

ARTICOLI ORIGINALI

Il ferro liposomiale: una nuova proposta per il trattamento dell'anemia nell'insufficienza renale cronica



Bianca Visciano¹, Paola Nazzaro¹, Germano Tarantino², Alessandro Taddei², Antonio Del Rio³, Giusi Rosaria Mozzillo¹, Eleonora Riccio¹, Ivana Capuano¹, Antonio Pisani¹

(1) *Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"*

(2) *Direzione Scientifica, Pharmanutra*

(3) *Dipartimento di biochimica e tecnologie mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II"*

Abstract

La supplementazione di ferro è essenziale per il trattamento dell'anemia nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). Il ferro liposomiale orale, un preparato a base di pirofosfato ferrico veicolato all'interno di una membrana fosfolipidica, presenta rispetto ad altre formulazioni orali elevato assorbimento gastrointestinale e elevata biodisponibilità con minore incidenza di effetti collaterali. Obiettivo del nostro studio è valutare l'efficacia del trattamento con ferro liposomiale, rispetto al ferro endovenoso (ev), nel paziente anemico con IRC non in dialisi, in presenza di un deficit di ferro. Il nostro è uno studio monocentrico, prospettico, randomizzato controllato, di fase IV, il cui arruolamento è iniziato ad ottobre 2011. Pazienti con IRC agli stadi 3, 4 e 5 sono arruolati e randomizzati in rapporto 1:2 rispettivamente a ferro ev o ferro liposomiale per os. L'end point primario è l'aumento dell'emoglobina (Hb) rispetto al valore basale. Gli end point secondari sono la riduzione della dose di eritropoietina di almeno il 25% nei pazienti in trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi e l'aumento della ferritina di 100 ng/mL rispetto al valore basale. Nello studio preliminare sono stati analizzati 21 pazienti: 14 pz nel gruppo ferro liposomiale e 7 nel gruppo ferro ev. L'incremento di Hb rispetto al basale dopo 8 settimane era simile nei due gruppi, ma significativo solo nel gruppo con ferro orale.

Abstract

Iron supplementation is essential for the treatment of anemia in the chronic kidney disease (CKD) population. Liposomal iron is a preparation of ferric pyrophosphate carried within a phospholipidic membrane. Compared to other oral formulations, it is well absorbed from the gut and demonstrates high bioavailability together with a lower incidence of side effects. The aim of our study was to evaluate the effectiveness of treatment with liposomal iron compared to intravenous iron in a CKD population with anemia and iron deficiency. Our study is a single-center, prospective, randomized, fourth-phase study. Enrollment for the study began in October 2011 and CKD 3, 4 and 5 patients were randomized to receive either intravenous iron or liposomal iron in a 1:2 ratio. The primary outcome was set as the increase of hemoglobin from baseline. The secondary outcomes were the reduction of erythropoietin dosage by at least 25% in patients treated with erythropoiesis-stimulating agents and an increase in serum ferritin of 100 ng/ml from baseline values. In the preliminary study, 21 patients were analyzed, 14 of whom were treated with oral liposomal iron and 7 with intravenous iron. The observed increase of hemoglobin at 8 weeks compared to baseline was similar in both groups but was significant in the liposomal group only.

Introduzione

L'anemia è una delle complicanze della malattia renale cronica (MRC) e la sua frequenza aumenta con il progressivo deteriorarsi della funzione renale. Un certo grado di anemia, tuttavia, può instaurarsi precocemente nel corso dello sviluppo della MRC, specialmente in alcune categorie di pazienti, come i diabetici [1].

Il deficit di produzione renale di eritropoietina (Epo), il principale fattore pro-eritropoietico, ne rappresenta la causa preponderante. Tuttavia alterazioni dello stato marziale per carenza assoluta di ferro o ridotta biodisponibilità (infiammazione sistemica), tossicità uremica, comorbidità ed utilizzo di farmaci possono rappresentare ulteriori fattori scatenanti/aggravanti la condizione di anemia nei pazienti con MRC.

La gestione dell'anemia nei pazienti nefropatici ha subito una vera e propria rivoluzione nel corso degli ultimi venti anni, dopo l'introduzione, nel 1989, della terapia con eritropoietina ricombinante umana che ha drasticamente ridotto la necessità di ricorrere a periodiche trasfusioni di sangue [2]. Un corretto approccio alla terapia dell'anemia associata alla MRC è di fondamentale importanza per la prevenzione del rischio cardiovascolare. Lo stato anemico, infatti, esercita la sua azione negativa sulla funzione cardiaca promuovendo lo sviluppo di una ipertrofia compensatoria del ventricolo sinistro che rappresenta un importante fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare [3], [4].

