



# Anemia sideropenica e carenza di ferro: dalla patologia al paziente per la scelta della terapia più opportuna.

Milano, 29 novembre 2019

Dr. Mariateresa Pugliano
Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda





# La sottoscritta, Mariateresa Pugliano, in qualità di Relatore dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.

Mariateresa Pugliano



# POPOLAZIONE A RISCHIO - IL PAZIENTE

- Insufficienza cardiaca
- Insufficienza renale cronica
- Malattie infiammatorie intestinali (IBD)
- Neoplasie
- Malattie autoimmuni (gastrite atrofica celiachia)
- Chirurgia (maggiore)





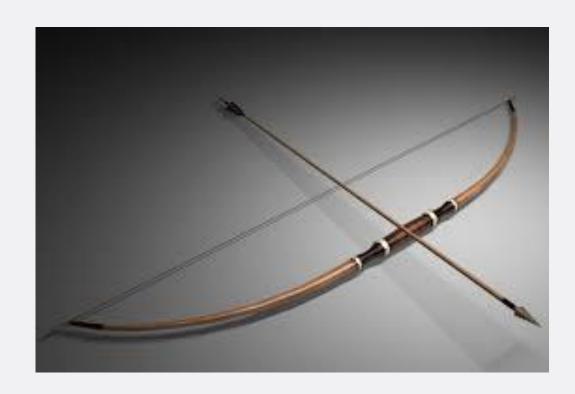
# POPOLAZIONE A RISCHIO - I SOGGETTI SANI

- Neonati
- Bambini < 5 anni</p>
- Donne in età fertile
- Donne nel II-III trimestre di gravidanza
- Donne nel post-partum
- Vegetariani/vegani
- Donatori di sangue (75% delle donne e 50% dei maschi in U.S.)
- Anziani (PPI)

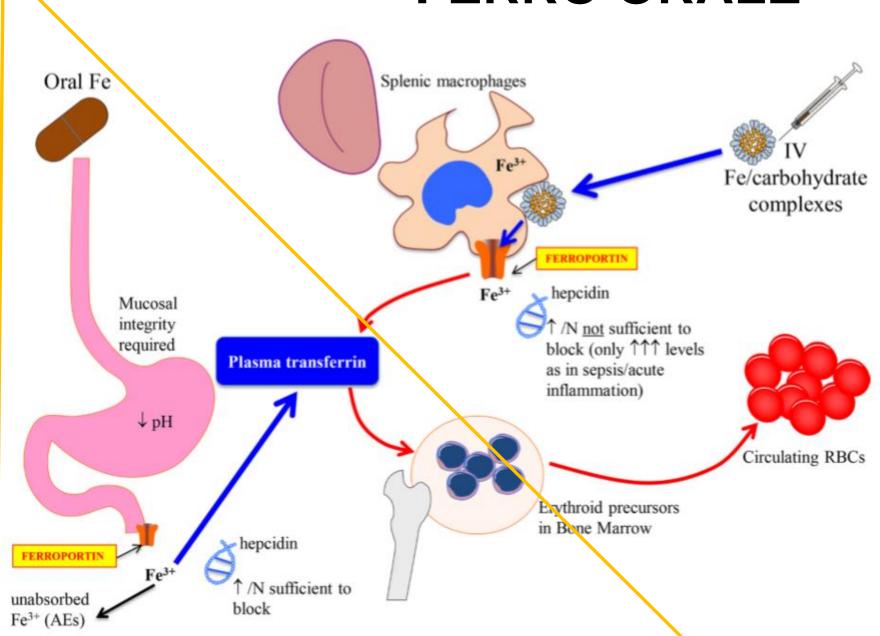




# **ARMI A DISPOSIZIONE**







### **FARMACOCINETICA**





Drug	Content in elementary iron	Recommended dose (elementary iron
Ferrous sulphate (FS)	Can vary by manufacturer in different countries, generally 20–30% of total mg of mineral salt.  Examples: 105 mg in 330 mg FS tablets (Europe); 65 mg in 325 mg FS tablets (US)  15 mg/ml pediatric drops (US) 60 mg/5 ml syrup (US)	100–200 mg/die Classical schemes: 100 mg b.i.d.; 60 mg t.i.d. Maximal absorption when assumed on an empty stomach (see text)
Ferrous glycine sulphate	100 mg in 567 mg tablets	Idem
Ferrous gluconate (FG)	Generally less than FS (10–14% of total mg of mineral salt) 80 mg in 695 effervescent tablets (EU); 27 mg in 240 mg FG tablets (US);	Idem
Ferrous fumarate (FF)	Generally 33% of total mg of mineral salt Examples: 29.5 mg in 90 mg FF tablets; 106 mg in 325 mg FF tablets	Idem

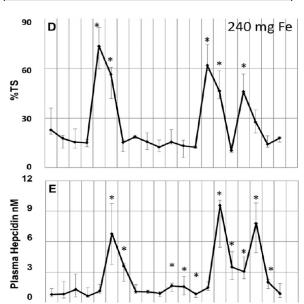
### Regular Article

#### **CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS**

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

### **Key Points**

 Iron supplements at doses of 60 mg Fe as FeSO<sub>4</sub> or higher increase hepcidin for up to 24 hours and are associated with lower iron absorption on the following day.



