



## Effectiveness of oral Sucrosomial Iron pyrophosphate in hemodialysis patients with hyperferritinemia in replacing IV iron therapy - results to 15 months

Maria Luisa Manca, Vincenzo Fanelli\*, Serenella Mura, Renato Solinas, Leopoldo di Lauro  
S.C. di Nefrologia Dialisi P.O. di Alghero ASL 1 Sassari – CD San Camillo, \*S.C Nefrologia Dialisi e Trapianto AOU Sassari

### Background

Patients with Chronic Kidney Disease (CKD) in hemodialysis (HD) have a relative deficiency of erythropoietin production in response to anemia. Therapy with Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) is usually effective, but reduced by inflammation and comorbidity, and leads to a constant increased demand for iron supplementation. In the HD population intravenous iron (IV), as iron gluconate, is usually used, both for practical reasons, and because many studies showed the advantage of the intravenous iron treatment compared to conventional oral iron therapy. However, prolonged administration of iron and inappropriate IV doses generates increased the sequestration of iron into tissue deposits and hyperferritinemia may occurs. Moreover, EMA released in 2013 new on the use of IV iron formulations highlighting their risks, which may be even serious. Oral therapy, mainly with iron sulfate, is often less effective, due to its reduced absorption and frequent gastrointestinal disorders that reduce patient's compliance. The oral Sucrosomial pyrophosphate iron, conveyed within a phospholipid membrane and succesters, is able to increase iron absorption and bioavailability reducing incidence of side effects.

### Objective

The aim of the study was to evaluate the efficacy of oral iron treatment using Sucrosomial iron (Sideral® Forte) in substituting intravenous iron therapy in HD patients receiving ESAs and IV iron and having hemoglobin (Hb) within target range. The study evaluated the effects on ferritin, Hb and ESA optimal dose.

### Patients and Methods

12 CKD patients, having HD three times a week, were enrolled; two deceased due to cancer and cardiovascular event. 10 patients continued the study: 6 had a 15 months (T15) follow-up, while 4 had a 6 months follow-up. All patients were receiving ESAs and intravenous sodium ferric gluconate (31.25 to 125 mg/week) and presented hyperferritinemia ( $1705 \pm 1114$  ng/ml, R 543-3822) and Hb at target ( $12.1 \pm 0.85$  g/dl). They had serum iron in a high-normal range ( $107.5 \pm 37.6$  mcg/dl) and elevated TSAT ( $49 \pm 16.5\%$ ). PCR was normal. At time 0 it was suspended IV iron and introduced Sucrosomial iron (Sideral® Forte, 30 mg/day orally) supplementation. Values of Hb/Ht, ferritin, serum iron, TSAT%, PCR and erythropoietin dose were monitored monthly. All data are expressed as mean  $\pm$  SD. The statistically significance was calculated using paired t-test.

