

La carenza di ferro nello scompenso cardiaco: razionale clinico, screening diagnostico e timing terapeutico

L'omeostasi del ferro viene mantenuta principalmente attraverso la regolazione dell'assorbimento del ferro. Nell'insufficienza cardiaca cronica, tuttavia, l'omeostasi del ferro diventa disregolata con conseguente carenza di ferro in molti pazienti, con o senza anemia associata. Proponiamo quindi un approccio standardizzato da utilizzare per lo screening e il trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca e carenza di ferro

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**¹, **Vito Sollazzo**¹, **Marco Sperandeo**², **Immacolata Panettieri**³, **Antonio De Luca**¹

► Introduzione

La carenza di ferro è una comorbidità estremamente comune nei pazienti con scompenso cardiaco (SC), che colpisce fino al 50% di tutti i pazienti ambulatoriali. È associata a una ridotta capacità di esercizio e benessere fisico e a una ridotta qualità della vita. Sono stati identificati valori di cutoff per la diagnosi di carenza di ferro nell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta come ferritina sierica, <100 µg/l, o ferritina, da 100 a 300 µg/l, con saturazione della transferrina <20%. È stato dimostrato che i prodotti a base di ferro per via orale hanno poca efficacia nell'insufficienza cardiaca, dove la preferenza è rappresentata dai prodotti a base di ferro per via endovenosa. La maggior parte de-

gli studi clinici è stata eseguita utilizzando carbossimaltoso ferrico con buona efficacia in termini di miglioramenti nella distanza del test del cammino di 6 minuti, consumo di ossigeno di picco, qualità della vita e miglioramenti nella classe funzionale della New York Heart Association. I dati delle meta-analisi suggeriscono anche effetti benefici sui tassi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e sulla riduzione dei tassi di mortalità cardiovascolare. Questo documento mette in evidenza le attuali conoscenze sulla fisiopatologia della carenza di ferro nello scompenso cardiaco, la sua prevalenza e l'impatto clinico e le sue possibili opzioni di trattamento.

► Aspetti di fisiopatologia

Il ferro è un elemento essenziale per tutte le forme di vita umana, soprattutto per la sua capacità di accettare e donare elettroni, passando così dalla sua forma ferrosa (bivalente, Fe²⁺) a quella ferrica (trivalente, Fe³⁺). La carenza di ferro, d'altra parte, colpisce fino a un terzo della popolazione mondiale. Le popolazioni ad alto rischio in-

cludono neonati, bambini piccoli, adolescenti, anziani e donne, queste ultime in particolare durante il ciclo mestruale e la gravidanza. Gli ultimi decenni hanno visto un enorme sforzo di ricerca sulla carenza di ferro nei pazienti con malattie croniche con attivazione infiammatoria sottostante, e questi sforzi hanno finalmente prodotto la comprensione che i pazienti con insufficienza cardiaca, malattie renali croniche, cancro e malattie infiammatorie intestinali sono allo stesso modo ad aumentato rischio di sviluppare carenza di ferro. Pertanto, si è ora compreso che la crescita infantile e la perdita di sangue, nonché l'attività infiammatoria, anche quando solo rilevabile solo come attivazione di citochine o proteina C-reattiva, sono fattori di rischio per la carenza di ferro.

► Considerazioni cliniche e diagnostiche

La carenza di ferro è definita come una "condizione sanitaria in cui la disponibilità di ferro è insufficiente per soddisfare i bisogni dell'organismo e che può essere presente con o senza anemia".

¹ Dipartimento Internistico Multidisciplinare Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo (FG)

² Dipartimento di Scienze Mediche IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" S. Giovanni Rotondo (FG)

³ Dipartimento Internistico - AOU Policlinico "Ospedali Riuniti" Foggia

Nella pratica clinica quotidiana, i semplici test utilizzati per la diagnosi di carenza di ferro comprendono la ferritina sierica, il ferro sierico, la transferrina e la saturazione della transferrina (TSAT). È utile distinguere la carenza di ferro assoluta, in cui esiste un vero deficit delle riserve di ferro, e il deficit funzionale, in cui le riserve di ferro sono normali, ma il trasporto del ferro alle cellule bersaglio è carente. Nel deficit funzionale, l'interpretazione dei livelli di ferritina sierica può essere difficile. In presenza di infiammazione, la ferritina, una proteina della fase acuta, può diventare elevata; pertanto, nei pazienti con SC, in cui è presente un'infiammazione di basso grado, il dosaggio di ferritina potrebbe non essere adatto per identificare la carenza di ferro. I valori di cutoff ai quali è raccomandato il trattamento sostitutivo, secondo le linee guida ESC 2016, sono un valore di ferritina <100 µg/l (carenza di ferro assoluta) oppure è compreso tra 100 e 299 µg/l quando la TSAT è <20% (carenza di ferro funzionale). Il trattamento deve essere preso in considerazione indipendentemente dalla presenza di anemia.