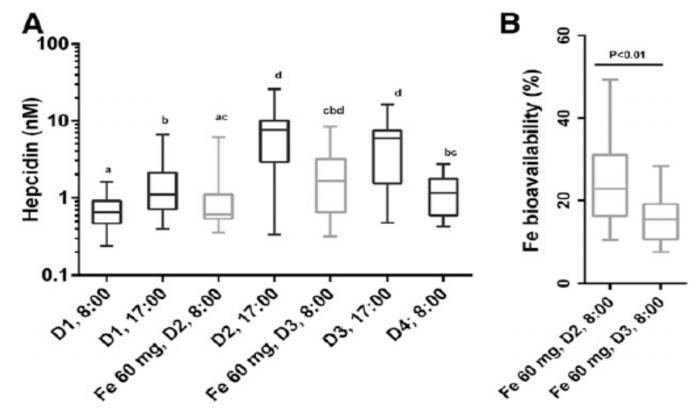


Figure 3. A supplemental iron dose of 60 mg Fe results in an increase in hepcidin after 24 hours and in a decreased iron absorption from the consecutive dose

### 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

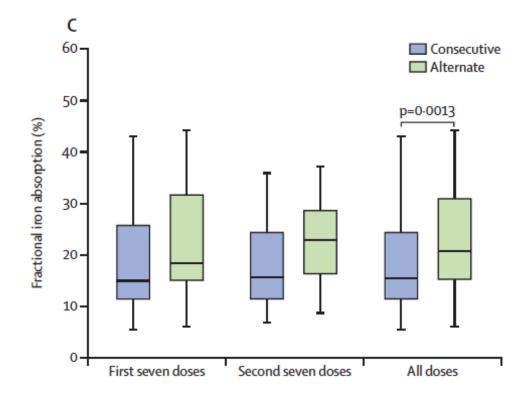


#### Added value of this study

In this study, done in iron-depleted women using multiple iron stable isotope labels and serum hepcidin profiles, we quantitatively assessed iron absorption from different dosing regimens by measuring cumulative isotopic label abundance in red blood cells 14 days after administration. We assessed iron absorption, comparing consecutive-day versus alternate-day dosing over 28 days and single morning doses versus divided daily doses. We show that alternate-day oral supplementation with 60 mg iron results in 34% higher iron absorption than with consecutive-day supplementation. We also show that splitting a single oral dose of 120 mg iron into two daily doses of 60 mg iron does not improve iron absorption.

#### Implications of all the available evidence

By contrast with most current recommendations on iron supplementation, our findings suggest that providing oral iron on alternate days in single morning doses increases iron absorption in young women and is an effective regimen to optimise iron absorption. This regimen not only improves iron absorption but also, because of its simplicity, might increase compliance.







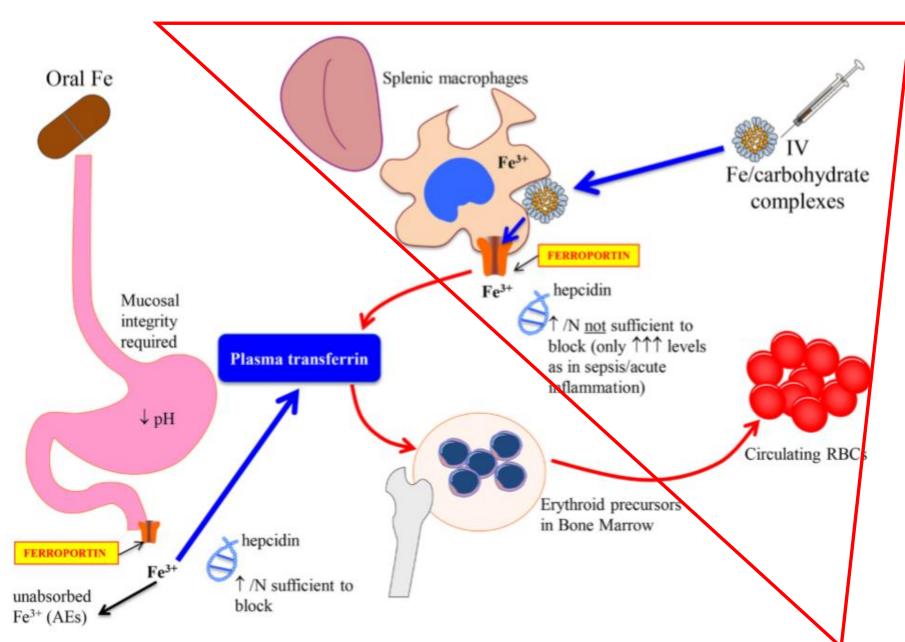
- ❖ Solitamente efficace nel correggere anemia sideropenica lieve (8 g/dL<Hb> 11 g/dL) in assenza di comorbidità
- Poco costoso
- Terapia domiciliare
- ❖ Lunghi tempi di trattamento (almeno 3 mesi per incremento di 2 g/dL Hb e per ripristinare i depositi di ferro). Se recupero Hb in 3 settimane < 1 g/dL → refrattarietà</p>
- ❖ Non sempre assorbito adeguatamente (ritardo nel recupero dell'Hb)
- ❖ Scarsa compliance (solo il 10-20% della dose totale viene assorbito → la quota libera provoca EAs gastrointestinali nel 30-70% dei pazienti)
- ❖ Interferenza con altri farmaci (PPI, anti acidi)
- Effetto negativo sulla flora batterica intestinale commensale a favore delle enterobacteriacee