### Results

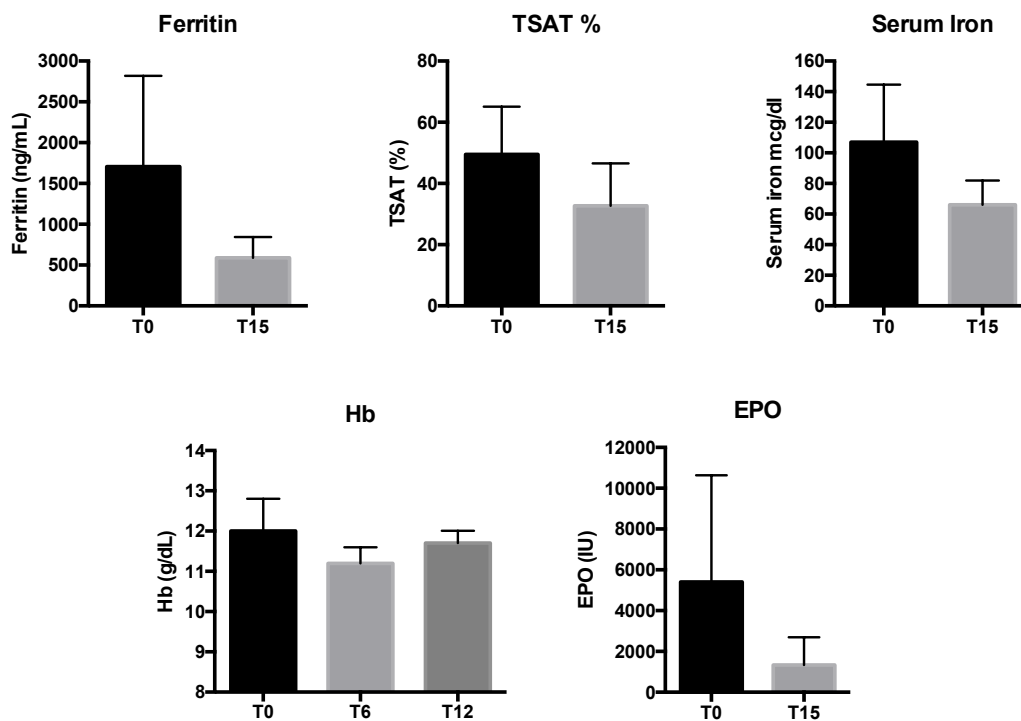
In the 10 patients, who completed the follow-up, the decrease in ferritin levels was di ferritinemia was quick and progressive from the third month onwards ( $587 \pm 254$  ng/ml (T15) vs  $1705 \pm 1114$  ng/ml (T0),  $p < 0.01$ ), with rapid normalization of TSAT ( $32.7 \pm 13.9\%$  (T15) vs  $49.5 \pm 15.6\%$  (T0),  $p < 0.003$ ) and slower reduction in serum iron (significant only at T12 and T15 -  $66.1 \pm 15.8$  mcg/dl (T15) vs  $107.5 \pm 37.6$  mcg/dl (T0),  $p < 0.03$ ), always within the range. The values of Hb/Ht, never off target, had a slight decline only at T6 ( $11.2 \pm 0.4$  g/dl (T6) vs  $12 \pm 0.8$  g/dl (T0), ns) recovering after optimization of ESA dose ( $11.7 \pm 0.3$  at T12, ns). At T15 was sufficient an ESA dose much lower than the one used at baseline ( $5400 \pm 5232$  IU (T0) vs  $1333 \pm 1366$  IU (T15),  $p < 0.01$ ). No variation in PCR values, which remain within normal range, was detected.

### Conclusion

The administration of oral Sucrosomial iron (Sideral® Forte), instead of IV iron gluconate in HD-CKD patients with hyperferritinemia, without inflammation, caused a rapid and significant reduction in serum ferritin,

maintaining Hb, serum iron and TSAT% values within the range. Furthermore, results were obtained with a significant reduction of ESA doses, leading to an average saving of 2953 IU/week ( $p < 0.01$ ). Sideral® Forte showed equal efficacy compared to IV iron without overloading risk, with good tolerance and low side effect rate.

	Baseline values	Final values	P value
<b>ferritin</b>	<b>1705 ± 1114 ng/mL</b>	<b>587.5± 254 ng/mL</b>	<b>&lt;0.01</b>
Hb	12.0±0.8 g/dL	11.7±0.3 g/dL	ns
<b>sideremia</b>	<b>107,5±37,6 mg/dL</b>	<b>66.1±15.8 mg/dL</b>	<b>&lt;0.03</b>
TSAT %	49.5±15.6 %	45.5±10.1 %	<0.003
<b>ESA</b>	<b>5400±5232 IU</b>	<b>1333±1366 IU</b>	<b>&lt;0.01</b>
CRP	normal	normal	ns



## Efficacia del Ferro pirofosfato Sucrosomiale orale in pazienti emodializzati con iperferritinemia, in sostituzione della terapia ev con gluconato ferrico sodico endovena – risultati a 15 mesi

Maria Luisa Manca, Vincenzo Fanelli\*, Serenella Mura, Renato Solinas, Leopoldo di Lauro

S.C. di Nefrologia Dialisi P.O. di Alghero ASL 1 Sassari – CD San Camillo, \*S.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto AOU Sassari

**Introduzione.** I pazienti con Malattia Renale Cronica (MRC) in Emodialisi (HD) hanno un deficit relativo di produzione di Eritropoietina in risposta all'anemia. La terapia con Agenti Stimolanti l'Eritropoiesi (ESA) è in genere efficace, ma attenuata da stato infiammatorio e comorbidità, e porta ad un' aumentata richiesta di ferro in supplementazioni costanti. Nella popolazione in HD il ferro viene usato quasi esclusivamente per via endovenosa (Ferro gluconato), sia per motivi pratici, sia perché molti studi dimostrano il vantaggio del ferro endovena (EV) rispetto alla terapia orale. Tuttavia, la somministrazione prolungata e in dosi inappropriate di ferro EV genera aumento dei depositi tissutali indisponibili e si manifesta con iperferritinemia. Inoltre l'AIFA nella nota del 25/10/2013 evidenzia i rischi, anche gravi, dell'utilizzo del ferro EV. La terapia orale (principalmente con Fe solfato) è spesso meno efficace, per ridotto assorbimento e per i disturbi gastrointestinali che riducono l'aderenza del pz alla cura. Il ferro pirofosfato sucrosomiale, veicolato all'interno di una membrana fosfolipidica, ha invece caratteristiche di maggiore biodisponibilità e assorbimento e ridotta incidenza di effetti collaterali.

