

## Trattamento con un nuovo preparato organico di ferro delle sideropenie

A causa del consistente numero di effetti collaterali delle terapie marziali per os in pazienti di rilevanza chirurgica ed oncologica, per i quali si impone spesso l'interruzione del trattamento, abbiamo provveduto ad ideare e fare sintetizzare una molecola complessa ove due atomi di ferro sono legati ad una unità di acido ursodesossicolico e somministrati in capsule alla posologia di 150 mg prima dei pasti due volte al giorno. L'intento di tale disegno farmacologico era quello di bypassare il contatto diretto tra ione ferro e mucosa gastrointestinale, promuovendo potenzialmente anche un migliore assorbimento del complesso molecolare. A causa infatti del ricircolo enteroepatico dei sali biliari, è possibile dimostrare sperimentalmente come l'idrolisi del ferro avvenga prevalentemente nei sinusoidi epatici, senza produrre effetti indesiderati, anzi migliorando in molti casi la subiettività della funzione digestiva. Il composto così testato ha dimostrato come, in assenza di perdite ematiche attive, la sideremia migliori costantemente dopo un mese di trattamento. Riteniamo pertanto che i sali biliari chimicamente coniugati con ferro rappresentino un reale ed efficace strumento terapeutico.

### New and original iron complexes in the treatment of low sideremia

#### Summary

The treatment of sideropenic syndromes in oncological and surgical patients by means of iron molecules administered in various chemical compounds frequently induces consistent side effects and, in the long run, treatment interruption. On this basis we decided to create a dedicated drug where two iron atoms are tied to one unit of ursodeoxycholic acid, and administered in capsule form before meals. Enterohepatic absorption by this biliar salt avoids contact between iron atoms and the gut mucosa, thus optimising the bioavailability of the molecule and metal hydrolysis in the liver sinusoids. Clinical improvement of sideremia, and haematological parameters whenever active bleeding is ruled out, is regularly observed after a 150 mg twice daily regime. We therefore believe our chemical iron compound to be very useful in the treatment of sideropenia, especially if previous per os treatments have failed owing to undesired effects.

Palmieri B, Benuzzi G. A new iron complex in the treatment of low sideremia. *Trends Med* 2003; 3(2): 237-241. © 2003 Pharma Project Group srl

**Beniamino Palmieri, Giorgia Benuzzi**  
Dipartimento di Chirurgia Generale  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Key-words:  
**iron**  
**sideremia**  
**sideropenia**  
**biliar salts**  
**ursodeoxycholic molecule**

Ricevuto il 25-10-2002  
Accettato con modifiche il 15-1-2003

✉ **Beniamino Palmieri**  
Professore Associato di Chirurgia Generale  
Dipartimento Misto di Chirurgia Generale e Specialità Chirurgiche  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia  
Via del Pozzo, 71 - 41100 Modena  
Tel Ufficio: 059/4222483 - Fax Dipartimento: 059/4224370  
e-mail: palmieri@unimo.it

#### Introduzione

La carenza di ferro nell'uomo adulto riconosce molteplici cause ed è responsabile di svariati sintomi localizzati al tubo digerente (terzo prossimale) ed a quello nervoso e cardiovascolare<sup>1</sup>. La sideropenia si traduce, a livello ematologico, in anemia ipocromica e microcitica; a livello clinico, in alterazioni metaboliche dovute alla mancanza di importanti enzimi eminici (es. citocromo-ossidasi) e non eminici (es. NADH-deidrogenasi)<sup>2</sup>. I markers diagnostici dell'anemia sideropenica sono, oltre alla iposideremia, la riduzione del volume corpuscolare medio, della ferritina sierica<sup>3</sup> e dei reticulociti. La transferrina invece, specie la quota insatura, si innalza, a significare un potenziale compenso alla captazione di dosi anche minimali di questo elemento. Il fabbisogno quotidiano di ferro nell'uomo adulto è di 1 mg al giorno, ap-

portato in massima parte dallo ione ferroso (ferro bivalente) per assorbimento duodenale, mentre lo ione ferrico, assai più rappresentato nella dieta quotidiana, forma sali insolubili e quindi non apporta sostanziali benefici. La terapia orale è in grado di correggere, in assenza di perdite di sangue, nell'arco di 1-3 mesi le iposideremie da svariate cause<sup>4</sup>.