Nello SC possono verificarsi entrambi i tipi di carenza. La disfunzione renale richiede una dieta povera di proteine con un conseguente basso apporto di ferro. Nella disfunzione renale, si osserva frequentemente proteinuria e coinvolge anche le proteine Fe. Le terapie antiaggreganti/anticoagulanti sono potenzialmente responsabili di gastrite o duodenite, aumentando così la perdita di ferro. Il basso flusso sanguigno arterioso o l'accumulo di sangue venoso in condizioni di edema caratterizzano diversi stadi di SC o possono coesistere nella stessa fase. Di conseguenza, il ridotto assorbimento di ferro attraverso la mucosa edematosa enterica è un meccanismo alla base della carenza di ferro nell'insufficienza cardiaca. L'uso crescente di inibitori della pompa protonica compromette il processo di assorbimento del ferro,

che è ottimale a pH più basso nella sua forma ridotta Fe²⁺. Altri farmaci prescritti per l'insufficienza cardiaca possono diminuire l'attività eritropoietica, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o il carvedilolo.

Nello SC è presente uno stato proinfiammatorio cronico, come confermato dagli alti livelli di IL-6, TNF-alfa e INF-gamma riscontrati nei pazienti con SC. L'infiammazione aumenta il rilascio di epcidina, una proteina regolatrice del fegato che promuove la degradazione della ferroportina, una proteina esportatrice di ferro di membrana. Inoltre, una maggiore espressione di citochine proinfiammatorie nell'insufficienza cardiaca è stata correlata con l'inibizione dell'eritropoiesi, attraverso livelli elevati di regolatori negativi delle cellule staminali eritropoietiche.

Insieme, questi meccanismi causano bassi livelli di ferro, indipendentemente dal livello delle riserve di ferro. Nel tempo, la carenza di ferro può causare anemia, una comorbidità comune nei pazienti con SC. Anemia e carenza di ferro condividono cause comuni. L'anemia nell'insufficienza cardiaca è solitamente dovuta a molteplici fattori, tra cui il midollo osseo ipoplastico (soprattutto nelle persone anziane), l'eritropoiesi inadeguata (carenza di vitamine, bassi livelli di eritropoietina e produzione di eritropoietina smussata) o l'aumento della perdita di sangue (emorragia). Un'altra possibilità da prendere in considerazione all'inizio dello SC è la pseudoanemia, che risulta dalla ritenzione di liquidi con un aumento del volume extracellulare.

► Farmacoterapia e principi di trattamento

Dall'inizio del trattamento con carenza di ferro nell'insufficienza cardiaca, i preparati orali di ferro non sono stati l'approccio terapeutico più promettente a causa di considerazioni fisiopatologiche come l'iperattività accertata dei mediatori dell'infiammazione nell'insufficienza

cardiaca. In effetti, è noto che i livelli sierici del fattore di necrosi tumorale (TNF) e dell'interleuchina (IL)-6 sono elevati nei pazienti con SC e sono predittori indipendenti di scarsa sopravvivenza. Inoltre, è stato dimostrato che la stessa parete intestinale mostra uno spessore maggiore nei casi di SC. Pertanto, sono stati condotti studi di intervento precoce con il trattamento con ferro EV utilizzando diverse formulazioni disponibili sul mercato. Attualmente, la via di somministrazione abituale è la via EV e le opzioni di trattamento sono ferro (III) gluconato, ferro (III) idrossido saccarosio, ferro (III) complesso idrossido polimaltosi (carbossilimaltosi ferrico) e ferumoxytol. Lo studio sulla supplementazione di ferro orale a breve termine in pazienti con insufficienza cardiaca sistolica che soffrono di anemia da carenza di ferro (IRON-5 HF) ha valutato l'uso della somministrazione orale di ferro. Sfortunatamente, il processo è stato interrotto in anticipo dopo un prolungato reclutamento e problemi di finanziamento. Inoltre, la supplementazione orale di ferro è stata limitata da effetti collaterali: circa il 40% dei pazienti che hanno ricevuto preparazioni di ferro per via orale ha manifestato effetti avversi, come nausea, flatulenza, dolore addominale, diarrea, costipazione e feci nere.

Lo studio Ferric Iron Saccarose in Heart Failure (FERRIC-HF) ha testato l'ipotesi che la sola replezione di ferro migliorerebbe la tolleranza all'esercizio in pazienti anemici e non anemici con SC e carenza di ferro sintomatici.

Lo studio Ferinject Assessment in pazienti con deficit di ferro e insufficienza cardiaca cronica (FAIR HF) è stato il primo studio multicentrico su larga scala, in doppio cieco, controllato con placebo di carbossilimaltosi ferrico (FCM) in pazienti con SC cronico. Lo studio ha dimostrato che FCM ha migliorato l'endpoint primario della qualità della vita, secondo la classe NYHA. Anche gli endpoint secondari, tra cui la classe

funzionale NYHA alle settimane 4 e 12 e la distanza percorsa a piedi di 6 minuti, hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo.

Ad oggi dunque, prove sufficienti indicano che il trattamento di pazienti cronici con deplezione di ferro con SC e una frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta con FCM è associato a una migliore capacità funzionale e qualità della vita. Sulla base di questa evidenza, le linee guida ESC raccomandano la terapia con FCM per i pazienti sintomatici con SC e una frazione di eiezione ridotta con carenza di ferro (definita da ferritina sierica <100 µg/l, o ferritina tra 100 e 299 µg/l e TSAT < 20%) per migliorare i sintomi e la capacità funzionale. Questa è una raccomandazione di classe IIa con un livello di evidenza A.