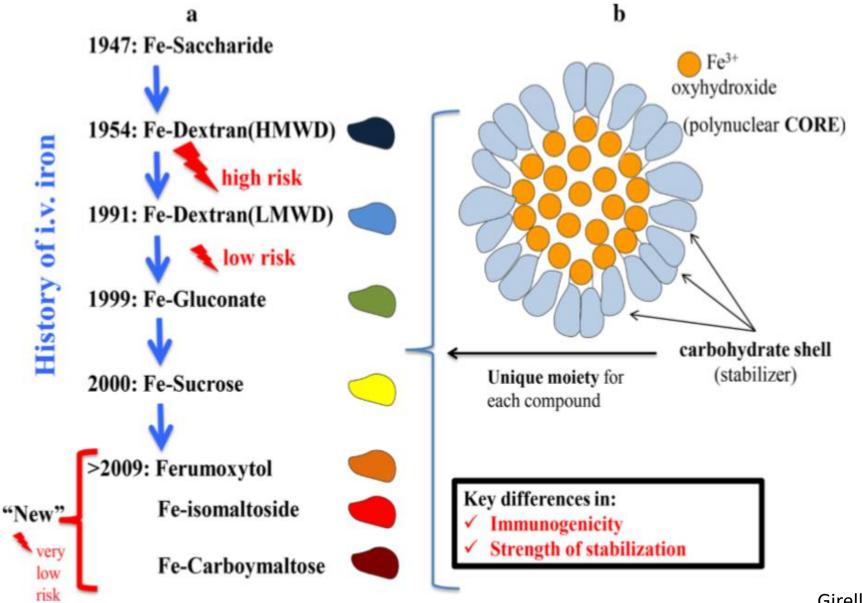
# POPOLAZIONE A RISCHIO - IL PAZIENTE

- Insufficienza cardiaca
- Insufficienza renale cronica
- Malattie infiammatorie intestinali (IBD)
- Neoplasie
- Malattie autoimmuni (gastrite atrofica celiachia)
- Chirurgia (maggiore)





### **FARMACOCINETICA**







Modern iron replaceme	nt therapy: clinical a	and pathophysiologica	linsights		25
Table 3 Currently use	d IV iron preparati	ons			
Drug	Brand name	Stability	Maximum single dose	Total replacement dose in single infusion (1–1.5 g)	Minimun administration time (min)
Fe-gluconate	Ferlixit®	Low	125 mg	No (repeated access needed)	30–60
Fe-sucrose	Venofer®	Low-moderate	200 mg	No (repeated access needed)	30
Fe-carboxymaltose	Ferinject®	High	1000 mg	Yes	15
Fe-isomaltoside	Monofer®	High	20 mg Fe/Kg	Yes	15
Ferumoxytol	Feraheme <sup>®</sup>	High	510 mg	Yes/no	15

D. Girelli et al.

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) <sup>a</sup>	Systolic HF (LVEF <sup>b</sup> $\leq 45\%$ )
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	

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Iron deficiency (even without anemia): serum ferritin < 100 or < 300  $\mu$ g/L, if transferrin saturation  $\leq$  20%





	Oral iron	IV iron
General benefits	Ease of use     Lower costs compared with IV iron	<ul> <li>More efficient and faster than oral iron at increasing iron availability and Hb levels</li> <li>Effective in the presence of inflammation</li> <li>Fewer GI side effects than oral iron</li> <li>Few administrations required to reach target serum ferritin, TSAT and Hb (compared with daily intake of oral iron)</li> <li>IV administration ensures treatment adherence</li> </ul>
General limitations	<ul> <li>Low intestinal absorption of iron (10–20%)</li> <li>Low absorption results in slow and limited efficacy</li> <li>Requires daily intake of up to three equally spaced doses</li> <li>Decreased iron absorption in inflammatory conditions</li> <li>Unfavorable (GI) adverse-event profile</li> <li>Low adherence to treatment</li> <li>Accidental iron overdose with ferrous salts (eg, ferrous sulfate)<sup>a</sup></li> </ul>	<ul> <li>Requires medical expertise for administration and facilities for cardiopulmonary resuscitation</li> <li>Potential fatal hypersensitivity may occur</li> <li>Side effects at injection site may occur</li> <li>More expensive than oral iron</li> <li>Complex stability varies between preparations; less stable complexes release larger amounts of weakly bound iron in the blood and can induce oxidative stress if given in high doses</li> </ul>

### EVENTI AVVERSI – FERRO e.v.

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



Table 2. Severe adverse events reported with IV iron relative to any comparator (placebo, no iron, oral iron)

Severe adverse events	RR (95%)
All iron studies	1.04 (0.93-1.17)
SAE by compound	
Ferric carboxymaltose	0.82 (0.64-1.06)
Ferric gluconate	1.12 (0.96-1.30)
Ferumoxytol	1.04 (0.71-1.53)
Iron dextran(LMW)	1.05 (0.77-1.45)
Iron isomaltose/polymaltose	1.09 (0.43-2.80)
Iron sucrose	1.33 (0.96-1.83)
Infusion reactions	2.47 (1.43-4.28)*
Mortality	1.06 (0.81-1.39)
Infections	1.17 (0.83-1.65)
Gastrointestinal	0.55 (0.51-0.61)*

AEs severi possono presentarsi con tutte le formulazioni ma sono estremamente rare (<1:200,000 dosi)

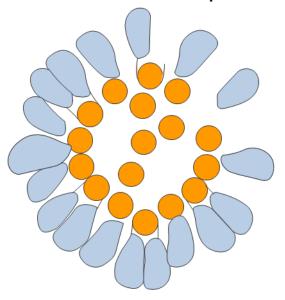
N.B. reazioni trasfusionali maggiori = 1:21,000)!