Nei pazienti con MRC, la terapia marziale non solo può correggere la carenza di un fondamentale microelemento catalitico dell'organismo, ma soprattutto rappresenta un indispensabile adiuvante alla terapia con Epo per raggiungere e mantenere i livelli di emoglobina stabili e in target [5]. Dopo la pubblicazione dei risultati dello studio TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) [6] (full text), che ha messo in luce alcuni aspetti critici della terapia con Epo in corso di MRC, la somministrazione integrata di ferro ed Epo è diventata un elemento cardine per l'ottimizzazione della correzione dell'anemia secondaria alla insufficienza renale elevando la supplementazione marziale a ruolo di fondamentale rilievo.

Diversamente dai pazienti emodializzati, nei quali la scelta di una terapia marziale endovenosa è praticamente obbligata, nei pazienti non ancora in dialisi la prescrizione di ferro è di solito orale per motivi di praticità e sicurezza; ma spesso diventa inevitabile la somministrazione endovenosa a causa del malassorbimento intestinale, dell'intolleranza alla somministrazione orale per la comparsa di fastidiosi effetti collaterali (dolori addominali, nausea, costipazione, diarrea, colorazione scura delle feci) [7], dell'assunzione irregolare.

Una particolare formulazione di ferro, il ferro liposomiale, un preparato a base di pirofosfato ferrico veicolato all'interno di una membrana fosfolipidica, ha mostrato rispetto alle altre formulazioni orali, un elevato assorbimento gastrointestinale ed un'elevata biodisponibilità a fronte di una minore incidenza di effetti collaterali. Grazie alla sofisticata tecnologia di microincapsulazione liposomiale [8], il ferro non entra mai a contatto con le mucose e viene assorbito direttamente a livello intestinale, senza causare i classici fastidi legati alla supplementazione del ferro in forma ionica [7].

I liposomi

I liposomi sono piccole vescicole di 50-500 nm di diametro formate da uno o più doppi strati fosfolipidici. Fin dagli anni '70 i liposomi sono stati utilizzati in forma sperimentale come veicoli di farmaci e oggi la comprensione del loro comportamento "in vivo" ha permesso lo sviluppo di diversi trattamenti, primi fra tutti gli antibiotici e gli antitumorali [8]; ma

il loro utilizzo può trovare applicazione in altri ambiti come nel campo dei trattamenti di sensibilizzazione allergica (vaccinazioni) e della terapia genica [9]. L'interesse dei liposomi è relativo alla loro membrana costituita in genere da un doppio strato fosfolipidico, la cui struttura, composizione e proporzione è praticamente identica a quella delle membrane cellulari. I fosfolipidi hanno una coda idrofobica e una testa idrofila le quali in acqua si riorganizzano in questo modo: le code idrofobiche si attraggono tra loro, mentre le teste idrofile si dispongono a contatto con l'esterno e con l'ambiente acquoso interno. Di conseguenza, si formano doppi strati lipidici che si chiudono formando piccole vescicole. Tali sfere, o liposomi, costituiscono piccoli depositi che possono contenere al loro interno un antigene, un allergene, un farmaco, un gene, o un microelemento come il ferro. Le caratteristiche dei liposomi possono essere modificate a seconda delle diverse sostanze veicolate. Ad esempio, si può diminuire la velocità di degradazione del liposoma e rallentare la liberazione del suo contenuto modificandone la composizione e le dimensioni. Si può anche aumentare l'affinità dei liposomi per un determinato tessuto variandone composizione e carica elettrica o anche aggiungendo recettori o antigeni adesivi, il che può far aumentare, ad esempio, la concentrazione di un farmaco nell'organo bersaglio.

Il ferro liposomiale: assorbimento e biodisponibilità

L'assorbimento del ferro ionico avviene principalmente a livello duodenale (figura 1 A) ed è mediato da carriers specifici: il ferro ionico entra nelle cellule intestinali per mezzo del DMT1 (divalent metal transporter 1); il passaggio al torrente ematico è poi mediato dalla ferroportina a livello della membrana basolaterale dell'enterocita (figura 1 B). In condizioni normali soltanto il 15-20% del ferro somministrato viene assorbito per cui non ha senso forzare con dosi elevate la capacità di trasporto dei carriers [10] (full text) [11].