**Obiettivi.** Il nostro studio di propone di studiare l'efficacia della terapia orale con Ferro Sucrosomiale per OS (SIDERAL® FORTE) nei pazienti in HD trattati con ESA e ferro EV e con Hb in target, sospendendo il Fe per via endovenosa, valutando gli effetti su ferritinemia, anemia e sulla dose di ESA ottimale.

**Pazienti e Metodi.** Sono stati arruolati 12 pazienti con CKD in HD trisettimanale; due sono deceduti (neoplasia ed evento cardiovascolare). 10 pz hanno proseguito lo studio, 6 con follow-up di 15 mesi (T15), 4 con follow up di 6 mesi. Tutti i pazienti erano in trattamento con ESA e gluconato ferrico sodico ev (31,25-125 mg/settimana), presentavano iperferritinemia (1705±1114 ng/ml, R 543-3822) e Hb in target (12,1±0,85 g/dl). Avevano sideremia ai limiti alti della norma (101±34 mcg/dl) e TSAT elevata (49±16,5%). La PCR era normale. Al tempo 0 è stato sospeso il ferro EV e introdotto il ferro pirofosfato sucrosomiale (SIDERAL® FORTE, 30 mg/die per os). Mensilmente sono stati rilevati i Valori di Hb/Ht, ferritina, sideremia, TSAT%, PCR e le dosi di eritropoietina. Tutti i dati sono espressi come media±SD. La probabilità di differenza tra le medie col T-test di Student per dati appaiati.

**Risultati.** Nei 10 pz che hanno completato il follow up il calo di ferritinemia è stato precoce e progressivo dai tre mesi in poi (587±254 ng/ml (T15) vs 1705±1114 ng/ml (T0), p<0,01), con rapida normalizzazione della TSAT (32,7±13,9% (T15) vs 49,5±15,6% (T0), p<0,003) e più lenta riduzione di sideremia (significativa solo a 12 e 15m - 66,1±15,8 mcg/dl (T15) vs 107,5±37,6 mcg/dl (T0), p<0,03), sempre nei limiti. I valori di Hb/Ht, mai fuori target, hanno avuto una lieve flessione solo a 6m (11,2±0,4 vs 12±0,8, ns) con recupero dopo ottimizzazione della dose di ESA (11,7±0,3 a 12m, ns). A T15 era sufficiente una dose di ESA molto inferiore al basale (5400±5232 UI (T0) vs 1333±1366 UI (T15), p<0,01). Non vi sono state variazioni della PCR risultata sempre normale.

**Conclusioni.** La somministrazione di ferro pirofosfato sucrosomiale per os (SIDERAL® FORTE), in sostituzione del gluconato ferrico sodico ev in pazienti emodializzati cronici con elevati livelli di ferritinemia, in assenza di stato infiammatorio, ha determinato riduzione rapida e significativa della ferritinemia, mantenendo in target i livelli ematici di Hb, sideremia e TSAT%. Inoltre, il risultato è stato ottenuto con una significativa riduzione della dose di ESA, portando ad un risparmio medio di 2953 UI/settimanali (p<0,01). Il SIDERAL® FORTE ha mostrato pari efficacia rispetto al ferro EV senza rischi di sovraccarico, con ottima tolleranza e scarsi effetti collaterali.

	Valori Inziale	Valori Finali	P value
<b>ferritina</b>	<b>1705 ± 1114 ng/mL</b>	<b>587.5± 254 ng/mL</b>	<b>&lt;0,01</b>
Hb	12,0±0,8 g/dL	11,7±0,3 g/dL	ns
sideremia	107,5±37,6 mg/dL	66,1±15,8 mg/dL	<0,03
TSAT %	49,5±15,6 %	45,5±10,1 %	<0,003
ESA	5400±5232 UI	1333±1366 UI	<0,01
PCR	normale	normale	ns