No fatal reactions or anaphylaxis reported in 103 trials composing 10 390 treated with IV iron. Adapted from Avni et al<sup>26</sup> with permission.

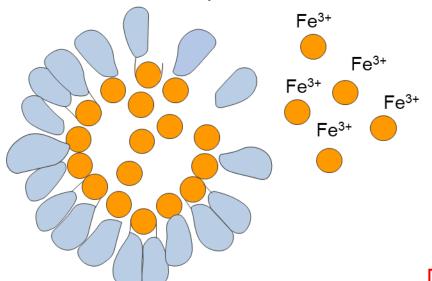
<sup>\*</sup>Significant.

# EVENTI AVVERSI – FERRO e.v. REAZIONI MINORI

### Unstable complex



### Unstable complex



≈1:200

Rilascio di Fe libero nel plasma prima che il composto venga fagocitato dai macrofagi (dose dipendente)

Tossicità acuta: eritema, flushing, ipotensione, nausea, mialgie (lombari o toraciche)

Autolimitante (entro 5 minuti)

Peggiorato dall'utilizzo di antistaminici (difenidramina) → CONTROINDICATI!





# SIDEROCARENZA NELLE SITUAZIONI INFIAMMATORIE

Serum ferritin <100  $\mu$ g L $^{-1}$  or TSAT <20%

If serum ferritin is between 100 and 300  $\mu$ g L<sup>-1</sup>, a TSAT test will be required to confirm iron deficiency

Cappellini MD et al., Am J Hematol 2017

# FISIOPATOLOGIA DELLA CARENZA DI FERRO NELL'INFIAMMAZIONE CRONICA

L'aumento delle citochine infiammatorie e la riduzione della funzionalità renale (CKD e CHF) provocano un aumento dei livelli di epcidina

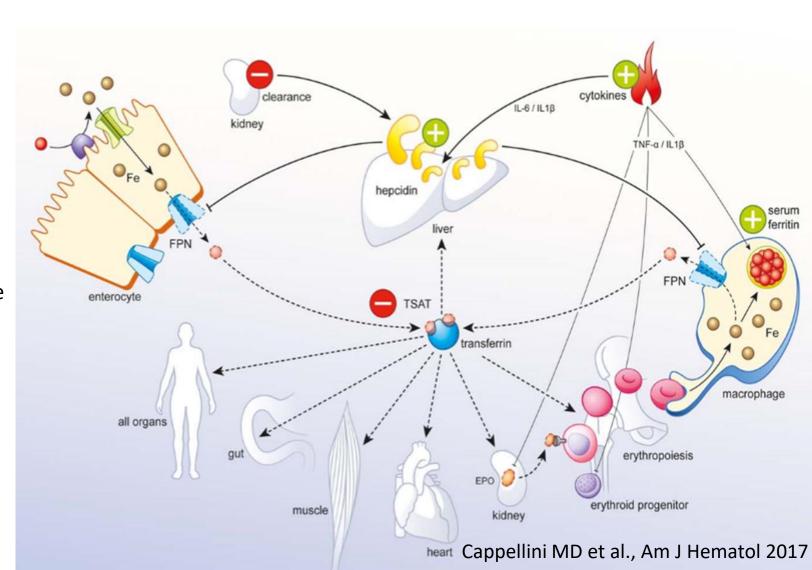
**Epcidina** lega, internalizza e degrada la ferroportina sulla membrana basolaterale delle cellule intestinali e nei macrofagi splenici.

Il ferro resta intrappolato negli enterociti e nei macrofagi (ferro "di riciclo" proveniente dalla degradazione degli eritrociti in senescenza)

Ridotta disponibilità di ferro in circolo → trasferrina resta insatura → ferro non può essere "consegnato" agli organi

La ferritina, regolata dal ferro presente nei macrofagi, aumenta nelle situazioni infiammatorie (proteina di fase acuta) e può mascherare la carenza marziale

Le citochine infiammatorie inibiscono la produzione di eritropoietina nel rene → riduzione dell'eritropoiesi midollare → ulteriore accumulo di ferro nei macrofagi.



# ANEMIA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA

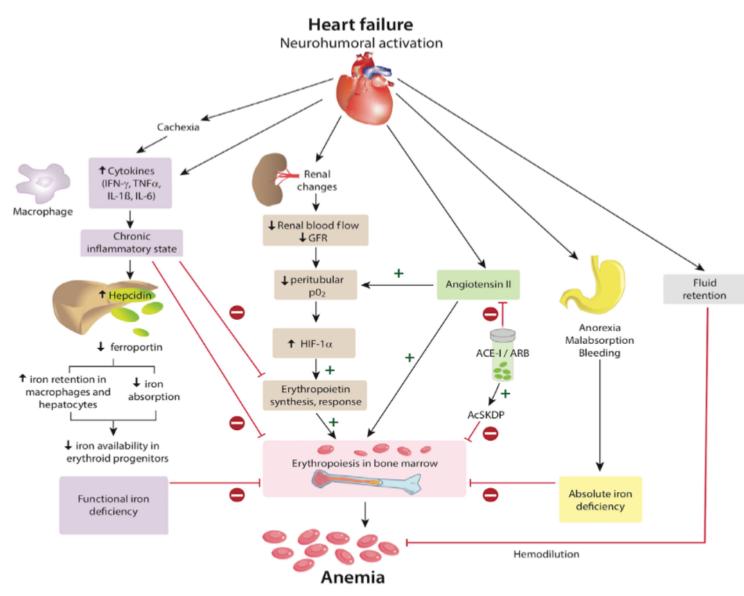
- Elevata prevalenza di anemia:
- Aumenta con il grado di HF
- ≈ 50% nei pz ospedalizzati
- ≈ 30% nei pz stabili
- ≈ 50% dei pz con HF con o senza anemia ha sideremia ridotta
- ❖ Anemia=fattore di rischio indipendente per mortalità e ospedalizzazione
- Anemia + HF + EMOTRASFUSIONI: aumento rischio mortalità ≈ 70%
- ❖ Pazienti anziani, donne, DM, IRC, severa HF, bassa PA, elevato fabbisogno di diuretici

