

Efficacy and Safety of a New Formulation of Ferric Sodium EDTA Associated with Vitamin C, Folic Acid, Copper Gluconate, Zinc Gluconate and Selenomethionine Administration in Patients with Secondary Anaemia

Annalisa Curcio¹, Adriana Romano¹, Marchitto Nicola², Michele Pironti^{1*} and Raimondi Gianfranco³

¹Mercurio Pharma, Naples, Italy

²Department of Internal Medicine, Alfredo Fiorini Hospital, Terracina, (Latina), Italy

³Department of Medical-surgical Sciences and Biotechnologies, "Sapienza" University of Rome, Italy

*Corresponding author: Pironti M, Mercurio Pharma, Corso Umberto I, 23-80138, Naples, Italy, Tel: +39 0815524300; Fax: +39 0814201136; E-mail: michele.pironti@mercurio.it

Received date: September 7, 2018; Accepted date: September 11, 2018; Published date: September 14, 2018

Copyright: © 2018 Curcio A, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Anemia is a global problem since two billion people are affected by blood cells disorders. Anemia may reduce the quality of life of affected patients and may also to get worse the outcome and quality of life of patients with comorbidities as kidney failure, heart failure, arrhythmia, coronary heart disease and so on. In patients with coronary heart disease, anginal episodes may increase in frequency and severity, and patients with kidney failure may have an increased number of re-hospitalizations.

Here we report the effectiveness of the therapy with Ferric Sodium EDTA, in combination with vitamin C, folic acid, copper gluconate, zinc gluconate and selenomethionine (FERACHEL FORTE[®]) that has shown several advantages in daily clinical practice.

Keywords: Anaemia; Ferric sodium EDTA; Cardiovascular risk

Background

Anemia is a global problem since two billion people are affected by blood cells disorders.

According to WHO criteria, anemia is defined as blood hemoglobin (Hb) concentration <13 g/dL or hematocrit (Hct) <39% in adult males or Hb concentration <12 g/dL or Hct <37% in adult females.

Iron-deficiency anemia is the most common type of anemia in young adults in particular in premenopausal women. Iron-deficiency anemia is divided in three different clinical forms from a pathophysiological point of view: increased iron requirement, increased iron loss, reduced iron intake from diet or due to gastrointestinal abnormalities. Furthermore, in daily clinical practice, the most common cause of iron deficiency anemia is clinically related to increased blood loss as metrorrhagia or gastrointestinal bleeding [1].

Iron deficiency anemia can be also linked to a chronic disease as kidney failure, heart failure, coronary heart disease. The anaemia may induce a worsening of clinical conditions that need to be improved [2].

There are two different types of iron supplements: ferric iron supplements (containing Fe³⁺) and ferrous iron supplements (containing Fe²⁺) [3-4].

An important source of ferric iron (Fe³⁺) is Ferric Sodium EDTA which consists in Fe³⁺ chelated with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA).

The iron from ferric sodium EDTA is highly soluble, as it remains bound to EDTA in the acid milieu of the stomach, and becomes released only in the more alkaline medium of the duodenum and of the small intestine, where it is subsequently absorbed in the bloodstream.

Ferric sodium EDTA represents a new iron source in order to treat iron deficiency with interesting features: it is taste-less, it does not interact with foods, it is completely water soluble, and without metallic taste; furthermore, it does not cause teeth and stools staining (especially relevant in case of gastrointestinal diagnostic investigations) and its absorption is complete also in presence of inhibitors of iron absorption as phytates [5].

In last years literature offered many evidences about the advantages of Ferric Sodium EDTA, in particular if it is associated with other components and trace elements as folic acid, vitamin C, copper, zinc and selenium and here we report all clinical improvements obtained with this iron source administered orally (FERACHEL FORTE[®]) in different clinical conditions in which it has been tested.

Secondary Iron-deficiency Anemia

A multicenter and observational registry enrolled patients with different stages of iron-deficiency anaemia. The study evaluated the effects of the oral Ferric sodium EDTA associated with folic acid, vitamin C, copper, zinc and selenium (FERACHEL FORTE[®]) on blood parameters and on clinical outcomes (*unpublished data*).

The study enrolled 111 patients with iron-deficiency anemia: 31 patients with mild iron deficiency anaemia, 62 patients with moderate iron deficiency anaemia and 18 patients with severe iron-deficiency

anemia. All patients were treated with 1 tablet a day of Ferric sodium EDTA for 72 days. The patients were evaluated at three steps: a) time 0 (before the treatment), b) time 1 (after 24 days of treatment) and c) time 2 (after 72 days of treatment) (*unpublished data*).