La sofisticata tecnologia di inglobamento in fosfolipidi naturali rende il ferro altamente biodisponibile, ben tollerato e rapidamente assorbito. La presenza dell'involucro liposomiale, infatti, proteggendo il ferro dal contatto con la mucosa gastrica evita l'effetto pro-ossidante del ferro libero. La protezione liposomiale permette al microelemento di superare indenne l'ambiente gastrico per essere assorbito direttamente a livello di tutto l'intestino tenue e non solo duodenale (figura 1 A). La veicolazione mediante tecnologia liposomiale corrisponde, nel nostro organismo, al trasporto di varie sostanze da parte dei chilomicroni. Questi veicoli naturali, infatti, sono le lipoproteine poco dense e voluminose che rappresentano la forma di trasporto dei grassi alimentari dall'intestino ai vari tessuti. Questa similitudine fra liposomi e chilomicroni consente alle molecole liposomiali di sfruttare le stesse vie metaboliche che l'organismo generalmente mette in atto per i chilomicroni. Una

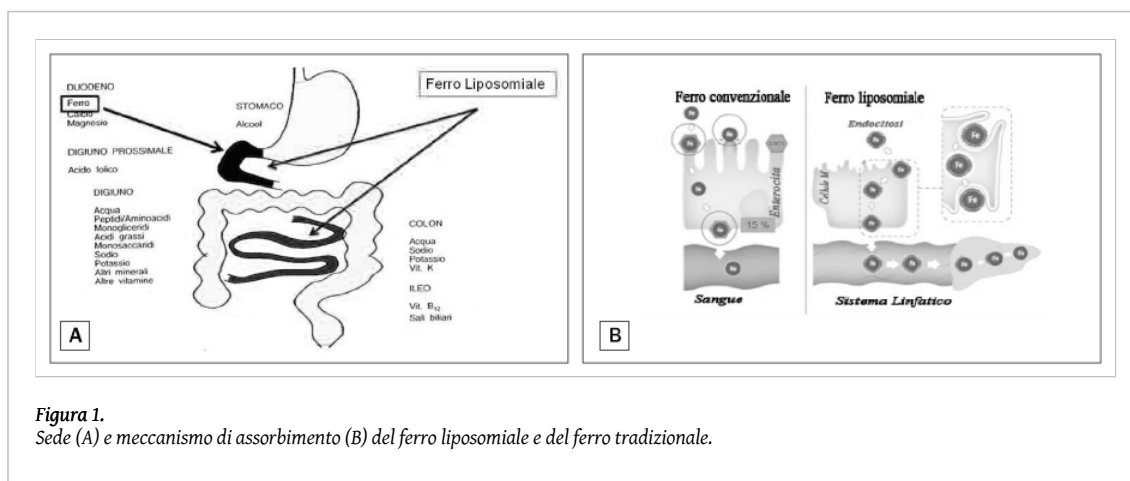


Figura 1. Sede (A) e meccanismo di assorbimento (B) del ferro liposomiale e del ferro tradizionale.

volta nel lume intestinale, infatti, il liposoma viene assorbito direttamente dalle cellule M (e non dagli enterociti), cellule che originano dal sistema linfatico e che si trovano su tutto l'intestino tenue. Successivamente il liposoma viene inglobato per endocitosi dai macrofagi e attraverso il torrente linfatico raggiunge, integro, gli epatociti [8] [12]. All'interno degli epatociti il liposoma verrà "aperto" dagli enzimi lisosomiali rendendo quindi il ferro disponibile per l'organismo (figura 1 B).

Associare un principio attivo, come il ferro, ai liposomi modifica marcatamente la sua farmacocinetica e ne riduce la tossicità sistemica e l'eventuale insorgenza di effetti collaterali, inoltre previene la precoce degradazione della sostanza e/o la sua inattivazione [12]. L'assorbimento e la biodisponibilità del ferro liposomiale rispetto agli altri sali di ferro, comunemente utilizzati nella formulazione dei prodotti presenti in commercio, è stata valutata su un modello animale [13]. Tali studi, i cui risultati sono frutto di ricerche biotecnologiche e farmaceutiche interne, hanno dimostrato che, grazie alla tecnologia liposomiale, l'assorbimento del ferro pirofosfato liposomiale, è di 3,5 volte maggiore rispetto al ferro pirofosfato libero, di 2,7 volte superiore rispetto al ferro solfato e di 4,1 volte superiore rispetto al ferro gluconato (figura 2). Inoltre la concentrazione plasmatica del ferro liposomiale è risultata essere massima dopo due ore dall'assunzione, il che garantisce una maggiore biodisponibilità dell'elemento per tutti i processi metabolici.