#### Maccanismo complesso:

- Ridotto assorbimento di ferro per edema mucosa intestinale
- Ridotto flusso a. mesenterica
- Ridotta PO<sub>2</sub> stimola eritropoiesi (non coerente con il grado di anemia
- IRC e infiammazione riducono la produzione di EPO



(solo il 5% dei pz hanno ID assoluta, da perdite del tratto GE)







# IDA NELL' NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA

### **ORIGINAL RESEARCH ARTICLE**

# Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients

HF patients who visited our tertiary referral academic hospital on follow-up after HF admission were used in this study. A total of 640 consecutive outpatient HF patients, diagnosed according to the ESC guidelines, were included. Bone marrow iron status was assessed in 42 patients.

BACKGROUND: The most commonly used definition of iron deficiency (ID; ferritin <100 ng/mL or ferritin 100–300 ng/mL and transferrin saturation [TSAT] <20%) has not been validated in patients with heart failure (HF). We aimed to define and validate the biomarker-based

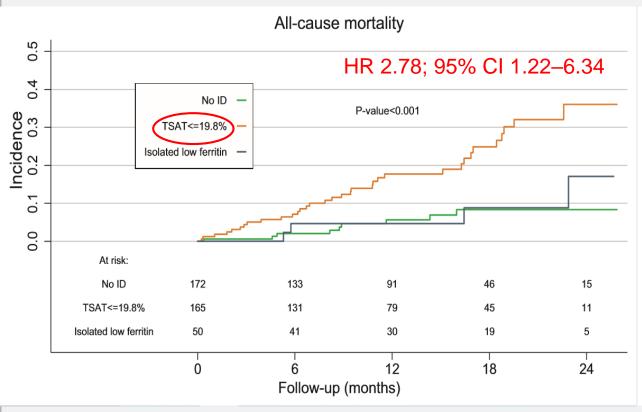
Niels Grote Beverborg, MD IJsbrand T. Klip, MD, PhD Wouter C. Meijers, MD

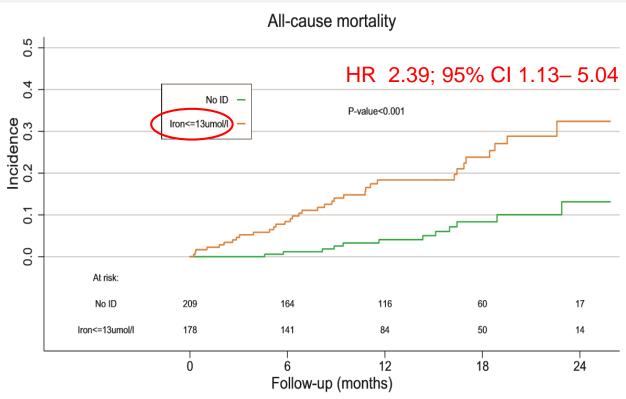
Grote Bevenborg N et al., Circ Heart Fail 2018





# IDA NELL' NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA





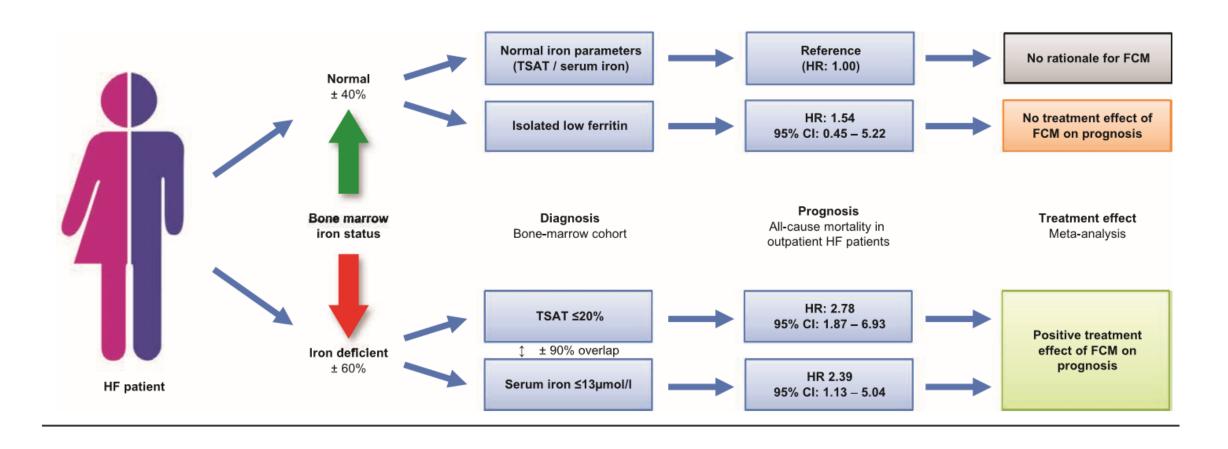
Grote Bevenborg N et al., Circ Heart Fail 2018



# ANEMIA SIDEROPENICA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA

- > nei pazienti con HF, la riduzione di TSAT o ferro sierico (non ferritina) è un fattore di rischio indipendente per mortalità per tutte le cause
- valore prognostico della carenza marziale nella CHF
- > studi di intervento hanno dimostrato che la correzione della sideropenia riduce significativamente ospedalizzazione e mortalità cardiovascolare
- il trattamento dell'anemia sideropenica è un obiettivo terapeutico imprescindibile

# TERAPIA della SIDEROCARENZA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA







# SIDEROCARENZA NELL' IRC

### **DEFINIZIONE**

Pazienti NON dializzati/dialisi peritoneale:

TSAT< 20% e FERRITINA < 100 ng/mL

Pazienti dializzati:

TSAT< 20% e FERRITINA < 300 ng/mL (fino a 800 ng/mL!)