Blood parameters, clinical symptoms and side effects were recorded in all steps of the study.

A progressive increase of iron in the blood was recorded at time 1 and 2 of the study with a respective increase of 13 mcg/dL and 33 mcg/dL in the ferritin levels; also haemoglobin levels increased of 1,2 (g/dL) Hb at time 1 and 2,2 (g/dL) Hb at time 2 (*unpublished data*).

Nearly 78% of patients at time 2 reported a reduction of clinical symptoms associated with iron deficiency and its related anemia; in particular the treated patients referred a decrease of symptoms as tiredness, fatigue, weakness, and tachycardia.

The 96% of patients did not refer side effects during the treatment with Ferric sodium EDTA in association (FERACHEL FORTE®). The remaining 4% of patients referred specific symptoms as side effects that could be related also to their further chronic pathologies (*unpublished data*).

Cardiovascular Diseases and Iron-deficiency Anemia

Several physicians recently underlined that administration of oral ferric iron (Fe³⁺) is associated with improvements of cardiovascular outcomes and quality of life [6].

Anemia is a common comorbidity of chronic cardiovascular disease as heart failure, chronic coronary artery disease, atrial fibrillation [7-9]. It is a common disorder of the elderly and its prevalence increases with age. This can be related to several causes as the reduced production of HB by bone marrow, the reduced intake of microelements as iron, folic acid and vitamin B12, or intestinal micro-loss for the chronic use of antithrombotic drugs (antiplatelets or anticoagulants).

In a specific study the effect of Ferric Sodium EDTA 60 mg (2 tabs/24 h) associated with folic acid, vitamin C, copper, zinc and selenium (FERACHEL FORTE®) in elderly patients with secondary anemia has been tested vs. intravenous polysaccharide Fe⁺⁺ in patients with chronic cardiovascular diseases associated to iron deficiency anemia [10].

The therapy with Ferric Sodium EDTA, in combination with vitamin C, folic acid, copper gluconate, zinc gluconate and selenomethionine (FERACHEL FORTE®) was noted to have a real superiority in comparison with the intravenous administration of polysaccharide Fe⁺⁺ about arrhythmic risk and quality of life of several patients with chronic cardiovascular disease. The safety of this therapeutic regimen was confirmed also by the percentage of side effects.

Conclusion

In last years the good clinical practice of chronic diseases in adults and in elderly patients underlined an increased number of patients

affected by secondary anemia. However, iron deficiency anemia remains the most common type of secondary anemia in these clinical settings.

A common trouble of oral iron-based food supplements is the significant number of side effects on gastrointestinal functions in addition to the time of treatment of about three months with the first signs of effectiveness after at least 40 day of treatment.

The therapy with a new oral source of iron (i.e., Ferric Sodium EDTA, in combination with vitamin C, folic acid, copper gluconate, zinc gluconate and selenomethionine, FERACHEL FORTE®) revealed a good effectiveness in blood iron increase and a significant safety with a reduced percentage of side effects in several chronic diseases showing efficacy evidence already after 24 days of treatment allowing a cycle therapy of about 72 days compared to standard therapies.