Viene utilizzato prevalentemente sale ferroso che ha una velocità di assorbimento tripla rispetto al sale ferrico ai dosaggi, in attacco, di 200-300 mg al giorno, cui fa seguito una dose di mantenimento di 80-100 mg. Alcune settimane dopo si ottiene la cosiddetta crisi reticolocitaria, che è comunque espressione di aumentato assorbimento di ferro<sup>5</sup>. Il trattamento marziale a dosi ridotte va proseguito anche una volta che l'emoglobina e l'ematocrito abbiano raggiunto livelli di normalità per alcuni mesi. Naturalmente via via che i depositi marziali vengono reintegrati fino ad un volume massimo di 1 g, è stato calcolato che l'assorbimento di ferro dopo 4-6 mesi di terapia, una volta raggiunta una ferritinemia di 50-60 ng/mL, si riduca notevolmente<sup>6,7</sup>. Il tipo di somministrazione preferenziale del ferro rimane comunque quello orale, in quanto esso ricalca la fisiologia del metabolismo quotidiano<sup>8</sup>, mentre la via parenterale non certamente più vantaggiosa né più rapida, trova indicazione in casi di intolleranza alimentare o incapacità patologica all'assorbimento intestinale<sup>9</sup>. Gli effetti collaterali della terapia orale sono tra le principali cause di drop out ed impongono il trattamento parenterale<sup>10</sup>; tra i sintomi più frequentemente riferiti figurano: pirosi gastrica, stipsi, meteorismo, secondo Solvell dovuti a fenomeni ossidativi flogogeni innescati dal basso pH sulla mucosa gastrica<sup>11</sup>. Né sembra particolarmente vantaggioso frammischiare la somministrazione di ferro ai pasti principali, poiché ciò ne penalizza significativamente l'assorbimento<sup>12</sup>. Il ferro è come il calcio uno dei cationi bivalenti più importanti della fisiologia umana, ed è scarsamente solubile ai valori di pH intestinale. A tale proposito si sono avviati studi che permettessero di individuare vie alternative di assimilazione, tra le quali si è mostrata essere di grande interesse quella che si avvale del legame tra calcio e sali biliari. In particolare si è dimostrato che il legame ad alta affinità per il sale biliare interpone il calcio tra il carbossile terminale (COO<sup>-</sup>) e il gruppo 7-OH o 12-OH dell'anello steroideo. Si è quindi voluto estendere lo studio sull'affinità tra ioni e sali biliari ad altri cationi bivalenti, quali il fer-

ro<sup>13</sup>. Studi sull'equilibrio della dialisi del sodio taurocolato furono fatti a 25°C con una soluzione contenente da 0,5 a 150 mmol/L di taurocolato e 0,018 a 1,8 mmol/L di ferro 59-classificato FeSO<sub>4</sub>, pH da 3,0 a 6,3 e a una densità totale di 0,15 mol/L. Nelle cellule di controllo il ferro fu praticamente uguale nei dializzandi e nei dializzati entro le 5 ore. In netto contrasto, il contenuto in taurocolato dei dializzandi mostrò valori significativamente più alti rispetto a quelli dei dializzati, indicando che il ferro lega il taurocolato, indipendentemente dal pH e dalla concentrazione del ferro. I dati trovati indicano che il ferro lega in particolare sali biliari premicellari, e per questo potrebbe giocare un importante ruolo fisiologico nell'incrementare la solubilità dentro il lume intestinale, di conseguenza anche nell'incrementare l'assorbimento del ferro. La nostra proposta è stata stimolata dal riscontro di un certo numero di pazienti affetti da disturbi collaterali dovuti all'assunzione di comuni preparati marziali del commercio con grave riduzione della compliance terapeutica. L'idea di fornire un substrato marziale in grado di ottenere rilascio di ferro trivalente per idrolisi di sali organici riciccolanti nel circolo enteroepatico, ci è sembrato presupposto molto efficace di terapia. Ciò in primo luogo per la continuità circadiana di questo fenomeno idrolitico e, prevedibilmente, per una minor dispersione fecale del metallo. Sulla scorta di tali riflessioni sperimentali abbiamo ottenuto la sintesi di sali ferrici disuccinilati, allo scopo di raddoppiare la disponibilità stechiometrica di ferro, chimicamente correlato a molecole di acido ursico e chenodesossicolico. I sali di ferro sono stati preparati (I.C.E., Reggio Emilia) su nostra indicazione, aggiungendo ad una sospensione acquosa il contenente acido disuccinil-ursodesossicolico salificato e solubilizzato con sodio bicarbonato, una soluzione acquosa contenente il cloruro del metallo. Si ottiene così precipitazione del sale metallico sull'acido biliare insolubile. L'acido disuccinil-ursodesossicolico presenta tre gruppi carbossilici, ed una volta ottenuta la ionizzazione appaiono tre cariche negative. La stechiometria dei sali metallici di questa molecola dipende dalla valenza del metallo. Nel caso della salificazione con atomi ferrici il rapporto è 1:1. Una volta precipitato il sale del metallo si filtra lavando con acqua, e si essicca in stufa, si macina e si setaccia ottenendo il prodotto in polvere che viene poi incapsulato in gelatina gastro-solubile. Entrambi questi sali somministrati in studi campione a dosaggio di 150 mg due volte al giorno, hanno for-

