmaco, personale, dispositivi) e indiretti (perdita di produttività e spese di viaggio) per una coorte di 100 pazienti seguiti per un anno (52). Lo studio ha evidenziato un risparmio variabile dal 53% (pazienti ospedalizzati) al 68% (pazienti ambulatoriali) con FCM rispetto al ferro saccarato (52). Tale studio, tuttavia, non considerava i possibili vantaggi nell'uso di FCM in termini di riduzione dell'utilizzo di altra terapia per l'anemia (ESA e trasfusioni) (47) che sono stati suggeriti da due studi recenti (53, 54). Toblli e Di Gennaro hanno recentemente dimostrato che in 30 soggetti affetti da CKD non dialitica, trattati con ESA e non responsivi al trattamento marziale orale, lo *shift* alla via endovenosa con FCM si associa ad un miglioramento dei parametri ematologici e marziali e ad un significativo risparmio grazie ad una riduzione delle dosi di ESA richieste (53). In particolare dopo la somministrazione di 1 grammo di FCM i valori di emoglobina (Hb) mostravano un incremento stabile per un periodo di circa 24 settimane mentre la dose di ESA prescritta diminuiva già dopo solo un mese dall'inizio della terapia con FCM; la dose cumulativa di ESA si riducevano di oltre l'80% (da  $41.839 \pm 3.668$  UI/paziente durante la terapia orale a  $6.879 \pm 4.271$  UI/paziente durante la terapia con FCM) (53). Tale effetto corrispondeva ad un risparmio mensile di circa 970 US\$ per paziente all'anno (53). Un ulteriore recente studio, condotto dal nostro gruppo su un numero limitato di pazienti ( $n=8$ ) con anemia sideropenica e CKD non dialitica intolleranti o non-responsivi alla terapia orale, ha

valutato, a 24 settimane, l'efficacia ed i costi del trattamento con FCM (54). Lo studio ha evidenziato un'efficace correzione della carenza marziale mediante FCM in assenza di effetti collaterali. L'andamento temporale della correzione del deficit marziale, con l'aumento della ferritina che precede quella della TSAT, è compatibile con il meccanismo d'azione del FCM; il ferro contenuto nel composto di FCM viene infatti prontamente trasferito ai depositi e successivamente messo a disposizione per l'eritropoiesi (42). I livelli di ferritina e TSAT sono corretti in un range di normalità già dopo due settimane dalla prima somministrazione di 500 mg di FCM e mantenuti stabili per i successivi mesi. La correzione dell'assetto marziale si associava a valori di Hb stabili, ottenuti in presenza di una riduzione significativa delle dosi di ESA. Questo dato rappresenta un punto saliente dello studio in quanto i costi più elevati di FCM rispetto al ferro gluconato sono ampiamente compensati dalla riduzione del consumo di ESA. E' stato stimato infatti un risparmio economico di circa 789euro/paziente/anno (54). Un aspetto non considerato dai due lavori precedentemente descritti è rappresentato dalla riduzione dei costi indiretti. Infatti, per la sua maggiore stabilità, il FCM consente la somministrazione di dosi maggiori in periodi più brevi (un'infusione di 1000 mg di FCM in 15 minuti) con conseguente riduzione del numero di infusioni richieste, minor tempo sottratto al paziente per il trattamento (minore perdita di giornate lavorative), ridotto numero di volte in cui il paziente deve recarsi in ambiente ospedaliero (minore spese di trasporto), numero minore di punture effettuate (utile per preservare gli accessi vascolari), lavoro ridotto per l'equipe infermieristico. Pertanto, accanto all'ottimo profilo di efficacia e sicurezza del FCM nel migliorare l'anemia ed il deficit marziale nei pazienti con CKD non dialitica è, dunque, possibile affiancare una minore spesa sanitaria globale per la terapia dell'anemia renale (52 - 54).

## Conclusioni

Nei pazienti con CKD non in dialisi, il deficit marziale rappresenta una condizione: frequente (circa il 60 % dei pazienti mostrano valori di TSAT <20% e/o ferritinemia <100 ng/mL); sotto-trattata per il diffuso fenomeno di inerzia terapeutica in più del 70% dei pazienti; con uno scarso approccio all'utilizzo di terapia endovenosa (<3% riceve ferro ev). In tale *setting*, pertanto, l'uso di nuovi preparati a base di ferro più stabili e sicuri, come il FCM, dovrebbe essere implementato per consentire una più completa e rapida correzione del deficit associato a costi sanitari globali inferiori rispetto alle precedenti formulazioni finora utilizzate.