Risultati degli studi effettuati

Le evidenze a disposizione, riguardanti l'utilizzo della terapia con ferro liposomiale, attualmente sono ancora scarse ed in forma di abstract. Esse, tuttavia, mostrano una possibile efficacia del ferro liposomiale orale rispettivamente nel trattamento dell'anemia in pazienti adulti con IRC in terapia conservativa e nel trattamento dell'anemia in pazienti oncologici trattati con Epo. In particolare, è stato osservato un incremento di emoglobina nei pazienti affetti da cancro sottoposti a chemioterapia o affetti da mielodisplasia trattati con ferro liposomiale in associazione ad eritropoietina alfa, simile a quello osservato in molti studi in cui era prevista la somministrazione di ferro per via endovenosa [14], [15]. Risultati sovrapponibili, con un incremento analogo dei valori di emoglobina, sono stati ottenuti nell'utilizzo del ferro liposomiale in associazione alla eritropoietina alfa biosimilare, in sog-

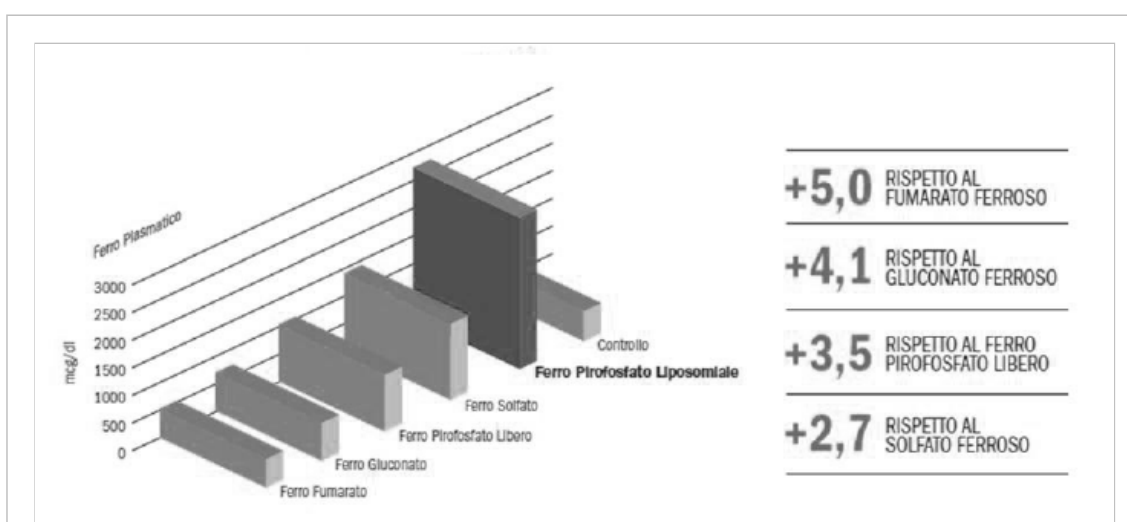


Figura 2.
Biodisponibilità del ferro liposomiale.

getti adulti con anemia refrattaria, comparati a pazienti riceventi l'eritropoietina di sintesi e ferro endovena [16].

Per quanto riguarda l'utilizzo del ferro liposomiale nei pazienti con IRC, esiste un'unica evidenza [17] che ne ha valutato l'efficacia e la presenza di effetti collaterali nei pazienti intolleranti al solfato ferroso per os. Ai pazienti in trattamento con quest'ultimo è stato somministrato un questionario per valutare la presenza di effetti collaterali gastrointestinali (gastralgie, diarrea, dolori addominali, feci scure). 17 pazienti con questionario positivo per intolleranza gastrointestinale e sospensione della terapia marziale per os da almeno un mese sono stati sottoposti a terapia con ferro liposomiale: è stato registrato un incremento significativo dell'emoglobina dopo tre mesi di terapia e un netto miglioramento, anch'esso significativo, dei valori marziali; non è stato evidenziato nessun effetto collaterale.