nito risposte positive in termini di innalzamento della sideremia ed ottima tollerabilità. L'opzione terapeutica finale però è stata accordata al disuccinil ursodesossicolato ferrico (13 mg di  $Fe^{3+}$  in 150 mg di prodotto finale) per la più diffusa utilizzazione farmacologica attuale di quest'ultimo acido biliare.

## Materiale e metodi della ricerca

La ricerca è stata condotta su 40 pazienti, seguiti personalmente dall'Autore che presentavano nel corso di esami routinariamente eseguiti espressioni iposideremiche di varia gravità, accompagnate o meno ad uno stato di anemizzazione e conseguenti variazioni dei markers metabolici del ferro. I pazienti erano di età compresa fra i 25 e gli 86 anni distinti in base al sesso in 14 maschi e 26 femmine.

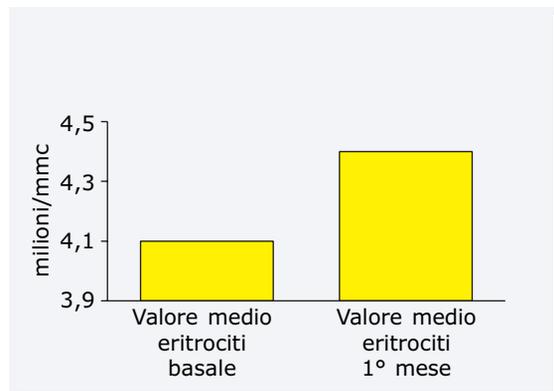
La iposideremia osservata si presentava sullo sfondo delle seguenti patologie: pazienti affetti da patologia oncologica pregressa o in atto (16 casi), colite cronica, metastasi epatiche (2 casi), diverticolite ipertr. prostatica, diabete, esiti di asportazione di ependimoma, ernia inguinale, obesità, statosi ed epatomegalia, herpes zoster in gastroresecatto con ipertrofia prostatica. In questi pazienti erano presenti: astenia, anemia e sideropenia. Dalla casistica sono stati esclusi tutti i pazienti con perdite ematiche evidenti sia clinicamente che all'indagine del sangue occulto, mentre erano confermati coloro che pur in presenza di malattie anche maligne manifestavano scarsa tendenza all'assorbimento di ferro con la normale dieta quotidiana. Tra i criteri di inclusione al trial terapeutico figuravano: il mantenimento del medesimo stile alimentare e di vita, l'abolizione tem-

poranea di qualsiasi farmaco potenzialmente interattivo con la somministrazione del farmaco, mentre venivano mantenuti composti ad attività cardio-vascolare. Il trattamento è consistito nella somministrazione di una capsula da 150 mg di disuccinil-ursodesossicolato ferrico prima dei pasti due volte al dì per trenta giorni utilizzando come controlli l'emocromo completo, la sideremia, la transferrina, la ferritina e in riferimento al carrier biliare anche transaminasi, colesterolo e trigliceridi. All'inizio del programma terapeutico sono stati rilevati elementi anamnesici significativi ai fini dell'assorbimento del ferro, tra cui precedenti intolleranze o effetti collaterali; al termine dei trenta giorni è stato registrato il parere subiettivo dei pazienti, in ordine alla tollerabilità ed efficacia del preparato.