# SIDEROCARENZA NELL' IRC

- Prevalenza 24-85%
- Marker di severità di IRC
- Infiammazione cronica: epcidina (correlazione negativa con eGFR)
- perdite ematiche durante la dialisi
- Sanguinamento GE per gastrite e difetto funzionalità piastrinica
- Ridotto assorbimento di Fe intestinale
- Malnutrizione
- ESAs (FID)





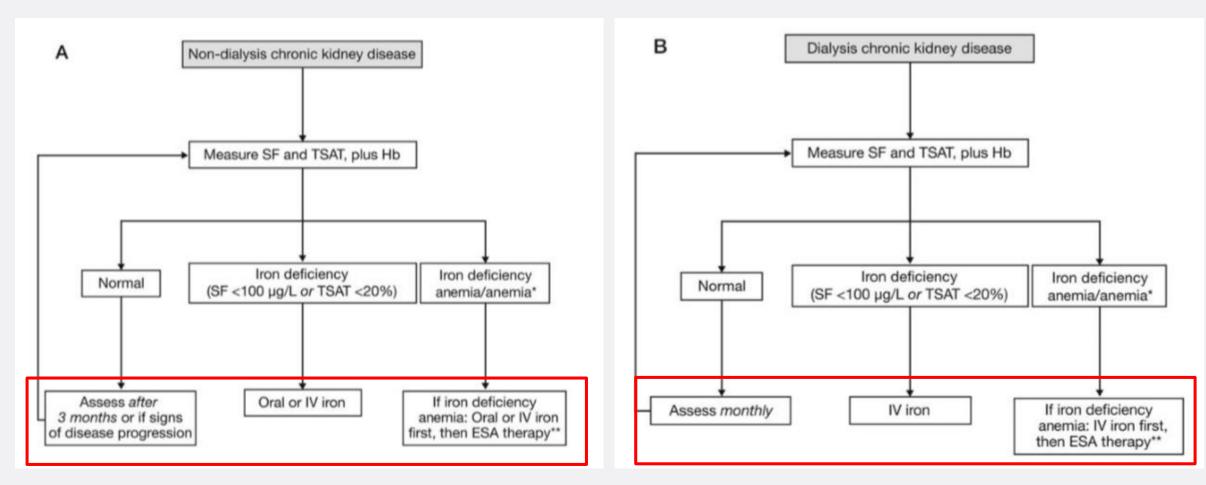
# SIDEROCARENZA NELL' IRC

- Aumenta mortalità (Hb <10,5 g/dL HR 5,27, 95% CI 4,37-6,35)</p>
- Aumenta ospedalizzazione cardiovascolare (HR 2,18, 95%CI 1,76-2,70)
- Aumenta il rischio di IRC end-stage (HR 5,46, 95% CI 3,38-8,82)





# SIDEROCARENZA NELL' IRC - TERAPIA

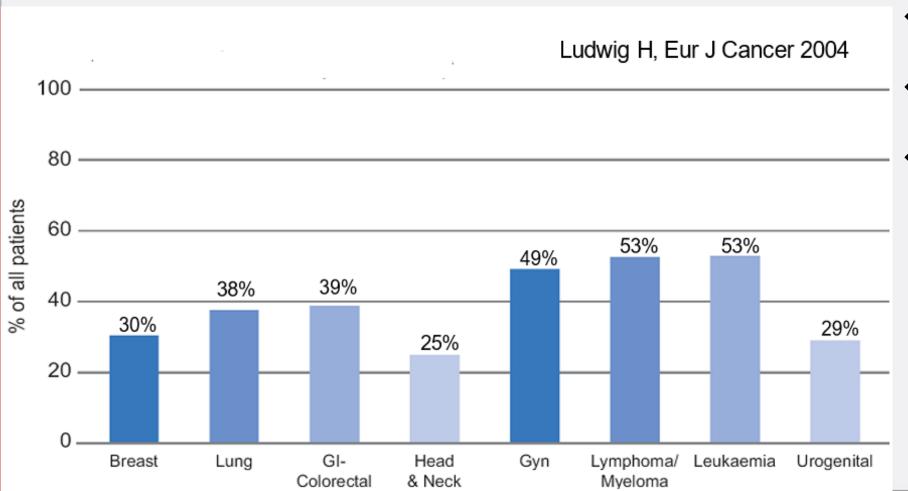


Ferro e.v. superiore a Ferro per os→risposta prolungata, riduzione supporto trasfusionale