Riteniamo utili alcune raccomandazioni finali:

1. Effettuare lo screening almeno una volta all'anno controllando il ferro, la transferrina o il contenuto legante il ferro totale (TIBC) e la ferritina.

2. Se viene identificata la carenza, discutiamo con il paziente la ricostituzione del ferro EV. Il ferro orale può essere sperimentato inizialmente in regime ambulatoriale se vincoli logistici o finanziari impediscono la reintegrazione endovenosa. Tuttavia, come notato nello studio IRONOUT-HF, non è stato dimostrato alcun miglioramento significativo del picco di assorbimento di ossigeno o della capacità di esercizio con la reintegrazione orale. Se viene testato il ferro orale, ricontrolliamo i laboratori di ferro a 3 mesi. Se la carenza di ferro persiste in questo momento o il ferro orale non è tollerato, viene rivisitata la replezione di ferro EV.

3. Lo screening di routine della ferritina deve essere effettuato durante la ricostituzione del ferro in regime ambulatoriale per evitare il sovraccarico di ferro.

4. Ripetiamo il test del ferro 3-6 mesi dopo il completamento del ripristino del ferro. Dati i noti deficit nell'assorbimento del ferro orale nell'insufficienza

cardiaca cronica, non prescriviamo di routine un'integrazione orale di ferro dopo la reintegrazione a meno che il paziente non abbia richiesto più cicli di ferro e questo viene interrotto se non viene identificata una risposta distinta.

5. Se i livelli di ferro si stabilizzano, riprendiamo lo screening annuale per la carenza di ferro.

6. L'identificazione iniziale della carenza di ferro dovrebbe anche richiedere un appropriato screening correlato all'età per altre cause di carenza marziale, inclusa la perdita di sangue occulto attraverso lesioni gastrointestinali.

7. Sebbene riconosciamo che la logistica del coordinamento delle infusioni di ferro in ambito ambulatoriale può essere nella migliore delle ipotesi una sfida, teorizziamo che il trattamento di questo gruppo di pazienti, in particolare quelli con classe NYHA III o IV, possa impedire futuri ricoveri.

► Conclusioni

La carenza di ferro nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta ha ricevuto una crescente attenzione negli ultimi anni. La prevalenza della carenza di ferro raggiunge il 50% tra i pazienti ambulatoriali con SC e la carenza di ferro è un predittore indipendente di ridotta capacità di esercizio, qualità della vita e sopravvivenza. I fattori di rischio includono il sesso femminile, lo stadio più avanzato dell'insufficienza cardiaca, livelli più elevati di NT-proBNP e livelli sierici più elevati di proteina C-reattiva. Valori di cutoff rilevanti sono ferritina <100 µg/l o ferritina da 100 a 300 µg/l quando la TSAT è <20%. È stato dimostrato in modo convincente che l'applicazione di ferro per via endovenosa porta a miglioramenti nella qualità della vita, nel benessere fisico e nella capacità di esercizio. La maggior parte degli studi, in particolare quelli di dimensioni rilevanti, sono stati condotti con carbosomaltosio ferrico e hanno evidenziato un buon profilo di sicurezza generale. I dati

di alcune metanalisi suggeriscono effetti benefici in termini di riduzione dei tassi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e mortalità cardiovascolare. Sembra ragionevole testare tutti i pazienti sintomatici con SC con frazione di eiezione ridotta per la presenza di carenza di ferro. È necessario eseguire anche un esame emocromocitometrico completo. La rivalutazione dello stato del ferro è utile dopo circa 3-6 mesi. Raccomandiamo l'introduzione di un approccio protocollato alla carenza di ferro a livello locale per identificare precocemente questi pazienti e intervenire. Sono comunque necessari ulteriori studi per valutare gli effetti a lungo termine della ricostituzione del ferro e i rischi e i benefici di cicli ripetuti di infusioni di ferro per approfondire la nostra comprensione in quest'area.

BIBLIOGRAFIA

- Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure. Current concepts and emerging therapies. *Circulation* 2018; 138:80-98.
- Anker S.D., Kirwan B.A. et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 125-133.
- Correale M, Paolillo S et al. Comorbidities in chronic heart failure: an update from Italian Society of Cardiology (SIC) working group on heart failure. *Eur J Intern Med* 2020; 71: 23-31.
- Ghafourian K, Shapiro JS et al. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions. *JACC Basic Transl Sci* 2020; 5(3): 300-13.
- Grote Beverborg N, Klip IT et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail* 2018; 11(2): e004519.
- Nikolaou M, Chrysohoou C et al. Management of iron deficiency in chronic heart failure: Practical considerations for clinical use and future directions. *Eur J Intern Med* 2019; 65: 17-25.
- Ponikowski P, Kirwan BA et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 1895-904.
- Ponikowski P, Voors AA et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891-975.
- Rocha BML, Cunha GJL et al. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 782-93.