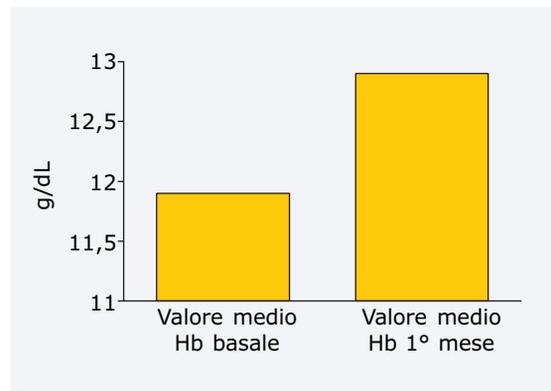
## Risultati

I risultati sono espressi analiticamente nei grafici riportati. Il grafico n°1 riporta la variazione media degli eritrociti dopo 1 mese di trattamento, il grafico n°2 riporta la variazione media dell'emoglobina, il grafico n°3 la variazione media della ferritina e il grafico n°4 riporta la variazione media del valore della sideremia dopo 1 mese di trattamento. Gli eritrociti hanno un valore medio all'inizio del trattamento di 4,1 milioni/mmc e dopo 1 mese di trattamento il valore è di 4,4 milioni/mmc. L'emoglobina ha un valore medio iniziale di 11,9 g/dl che diventa 12,9 g/dl dopo 1 mese di trattamento. La ferritina ha un valore medio iniziale di 30 ng/ml che incrementato dopo un mese assume il valore medio di 280 ng/ml. La sideremia ha un valore medio di 68 mcg/100 ml dopo 1 mese di trattamento

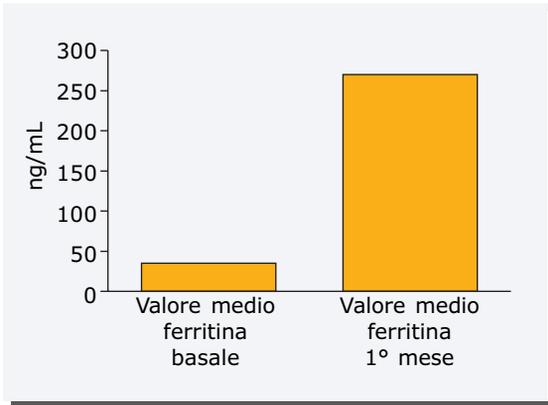
**Figura 1.** Variazione degli eritrociti dopo 1 mese di trattamento.



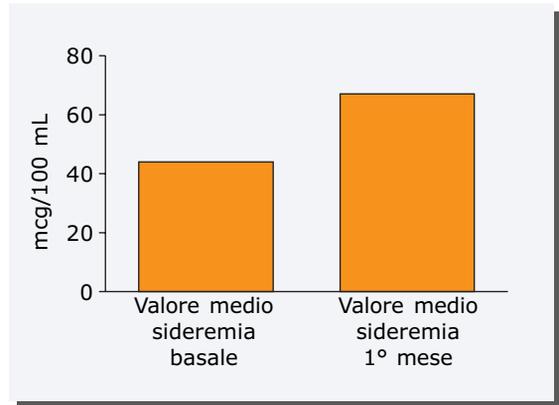
**Figura 2.** Variazione dell'emoglobina dopo 1 mese di trattamento.



**Figura 3.** Variazione della ferritina dopo 1 mese di trattamento.



**Figura 4.** Variazione della sideremia dopo 1 mese di trattamento.



contro un valore medio iniziale di 44 mcg/100 ml (figure 1-4).

### Discussione e conclusioni

L'analisi statistica (tabella 1) espressa dal t Student test mostra la significatività dei dati ottenuti considerando i valori al tempo zero, cioè prima di iniziare la cura, e dopo 1 mese di trattamento col farmaco (indicato in tabella come t=1). Si può affermare con certezza quasi assoluta (confidenza di molto superiore al 99,9%) che il farmaco ha avuto effetto su tutti i parametri considerati, di cui riportiamo: eritrociti, emoglobina ferritina e sideremia. La casistica da noi studiata mostra concordemente una buona tollerabilità del compo-

sto, che in taluni pazienti assume capacità terapeutiche, meglio evidenziate in coloro in cui precedenti terapie marziali evocavano sintomi infiammatori a carico dell'apparato digerente superiore. Il drop out nel periodo di trenta giorni è stato praticamente inesistente, mentre escludendo coloro che accusavano perdite di sangue di qualsiasi natura, anche infracliniche, il miglioramento della sideremia è stato nella maggioranza dei casi una costante del trattamento. Tra i parametri esaminati in relazione ai diversi gradi di anemia osservati, è stato apprezzato un miglioramento dei valori dell'ematocrito e dell'emoglobina, di entità variabile e potenzialmente incrementabile con il proseguimento del trattamento a 60 e 90 giorni. **TiM**