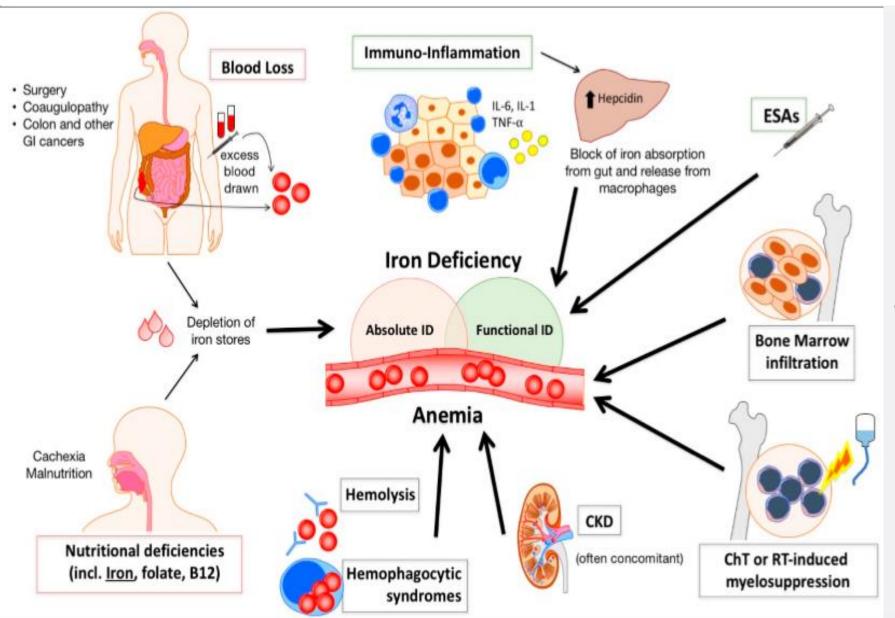


# Cancer-related anemia (CRA)



- Elevata prevalenza
- ❖ Tutte le neoplasie
- ❖ 75% in chi riceve CT o CT/RT (mielosoppressione)



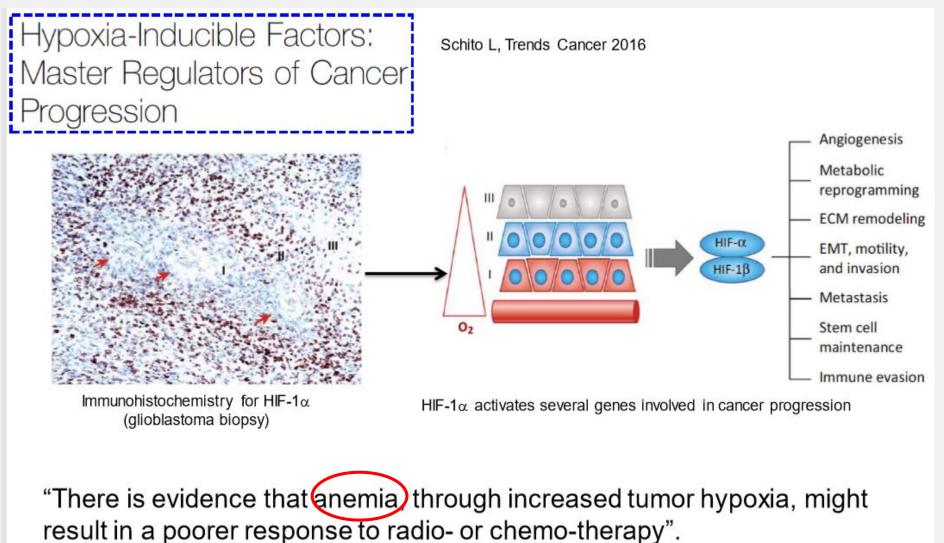


# Cancer-related anemia (CRA)





# Cancer-related anemia (CRA)







# Cancer-related anemia (CRA) - TERAPIA

#### **❖** Emotrasfusioni:

- beneficio immediato
- Hb< 8 g/dL
- considerazioni sui rischi a medio e lungo termine

#### **❖** ESAs:

- approvate
- Target 10-12 g/dL
- Attenzione agli eventi tromboembolici!

#### ❖ Ferro:

- e.v.! (per via orale NON efficace)
- in combinazione con ESAs incrementa Hb, riduce le dosi di ESAs, riduce fabbisogno trasfusionale
- nuove evidenze sull'efficacia del ferro e.v. da solo (soprattutto con ferri di III generazione)
- utilizzato nel contesto della chirurgia oncologica (PBM!)
- incluso nelle linee guida ESMO





# SIDEROCARENZA NELLE IBD

- ❖ Prevalenza: 13 90% (più frequente complicanza extraintestinale)
- Infiammazione cronica: aumento epcidina
- Sanguinamento GE (malattia cronica)
- Ridotto assorbimento di Fe (resezione intestinale)
- Malnutrizione





### SIDEROCARENZA NELLE IBD - TERAPIA



- ❖ Scarsa tolleranza gastro-intestinale (peggioramento dei sintomi dell'IBD!)→scarsa compliance nel 50% dei pazienti
- Il ferro non assorbito (80% della dose assunta) può avere effetto tossico diretto sulla mucosa intestinale (ROS)
- Modificazione della flora batterica commensale a favore di enterobacteriacee