References

1. Polin V, Coriat R, Perkins G, Dhooge M, Abitbol V, et al. (2013) Iron deficiency: from diagnosis to treatment. *Dig Liver Dis* 45: 803-809.
2. Motonishi S, Tanaka K, Ozawa T (2018) Iron deficiency associates with deterioration in several symptoms independently from hemoglobin level among chronic hemodialysis patients. *PLoS One* 13: e0201662.
3. Lichtenstein GR, Onken JE (2018) Improved Hemoglobin Response with Ferric Carboxymaltose in Patients with Gastrointestinal-Related Iron-Deficiency Anemia Versus Oral Iron. *Dig Dis Sci*.
4. Ikuta K, Hanashi H, Hirai K, Ota Y, Matsuyama Y, et al. (2018) Comparison of efficacy and safety between intravenous ferric carboxymaltose and saccharated ferric oxide in Japanese patients with iron-deficiency anemia due to hypermenorrhea: a multi-center, randomized, open-label noninferiority study. *Int J Hematol*.
5. Cignini P, Mangiafico L, Padula F, D'Emidio L, Dugo N, et al. (2015) Supplementation with a dietary multicomponent (Lafergin®) based on Ferric Sodium EDTA (Ferrazone®): results of an observational study. *J Prenat Med* 9: 1-7.
6. Kang CK, Pope M, Lang CC, Kalra PR (2017) Iron deficiency in heart failure: Efficacy and safety of intravenous iron therapy. *Cardiovasc Ther* 35.
7. Zeller T, Waldeyer C, Ojeda F, Schnabel RB, Schäfer S, et al. (2018) Adverse Outcome Prediction of Iron Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biomolecules* 8: 60.
8. Bekfani T, Pellicori P, Morris D, Ebner N, Valentova M, et al. (2018) Iron deficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction and its association with reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life. *Clin Res Cardiol*.
9. Pope M, Kalra PR (2018) Iron Deficiency in Heart Failure: to Treat or Not to Treat? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 20: 65.
10. Marchitto N, Sindona F, Pannozzi A, Petrucci A, Fusco L, et al. (2018) Role of Ferric Sodium EDTA associated with vitamin C, folic acid, copper gluconate, zinc gluconate and selenomethionine administration in patients with secondary anaemia. Effects on hemoglobin value and cardiovascular risk. *Transfusion Medicine* 2018, in press.

Efficacia e sicurezza della nuova formulazione di ferro sodico edta associato a vitamina c, acido folico, zinco gluconato e selenometionina in pazienti con anemia secondari

Annalisa Curcio¹, Adriana Romano¹, Marchitto Nicola², Michele Pironti^{1*} and Raimondi Gianfranco³

¹Mercurio Pharma, Naples, Italy

²Department of Internal Medicine, Alfredo Fiorini Hospital, Terracina, (Latina), Italy

³Department of Medical-surgical Sciences and Biotechnologies, "Sapienza" University of Rome, Italy

*Corresponding author: Pironti M, Mercurio Pharma, Corso Umberto I, 23-80138, Naples, Italy, Tel: +39 0815524300; Fax: +39 0814201136; E-mail: michele.pironti@mercurio.it

Received date: September 7, 2018; Accepted date: September 11, 2018; Published date: September 14, 2018

Copyright: © 2018 Curcio A, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

L'anemia è un problema globale in quanto due miliardi di persone sono affette da patologie ematiche. L'anemia può peggiorare la qualità della vita dei pazienti affetti e può anche compromettere l'outcome e la qualità della vita dei pazienti con comorbidità quali insufficienza renale, insufficienza cardiaca, aritmia, malattia coronarica etc. Nei pazienti con malattia coronarica, gli episodi possono aumentare in frequenza e in gravità, mentre i pazienti con insufficienza renale possono avere un incremento del numero di re-ricoveri.

Di seguito riportiamo l'efficacia della terapia con Ferro Sodico EDTA, in combinazione con vitamina C, acido folico, rame gluconato, zinco gluconato e selenometionina (FERACHEL FORTE®) che ha mostrato diversi vantaggi nella pratica clinica quotidiana.

Keywords: Anaemia; Ferric sodium EDTA; Cardiovascular risk

Background

L'anemia è un problema globale in quanto due miliardi di persone sono affette da patologie ematiche. Secondo i criteri dell'OMS, un individuo adulto di sesso maschile si definisce anemico se i propri livelli di emoglobina (Hb) sono <13 g / dl o ematocrito (Hct) <39%. Il valore limite per la stessa definizione è pari a 12 g/dl per una donna adulta o Hct <37% nelle femmine adulte. L'anemia da carenza di ferro è una delle forme di anemia più diffuse negli adulti, in particolare nelle donne in premenopausa. Dal punto di vista fisiopatologico, l'anemia sideropenica è divisa in tre diverse forme: aumento del fabbisogno di ferro, aumento della perdita di ferro, riduzione dell'apporto di ferro dalla dieta o dovuto ad anomalie gastrointestinali. Inoltre, nella pratica clinica quotidiana, la causa più comune di anemia sideropenica è clinicamente correlata ad un aumento della perdita ematica come metrorragia o sanguinamento gastrointestinale [1].

L'anemia da carenza di ferro può essere anche collegata ad una malattia cronica come l'insufficienza renale, l'insufficienza cardiaca e malattia coronarica. L'anemia può indurre un peggioramento delle condizioni cliniche che necessitano un miglioramento. [2].