**Tabella 1.** Analisi statistica dei risultati.

	Variabile	N	Media	Errore standard	Deviazione standard	Intervallo di confidenza al 95%	
						Limite infer.	Limite super.
Eritrociti	Eritrociti (t=0)	40	4,10	0,1044969	0,6608964	3,89	4,31
	Eritrociti (t=1)	40	4,38	0,0978674	0,6189678	4,18	4,57
	P=0,0000						
Emoglobina	Emoglobina (t=0)	40	11,8	0,3927893	2,484218	10,96	12,55
	Emoglobina (t=1)	40	12,8	0,2653611	1,678291	12,29	13,37
	P=0,0002						
Ferritina	Ferritina (t=0)	40	30	1,1336840	7,170048	18,55	39,45
	Ferritina (t=1)	40	280	17,86276313	112,974033	189,5	550,5
	P=0,0000						
Sideremia	Sideremia (t=0)	40	45	11,46425	72,50628	21,97	68,35
	Sideremia (t=1)	40	76	9,404356	59,47837	57,35	95,39
	P<0,00001						

## Bibliografia

1. **Papa G, Raionone M, Mandelli F.** Terapia delle anemie da carenza di ferro. *Agg Med* 1984; 5:317.
2. **Montemurro V.** L'anemia sideropenica: attualità clinico-terapeutiche. *Riv It Bio Med* 1999; 19:60-70.
3. **Mackintosh W, Jacobs P.** Response in serum ferritin and haemoglobin to iron therapy in blood donors. *Am J Haematol* 1988; 27(1):17-19.
4. **Macdougall IC.** Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. *Kidney Int* 1999; 55 (Suppl 69):61-66.
5. **Bettini R, Tonolini M, Macchi M, et al.** Sindromi mielodisplastiche. Studio su 65 pazienti in relazione alla classificazione FAB e a vari sistemi di valutazione prognostica a punteggio. *Riv It Bio Med* 1999; 19:71-78.
6. **Giacca S.** Sindromi cliniche da alterazioni del ricambio marziale. In: *Malattie del ricambio*, Milano, CEA 1965.
7. **Ciatti S, Marcucci G.** La ferritina nella teoria e nella pratica. Firenze Ed Med Sci Uncini Pierucci 1980.
8. **Hallberg L, Ryttinger L, Solvell L.** Side effects of iron therapy. A double blind study of different iron compounds in tablet form. *Acta Med Scand* 1966, 459 (Suppl):3-10.
9. **Galloway R, Mc Guire J.** Determinants of compliance with iron supplementation: supplies, side effects or psychology? *Soc Sci Med* 1994; 39:381-390.
10. **Capsaris D, Del Carlo P, Brancolini F, et al.** Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron deficiency anemia in pregnancy and in the immediate post-partum: comparison with other liquid or solid formulation containing Fe bivalent or trivalent iron. *Min Gin* 1996; 40:511-518.
11. **Solvell R.** Oral iron therapy-side effects. In: Hallberg L et al editors. *Iron deficiency: pathogenesis, clinical aspects, therapy*. New York, Academy Press Inc 1973: 573.
12. **Beard JL.** Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(Suppl 5):12885-12945.
13. **Sanyal AJ, Hirsch JI, Moore EW.** Premicellar taurocholate avidly binds ferrous (Fe<sup>++</sup>) iron: a potential physiologic role for bile salts in iron absorption. *J Lab Clin Med* 1990; 116:76-86.

Egregio Direttore,

in riferimento al nostro articolo "Trattamento del carcinoma mammario. Focus on anastrozole" apparso su Trends in Medicine di Gennaio 2003, Vol 3 N° 1, la tabella 2 di pagina 11 presenta dei dati non corretti e va invece letta come segue.

Scusandoci per l'involontario errore, invio i più cordiali saluti.

*Dr.ssa Donata Casadei Giunchi*

**Tabella 2.** Dati di efficacia degli studi 0030, 0027 e della analisi combinata: anastrozolo vs tamoxifene in prima linea.

Parametro	Studio 0027 <sup>13</sup>		Studio 0030 <sup>12</sup>		Analisi combinata <sup>14</sup>	
	ANA	TAM	ANA	TAM	ANA	TAM
TTP mediano (mesi)	8,2	8,3	11,1	5,6	8,5	7,1
Progressione %	69,4	69,2	67,8	75,3	61,8	64,5
RO (CR+PR) %	32,9	32,6	21,1	17,0	29,0	27,1
Beneficio clinico % (CR+PR+SD ≥24 sett)	56,2	55,5	59,1	45,6	57,0	52,0
Durata mediana della risposta (mesi)	16,4	17,0	16,1	17,9	16,4	17,2
Durata mediana del beneficio (mesi)	15,2	14,7	16,5	14,5	15,9	14,6

*N. B.: per la sopravvivenza i dati non sono maturi.*

# **SCHEDA TECNICA ROCHE-PAG 1**

## **SCHEDA TECNICA ROCHE-PAG 2**