### SIDEROCARENZA NELLE IBD - TERAPIA

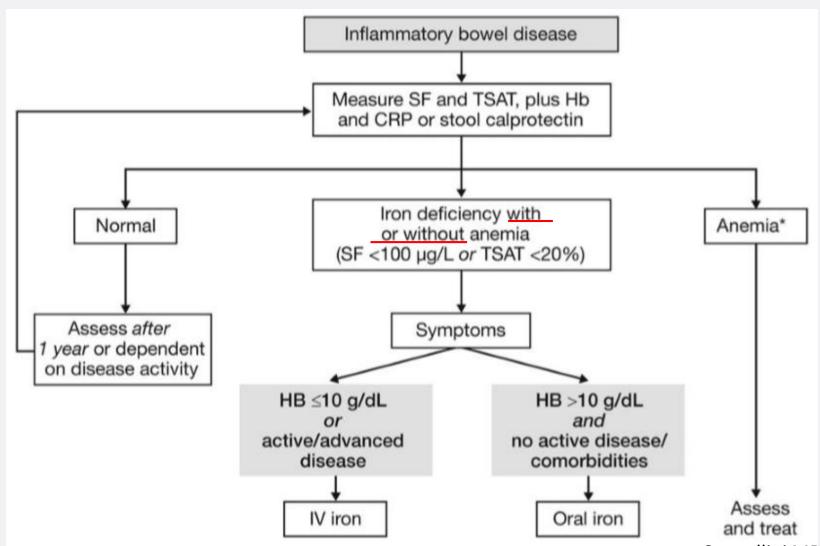
FERRO e.v.

- Ferro di III generazione
- Non necessita di assorbimento
- ❖ Poche somministrazioni ma elevato contenuto di ferro → pochi accessi ospedalieri per ottenere un rapido recupero dell'Hb
- Ottima tolleranza gastro-intestinale





# SIDEROCARENZA NELLE IBD - TERAPIA



Cappellini MD et al., Am J Hematol 2017





- > Donna, 40 anni, modestamente astenica
- > Da circa 1 anno metrorragia di discreta entità
- Non altre comorbidità. Hb basale 14 g/dL
- EE: Hb 10 g/dL, MCV 78 fL, ferro 32, ferritina 12, TSAT 5%
- Ferro solfato 100 mg a dì alterni
- Controllo a 3 settimane: Hb 11.5 g/dL, MCV 85 fL, ferro 52, ferritina 32, TSAT 13%
- Mantenimento: Ferr solfato 100 mg a dì alterni e controllo a 6 settimane





- Controllo a 6 settimane: Hb 9.5 g/dL, MCV 75 fL, ferro 28, ferritina 8, TSAT 7%
- > 555
- Sospeso ferro solfato di sua iniziativa per benessere dopo risalita Hb e perché in realtà ha mal tollerato ferro solfato (epigastralgie e stipsi) CHE FARE?
- Vita attiva e molto impegnata insegnante di aerobica, 3 figli
- Ora astenia che compromette QoL

### Ferinject 1 g in sol. Fisiologica 250 mL

Controllo a 3 settimane: Hb 12.5 g/dL, ferro 120, ferritina 235, TSAT 27% Mantenimento?

Periodiche infusioni di Ferinject fino a risoluzione delle metrorragie vs tentativo con altro ferro per os per prova d tolleranza





- Uomo 72 anni, ricoverato in CARDIO per SCC
- In anamnesi: CAD, IRC III stadio, DMNID, precedente asportazione di polipi del colon.
- EE: Hb 8.8 g/dL, MCV 73 fL, ferro 98, ferritina 280, TSAT 16%

### CHE FARE??

### Ferinject 1 g in sol. Fisiologica 250 mL

- ➤ Al controllo pre- dimissione: Hb 10.5, MCV 80 fL, ferro 168, ferritina 380, TSAT29%
- Agganciato all'ambulatorio anemie del SIMT valutazione ulteriori cause di anemia sideropenica





- Donna, 28 anni, nega astenia. Ha fatto esami perché la mamma la vede pallida
- Anamnesi muta, mestruazioni regolari (EP)
- EE: Hb 8.8 g/dL, MCV 70 fL, ferro 25, ferritina 12, TSAT 8%
- Ferro solfato 100 mg a dì alterni
- Controllo a 2 settimane: Hb 8.0 g/dL, MCV 70 fL, ferro 30, ferritina 10, TSAT 7%
- > 555
- Ferro orale assunto sempre correttamente, solo lievi epigastralgie
  - Ferinject 1 g in sol. Fisiologica 250 mL
- Controllo a 2 settimane con EE di approfondimento





- ➤ EE a 2 settimane: Hb 10.5 g/dL, MCV 76 fL, ferro 132, ferritina 255, TSAT 25%.
- > HP fecale negativo, SOF negativo, ACPG negativi
- Anti transglutaminasi POS
- Agganciata all'ambulatorio anemie del SIMT periodiche infusioni di Ferinject, anche durante la gravidanza





# TAKE HOME MESSAGES

- Screening a tappeto per sideropenia anche in assenza di anemia nella popolazione a rischio
- Decisione terapeutica (OS vs E.V.) partendo dalle caratteristiche del paziente (anamnesi!)
- Il ferro orale in molte patologie (soprattutto croniche infiammatorie) non può essere utilizzato come terapia di 1º linea (ritardo di cura!)
- Evidenze emergenti indicano ferro carbossimaltosio (FCM) come 1º linea di terapia in categorie di pazienti a rischio
- ➤ FCM: poche somministrazioni ma elevato contenuto di ferro → pochi accessi ospedalieri per ottenere un rapido recupero dell'Hb <u>e dei</u> depositi marziali
- > Riduzione di 10 volte degli eventi avversi rispetto all'emotrasfusione





# TERAPIE EMERGENTI

- ❖ ACTIVIN RECEPTOR LIGAND (LUSPATERCEPT)
- ❖ INIBITORI DI HIF (ROXADUSTAT)
- \* ANTAGONISTI EPCIDINA