## BIBLIOGRAFIA

1. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444–54
2. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. World Health Organization, Geneva (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (2011). <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en>. Accessed 30th October 2015
3. Andrews N. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986–1995
4. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:394–400
5. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(4):1721–41
6. Nakanishi T, Hasuike Y, Otaki Y et al. Heparin: another culprit for complications in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3092–3100
7. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 1501–1510
8. Post JB, Wilkes BM, Michelis MF. Iron deficiency in patients with chronic kidney disease: potential role for intravenous iron therapy independent of erythropoietin. *Int Urol Nephrol.* 2006; 38: 719–723
9. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016 Feb 27; 387 (10021): 907-16
10. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P et al., for the SIN-TABLECDK Study Group. Prevalence and prognosis of mild anemia in non-dialysis chronic kidney disease: a prospective cohort study in outpatient renal clinics. *Am J Nephrol* 2010; 32: 533–540
11. De Nicola L, Chiodini P, Zoccali C, for the SIN-TABLE CKD Study Group. Prognosis of CKD patients receiving outpatient nephrology care in Italy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2421–2428
12. Levin A, Djurdjev O, Duncan J et al. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of haemoglobin with long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:370–377
13. Astor BC, Coresh J, Heiss G et al. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2006;151: 492–500
14. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K et al. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 560–564
15. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2004
16. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre PE, Campbell P, Cartier P, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2000;58:1325-1335
17. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1803–1810
18. Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M et al. for the REport of COmorbidities in non-Dialysis Renal Disease Population in Italy (RECORD-IT) Study Group: Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:3035–3045
19. Cook JD, Finch CA, Smith NJ. Evaluation of the iron status of a population. *Blood* 1976; 48: 449-55
20. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003; 49:1573-8
21. Ratcliffe LEK, Thomas W, Glen J et al. Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(4):548-558
22. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron store. *N Engl J Med* 1974; 290:1213-6
23. Ford BA, Coyne DW, Eby CS, Scott MG. Variability of ferritin measurements in chronic kidney disease; implications for iron management. *Kidney Int.* 2009;75:104-110
24. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, et al. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60:2406-11
25. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1691-1701
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(4): 279-335
27. Mercantini F. Screening rapido tra microcitosi da carenza marziale e da beta-talassemia eterozigote. *Clin Lab* 1990;14:123-126
28. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48:1066-76
29. Macdougall IC, Cavill I, Hulme B, et al. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *Br Med J* 1992; 304:225-6
30. Brugnara C, Chambers LA, Malynne E, et al. Red blood cell regeneration induced by subcutaneous recombinant erythropoietin: iron deficient erythropoiesis in replete subjects. *Blood* 1993; 81:956-64
31. Macdougall IC. What is the most appropriate strategy to monitor functional iron deficiency in the dialysed patient on rHPO therapy? Merits of percentage hypochromic red cells as a marker of functionally iron deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:847-9

32. Braun J, Lindner K, Schreiber M, et al. Percentage of hypochromic red blood cells as predictor of erythropoietic and iron response after i.v. iron supplementation in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1173-81
33. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1416-23
34. Fishbane S, Dalgano C, Langley LC Jr, et al. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52:217-22
35. Brugnara C, Laufer MR, Friedman AJ, et al. Reticulocyte hemoglobin content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. *Blood* 1994; 83: 3100-1
36. Major A, Mathez-Loic F, Rohling R, et al. The effect of intravenous iron on the reticulocyte response to recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1997; 98: 292-4
37. Buttarello M, Pajola R, Novello E, et al. Diagnosis of Iron Deficiency in Patients Undergoing Hemodialysis. *Am J Clin Pathol* 2010;133:949-954
38. Zumbrennen-Bullough K, Babitt JL. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29: 263–273
39. European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. *European Medicines Agency* 2013EMA/579491/2013:1-3.
40. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014;99:1671-1676
41. Funk F, Ryle P, Canclini C, Neiser S, Geisser P. The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose. *Arzneimittelforschung* 2010;60:345–353
42. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations *Port J Nephrol Hypert* 2009; 23: 11-16
43. Ganguli A, Kohli HS, Khullar M et al. Lipid peroxidation products formation with various intravenous iron preparations in chronic kidney disease. *Ren Fail* 2009; 31: 106–110
44. Bailie GR, Schuler C, Leggett RE et al. Oxidative effect of several intravenous iron complexes in the rat. *Biometals* 2013; 26: 473–478
45. Del Vecchio L, Longhi S, Locatelli F. Safety concerns about intravenous iron therapy in patients with chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*, 2016, vol. 9, no. 2, 260–267
46. Moore RA, Gaskell H, Rose P et al. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC blood disorders* 2011 Sep 24;11:4
47. Macdougall IC, Bock A, Carrera F et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2075-84
48. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney International* (2015) 88, 905–914
49. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, Meier Y, Larroque S, Roger SD; FIND-CKD Study investigators. Renal function in patients with non-dialysis chronic kidney disease receiving intravenous ferric carboxymaltose: an analysis of the randomized FIND-CKD trial. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):24
50. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(25):2436-48
51. Ponikowski P, Filippatos G, Comin Colet J, et al for the FAIR-HF Trial Investigators. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *European Journal of Heart Failure* 2015;17:329–339
52. Fragoulakis V, Kourlaba G, Goumenos D, Konstantoulakis M, Maniadakis N. Economic evaluation of intravenous iron treatments in the management of anemia patients in Greece. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:127-34
53. Toblli J E, Di Gennaro F, Switching Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease from Oral Iron to Intravenous Ferric Carboxymaltose: Effects on Erythropoiesis-Stimulating Agent Requirements, Costs, Hemoglobin and Iron Status. *PLoS ONE* 10(4): e0125528. doi:10.1371/journal.pone.0125528
54. Minutolo R, Liberti ME, Garofalo C et al, Ferro carbossimaltosio nella malattia renale cronica non dialitica: una iniziale esperienza clinica. *G Ital Nefrol* 2015; 32 (5)

#### Corrispondenza a:

Prof. Roberto Minutolo

Cattedra di Nefrologia,

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento

Università della Campania Luigi Vanvitelli

Piazza Miraglia 80138 Napoli

roberto.minutolo@unicampania.it