Ci sono due diversi tipi di integratori di ferro: integratori a base di ferro in forma trivalente (contenenti Fe³⁺) e integratori di ferro sottoforma di ione ferroso (contenente Fe²⁺) [3-4].

Un'importante fonte di ferro Fe³⁺ è il Ferro Sodico EDTA che è composto da Fe³⁺ + chelato con acido etilendiamminotetraacetico (EDTA).

Il ferro da sodico EDTA è altamente solubile, infatti resta legato all'EDTA nell'ambiente acido dello stomaco e viene rilasciato solo in ambienti più alcalini quali il duodeno e l'intestino tenue, dove successivamente è assorbito nel flusso sanguigno.

Il sodio ferrico EDTA rappresenta una nuova fonte di ferro per il trattamento della carenza di ferro con interessanti novità: è insapore, non interagisce con gli alimenti, è completamente solubile in acqua senza la presenza di sapore metallico; inoltre, non provoca la colorazione di denti e feci (particolarmente rilevante in caso di indagini diagnostiche gastrointestinali) e il suo assorbimento è completo anche in presenza di inibitori di ferro come i fitati [5].

Negli ultimi anni la letteratura ha fornito diverse evidenze sui vantaggi del Ferro Sodico EDTA, in particolare se associato ad altri componenti e oligoelementi come acido folico, vitamina C, rame, zinco e selenio e, qui di seguito, riportiamo tutti i miglioramenti clinici ottenuti con FERACHEL FORTE® somministrato per via orale per le diverse condizioni cliniche per cui è stato testato.

Anemia da carenza di ferro

Uno studio multicentrico ed osservazionale ha arruolato pazienti anemici a diversi stadi di carenza di ferro. Lo studio ha valutato gli effetti del ferro sodico EDTA associato all'acido folico, vitamina C, rame, zinco e selenio (FERACHEL FORTE®) sui parametri ematici e i successivi risultati clinici (dati non pubblicati).

Lo studio ha arruolato 111 pazienti con anemia sideropenica: 31 pazienti con anemia ferro carenziale lieve, 62 pazienti con anemia moderata e 18 pazienti con anemia grave.

Tutti i pazienti sono stati trattati con 1 compressa al giorno di ferro sodico EDTA per 72 giorni. I pazienti sono stati valutati in tre fasi: a) tempo 0 (prima del trattamento), b) tempo 1 (dopo 24 giorni di trattamento) e c) tempo 2 (dopo 72 giorni di trattamento) (dati non pubblicati).

Sono stati registrati i parametri del sangue, la sintomatologia clinica e gli effetti collaterali in tutte le fasi dello studio.

Un progressivo aumento di ferro nel sangue è stato registrato al tempo 1 e 2 dello studio con un rispettivo aumento di 13 mcg/dL e 33 mcg/dL dei livelli di ferritina; anche i livelli di emoglobina sono aumentati di 1,2(g/dL) Hb al tempo 1 e 2,2 (g/dL) Hb al tempo 2 (dati non pubblicati).

Circa il 78% dei pazienti al tempo 2 ha riportato una riduzione dei sintomi associati alla carenza di ferro e all'anemia associata; in particolare i pazienti trattati hanno riportato una diminuzione dei sintomi quali stanchezza, affaticamento, debolezza e tachicardia.

Nel 96% dei pazienti non sono stati rilevati effetti collaterali durante il trattamento con ferro sodico EDTA in associazione (FERACHEL FORTE®). Il rimanente 4% dei pazienti ha riferito sintomi aspecifici che potrebbero essere correlati anche alle loro ulteriori patologie croniche. (dati non pubblicati).

Malattie cardiovascolari e Anemia Sideropenica secondaria

Diversi medici hanno recentemente sottolineato che la somministrazione orale di ferro in forma trivalente è associata a miglioramenti del sistema cardiovascolare e della qualità della vita [6]. L'anemia è una comorbidità comune delle malattie cardiovascolari croniche come l'insufficienza cardiaca, la malattia coronarica cronica e la fibrillazione atriale [7-9]. È un disturbo comune negli anziani e la sua prevalenza aumenta con l'età. Questo dato può essere relazionato a diverse cause come la ridotta produzione di HB da parte del midollo osseo, la ridotta assunzione di microelementi come ferro, acido folico e vitamina B12, o micro perdite intestinali per l'uso cronico di farmaci antitrombotici (antiplatefrenici o anticoagulanti).

