



Integrazione orale di ferro

nuove formulazioni, vecchie domande

**Come orientarsi
tra sali ferrosi,
complessi ferrici di
nuova generazione
e nuove evidenze su
dosaggio e frequenza,
per un counselling
più consapevole in
farmacia**

La carenza di ferro, con o senza anemia, è la carenza nutrizionale più diffusa a livello mondiale e resta tra le principali cause del carico globale di malattia: nel 2021 l'anemia è stata la terza causa di anni vissuti con disabilità, con una prevalenza globale del 24,3% e quasi 1,92 miliardi di casi. La terapia di prima linea per l'anemia da carenza di ferro (IDA) e per la carenza di ferro non anemica (ID) resta l'integrazione orale, ma negli ultimi anni il mercato si è arricchito di nuove formulazioni – dal maltolo ferrico al ferro sucrosomiale®, fino al ferro bisglicinato – che pongono al farmacista domande concrete su efficacia comparativa, tollerabilità e schema di assunzione più corretto.

Perché l'assorbimento del ferro è così limitato

Si stima che solo il 14-18% del ferro ingerito venga assorbito con una dieta mista, e il 5-12% con una dieta vegetariana. Il ferro ferrico (Fe^{3+}), poco solubile a pH fisiologico, deve essere ridotto a ferro ferroso (Fe^{2+}) prima di poter essere assimilato dagli enterociti tramite il trasportatore DMT1; l'ascorbato (vitamina C) favorisce questa riduzione, mentre fitati, polifenoli, fibre, tannini e alcuni farmaci (calcio, antiacidi, inibitori di pompa protonica) formano con il ferro complessi insolubili che ne riducono l'assorbimento. Per questo gli integratori di ferro si assorbono meglio a stomaco vuoto. A regolare il traffico sistemico del ferro interviene l'epcidina, ormone



Ferro

rabilità: una revisione sistematica e meta-analisi su 43 RCT e 6.831 adulti ha mostrato che il solfato ferroso aumenta significativamente il rischio di effetti collaterali gastrointestinali rispetto al placebo.

Complessi ferrici di nuova generazione

Accanto ai sali ferrosi sono stati sviluppati complessi a base di Fe^{3+} : i complessi polisaccaridici (polimaltoso, polidestrosio), il citrato ferrico (impiegato anche per ridurre l'iperfosfatemia nei pazienti con insufficienza renale cronica in dialisi), il maltolo ferrico e il ferro sucrosomiale®. In generale, i complessi ferrici mostrano una biodisponibilità inferiore e una cinetica di assorbimento più lenta rispetto ai sali ferrosi, ma possono comunque migliorare emoglobina e riserve marziali.

Nello studio BESTIRON, un RCT in doppio cieco su 80 bambini con IDA, il solfato ferroso ha prodotto un aumento di emoglobina maggiore entro 12 settimane rispetto al complesso polisaccaridico ferrico. Il maltolo ferrico è stato valutato in diversi RCT di fase I-III, soprattutto in pazienti con IDA da malattie infiammatorie intestinali (IBD) o insufficienza renale cronica: rispetto al placebo, ha determinato un aumento medio di emoglobina ≥ 2 g/dL entro la 12ª settimana, mantenuto fino alla 64ª. In un RCT di fase IIIa in aperto su pazienti con IBD, il maltolo ferrico non ha però dimostrato non-inferiorità rispetto al ferro endovenoso a 12 settimane, pur con effetti sovrapponibili a lungo termine (52 settimane). La tollerabilità è risultata generalmente buona, con un tasso di interruzione per effetti avversi (10%) sovrapponibile a quello del placebo.

Il ferro sucrosomiale® (pirofosfato ferrico incapsulato in una matrice fosfolipidica e di esteri saccarici)

viene assorbito come nanoparticella intatta per via paracellulare e transcellulare, indipendentemente da DMT1 e anche in presenza di infiammazione. Gli studi disponibili, condotti su popolazioni eterogenee (gravidanza, oncologia, chirurgia bariatrica, celiachia, IBD, insufficienza renale, scompenso cardiaco), suggeriscono un buon effetto sull'aumento di emoglobina, non sempre accompagnato da un adeguato ripristino della ferritina sierica. Sul fronte della tollerabilità, in uno studio prospettico su pazienti con IBD il 96,6% ha completato 12 settimane di terapia, l'80% assumendo tutte le dosi prescritte, con solo il 17% di lievi effetti collaterali gastrointestinali; buoni risultati di tollerabilità sono stati riportati anche in donne con IDA post-partum e in pazienti intolleranti al solfato ferroso.

È importante ricordare che, a oggi, nessuna formulazione di ferro orale - né vecchia né nuova - ha dimostrato non-inferiorità rispetto al ferro endovenoso in termini di efficacia nel correggere IDA e ID; il confronto più informativo resta quello con il solfato ferroso, che rimane il riferimento (gold standard).

Ferro bisglicinato: cosa dice la meta-analisi

Il ferro bisglicinato è un chelato costituito da due molecole di glicina legate a un catione ferroso, proposto come alternativa a maggiore biodisponibilità e minore impatto gastrointestinale rispetto ai sali ferrosi convenzionali. Una revisione sistematica con meta-analisi di RCT (17 studi, 2.191 partecipanti complessivi) ha confrontato il ferro bisglicinato con altri integratori di ferro orale in donne in gravidanza e in bambini.

Nelle 9 RCT su donne in gravidanza (1.383 partecipanti), il ferro bisglicinato ha mostrato, rispetto ai com-

epatico indotto da elevati livelli di ferro o da stati infiammatori, che blocca l'assorbimento intestinale sopprimendo il trasportatore ferroportina: un meccanismo centrale, come vedremo, per capire perché la dose e la frequenza di assunzione contano più di quanto si pensasse.

Sali ferrosi: il gold standard, con un limite noto

Solfato, fumarato e gluconato ferroso restano il trattamento di prima linea raccomandato dalle linee guida della British Society of Gastroenterology per l'IDA negli adulti, grazie a basso costo, ampia disponibilità ed elevata efficacia nel ripristinare emoglobina e riserve marziali. Il loro limite principale è la tolle-

paratori, un incremento di emoglobina significativamente maggiore e un numero significativamente inferiore di effetti avversi gastrointestinali; l'effetto sulla ferritina è risultato positivo ma non statisticamente significativo. Nelle 4 RCT pediatriche (456 bambini), invece, non sono emerse differenze significative né per l'emoglobina né per la ferritina rispetto agli altri integratori. La conclusione degli autori è quindi cauta: il ferro bisglicinato mostra un beneficio nelle donne in gravidanza sia in termini di efficacia sia di tollerabilità, ma servono studi più robusti per confermarne il vantaggio nei bambini e per estendere le conclusioni ad altre popolazioni (uomini, donne non in gravidanza, sportivi), oggi rappresentate da un numero di trial ancora insufficiente per un'analisi aggregata.

Dose e frequenza

Lo schema tradizionale prevede 2-3 somministrazioni al giorno a stomaco vuoto, per una dose complessiva di circa 200 mg di ferro elementare, dei quali solo 10-20 mg vengono realmente assorbiti. Studi più recenti, condotti con isotopi del ferro in donne non anemiche e in donne con IDA, hanno mostrato che una dose di solfato ferroso ≥ 60 mg induce l'epcidina fino a 24 ore, riducendo l'assorbimento frazionale di una dose successiva assunta il giorno dopo; i livelli di epcidina tornano al basale dopo 48 ore. Di conseguenza, la somministrazione frazionata più volte al giorno – e persino la dose giornaliera singola – può risultare meno efficiente della somministrazione a giorni alterni nel massimizzare l'assorbimento complessivo. Uno studio, condotto su donne con anemia sideropenica (IDA), ha confrontato 100 mg di ferro assunti