In uno specifico studio è stato valutato l'effetto del Ferro Sodico EDTA 60 mg (2 compresse/24 h) associato ad acido folico, vitamina C, rame, zinco e selenio (FERACHEL FORTE®) confrontato al polisaccaride per via endovenosa Fe⁺⁺ in pazienti anziani con malattie cardiovascolari croniche associato ad anemia sideropenica [10]. La terapia con Ferro Sodico EDTA, in combinazione con vitamina C, acido folico, gluconato di rame, gluconato di zinco e selenomethionina (FERACHEL FORTE®) ha mostrato una reale superiorità in confronto alla somministrazione endovenosa di polisaccaride Fe⁺⁺ nel rischio aritmico e sulla qualità della vita dei pazienti. La sicurezza di questo regime terapeutico è stata confermata anche dalla percentuale ottenuta degli effetti collaterali.

Conclusioni

Negli ultimi anni, la buona pratica clinica delle malattie croniche negli adulti e nei pazienti anziani ha rilevato un aumento del numero di pazienti affetti da anemia secondaria. Tuttavia, l'anemia da carenza di ferro resta il tipo più diffuso di anemia secondaria registrata.

Un problema comune degli integratori alimentari a base di ferro orale è il numero significativo di effetti collaterali sulle funzionalità gastrointestinali, in aggiunta al tempo della terapia di circa tre mesi con i primi segni di efficacia dopo almeno 40 giorni dall'inizio del trattamento.

La terapia con una nuova fonte orale di ferro (cioè, ferro sodico EDTA, in combinazione con vitamina C, acido folico, gluconato di rame, gluconato di zinco e selenomethionina, FERACHEL FORTE®) ha rivelato una buona efficacia nell'aumento del ferro plasmatico e una significativa sicurezza, con una ridotta percentuale di effetti collaterali in diverse patologie croniche, mostrando efficacia già dopo 24 giorni di trattamento e consentendo un ciclo terapeutico di circa 72 giorni rispetto alle terapie standard.

Referenze bibliografiche

1. Polin V, Coriat R, Perkins G, Dhooge M, Abitbol V, et al. (2013) Iron deficiency: from diagnosis to treatment. *Dig Liver Dis* 45: 803-809.
2. Motonishi S, Tanaka K, Ozawa T (2018) Iron deficiency associates with deterioration in several symptoms independently from hemoglobin level among chronic hemodialysis patients. *PLoS One* 13: e0201662.
3. Lichtenstein GR, Onken JE (2018) Improved Hemoglobin Response with Ferric Carboxymaltose in Patients with Gastrointestinal-Related Iron-Deficiency Anemia Versus Oral Iron. *Dig Dis Sci*.
4. Ikuta K, Hanashi H, Hirai K, Ota Y, Matsuyama Y, et al. (2018) Comparison of efficacy and safety between intravenous ferric carboxymaltose and saccharated ferric oxide in Japanese patients with iron-deficiency anemia due to hypermenorrhea: a multi-center, randomized, open-label noninferiority study. *Int J Hematol*.
5. Cignini P, Mangiafico L, Padula F, D'Emidio L, Dugo N, et al. (2015) Supplementation with a dietary multicomponent (Lafergin®) based on Ferric Sodium EDTA (Ferrazone®): results of an observational study. *J Prenat Med* 9: 1-7.
6. Kang CK, Pope M, Lang CC, Kalra PR (2017) Iron deficiency in heart failure: Efficacy and safety of intravenous iron therapy. *Cardiovasc Ther* 35.
7. Zeller T, Waldeyer C, Ojeda F, Schnabel RB, Schäfer S, et al. (2018) Adverse Outcome Prediction of Iron Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biomolecules* 8: 60.
8. Bekfani T, Pellicori P, Morris D, Ebner N, Valentova M, et al. (2018) Iron deficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction and its association with reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life. *Clin Res Cardiol*.
9. Pope M, Kalra PR (2018) Iron Deficiency in Heart Failure: to Treat or Not to Treat? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 20: 65.
10. Marchitto N, Sindona F, Pannozzi A, Petrucci A, Fusco L, et al. (2018) Role of Ferric Sodium EDTA associated with vitamin C, folic acid, copper gluconate, zinc gluconate and selenomethionine administration in patients with secondary anaemia. Effects on hemoglobin value and cardiovascular risk. *Transfusion Medicine* 2018, in press.