in giorni consecutivi con 200 mg assunti a giorni alterni. È stato osservato che 200 mg a giorni alterni permettevano un assorbimento totale quasi doppio rispetto a 100 mg somministrati in giorni consecutivi. Questo suggerisce che lasciare un giorno di intervallo può permettere all'epcidina di diminuire e quindi rendere più efficace l'assorbimento della dose successiva. Sulla base di questi dati, le linee guida della British Society of Gastroenterology raccomandano di iniziare con una compressa al giorno di solfato ferroso, fumarato o gluconato, riducendo a una compressa ogni due giorni in caso di scarsa tollerabilità. È bene ricordare che queste evidenze riguardano specificamente i sali ferrosi: resta da chiarire se lo stesso schema sia applicabile ad altre formulazioni (maltolo ferrico, ferro sucrosomiale®, ferro bisglicinato), per le quali i dati sull'induzione dell'epcidina sono ancora limitati o discordanti.

Implicazioni per il farmacista

Nella pratica di banco, la scelta tra le diverse formulazioni di ferro orale richiede un approccio individualizzato più che una gerarchia univoca. Alcuni punti utili per il counselling:

- il solfato ferroso resta il riferimento per efficacia e costo, ma la tollerabilità gastrointestinale limitata è la causa più frequente di scarsa aderenza: va sempre spiegato che l'assunzione a stomaco vuoto ne massimizza l'assorbimento, ma può essere spostata dopo un pasto leggero in caso di disturbi, accettando una minore efficienza di assorbimento;

- in presenza di scarsa tollerabilità al solfato ferroso, prima di passare a formulazioni più costose può essere utile suggerire la riduzione della frequenza (una compressa a giorni alterni), coerentemente con le linee guida più recenti;
- maltolo ferrico e ferro sucrosomiale® rappresentano opzioni interessanti in pazienti intolleranti ai sali ferrosi, ma comportano un costo nettamente superiore e, salvo casi specifici, non hanno dimostrato superiorità di efficacia rispetto ai sali ferrosi convenzionali;
- il ferro bisglicinato può essere una scelta ragionevole in gravidanza, dove le prove disponibili (seppur di bassa certezza) suggeriscono un vantaggio sia sull'emoglobina sia sulla tollerabilità; nei bambini le evidenze attuali non mostrano differenze rispetto agli altri integratori;
- va sempre ricordato che il contenuto di ferro elementare per compressa varia molto tra formulazioni e che il monitoraggio della risposta (emoglobina, ferritina) resta lo strumento principale per valutare l'efficacia del trattamento nel tempo.

Bibliografia

- [1] K. Pantopoulos, «Oral iron supplementation: new formulations, old questions», *Haematologica*, 109(9):2790-2801, 2024.
- [2] J. A. J. Fischer, A. M. Cherian, J. N. Bone, C. D. Karakochuk, «The effects of oral ferrous bisglycinate supplementation on hemoglobin and ferritin concentrations in adults and children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials», *Nutrition Reviews*, 81(8):904-920, 2023.

oscillococcinum®



COMPOSIZIONE

Anas barbariae hepatis
et cordis extractum 200K

FORMA FARMACEUTICA

Granuli

CONTENUTO DELLA CONFEZIONE

30 contenitori monodose da 1 g
6 contenitori monodose da 1 g

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sublinguale: sciogliere
i granuli sotto la lingua

MEDICINALE OMEOPATICO SENZA INDICAZIONI TERAPEUTICHE APPROVATE

AVVERTENZE

Contiene Saccarosio e Lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.
5 g di saccarosio e lattosio corrispondono all'assunzione di 5 contenitori monodose.
Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito. Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Consultare il medico se i sintomi persistono. Medicinale non a carico del Servizio Sanitario Nazionale.
Medicinale omeopatico di classe C senza obbligo di prescrizione medica (SOP).
AIC 051450029 - Granuli 30 contenitori monodose da 1 g AIC 051450017 - Granuli 6 contenitori monodose da 1 g

PREZZO INDICATIVO

Ai sensi della Legge 296/2006 il prezzo è stabilito da ciascun titolare di punto vendita.

Depositato presso l'AIFA il 04/06/2025

Codice deposito aziendale: OSC25ANNSTMF



La tua salute merita il più grande rispetto