Il nostro studio

Ci sono pochi studi randomizzati controllati che comparano l'efficacia del ferro per os versus ferro ev in pazienti affetti da IRC non sottoposti a dialisi; la maggior parte di essi dimostra la superiorità della terapia con ferro ev nel ristabilire l'assetto marziale e nel determinare un aumento dei valori di emoglobina [18] (full text), [19], [20], [21], [22]. Tuttavia, il work group delle KDIGO 2012 ha evidenziato che al momento un definito beneficio della terapia con ferro ev non è supportato da dati forti [23].

È in corso presso la nostra nefrologia uno studio monocentrico, prospettico, randomizzato controllato, di fase IV, approvato dal comitato etico, il cui arruolamento è iniziato ad ottobre 2011, volto a confrontare il trattamento con ferro liposomiale per os rispetto alla somministrazione endovenosa nel paziente anemico affetto da IRC non in dialisi, in presenza di un deficit di ferro assoluto o relativo. Razionale dello studio è trovare una valida alternativa orale all'utilizzo del ferro endovenoso. In particolare, scopo del lavoro è valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con ferro liposomiale per os e verificare se esiste un dosaggio dello stesso che possa equivalere a 1000mg di ferro ev, che corrisponde a circa la dose totale di ferro ev più frequentemente prescritta nella nostra pratica clinica, indipendentemente da una esatta equivalenza di dose o da una perfettamente identica durata della terapia delle due formulazioni.

Nel nostro lavoro i pazienti sono randomizzati in rapporto 1:2 rispettivamente a ferro ev o ferro per os. I pazienti randomizzati alla somministrazione di ferro ev riceveranno una dose totale di ferro gluconato di 1000mg suddivisa in somministrazioni monosettimanali ospedaliere (per ragioni logistiche e di comodità dei pazienti) di 125 mg diluiti in 250 mL di soluzione fisiologica 0.9% infusi alla velocità di 12.5mg Fe/min secondo le indicazioni di dosaggio massimo consentite [24], [25] (full text); i pazienti randomizzati alla somministrazione di ferro liposomiale per os riceveranno per tre mesi una dose di 30 mg/die di ferro pirofosfato liposomiale addizionato a vitamina C 70 mg/die. La piccola dose di vitamina C in associazione al ferro liposomiale potrebbe aumentare il rilascio di ferro dai depositi e dal sistema reticoloendoteliale e potenziare l'utilizzazione del ferro durante la sintesi dell'eme [26] (full text).

L'end point primario è l'aumento dell'emoglobina rispetto al valore basale. Gli end point secondari sono la riduzione della dose di eritropoietina di almeno il 25% nei pazienti in trattamento con Epo e l'aumento della ferritina di 100 ng/mL rispetto al valore basale. È stato stimato un sample size di circa 75 pazienti. L'analisi sarà condotta secondo l'intention to treat, che include tutti i soggetti che hanno un valore di emoglobina basale e almeno uno post-basale ed hanno ricevuto almeno una dose di farmaco. Saranno inclusi nello studio

i pazienti con età ≥ 18 anni; con consenso informato scritto; filtrato glomerulare (GFR) ≤ 60 mL/min (calcolato secondo formula MDRD a 4 variabili); emoglobina ≤ 12 g/dL; ferritina ≤ 100 ng/mL oppure ferritina fra 100 e 300 ng/mL con saturazione della transferrina (TSAT) $\leq 25\%$; se in terapia con Epo, dose stabile da almeno tre mesi. Saranno esclusi i pazienti con: malattie infettive di qualsiasi natura in atto; sanguinamenti nei sei mesi precedenti; storia di neoplasie negli ultimi 3 anni; anemia da causa diversa da quella conseguente ad IRC; deficit di vitamina B12 e folati; interventi chirurgici di qualsiasi tipo negli ultimi tre mesi; malattia ematologica sistemica; emotrasfusioni, terapia con ferro ev o per os negli ultimi sei mesi; severa malattia epatica/positività per HCV e HBV; abuso di alcool e droghe nei sei mesi precedenti; terapia immunosoppressiva in atto; significativa perdita di peso; gravidanza o allattamento. I pazienti arruolati verranno successivamente valutati mensilmente per quattro mesi. Durante il periodo dello studio non verranno apportate modifiche alla terapia in corso con Epo, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, a meno che non siano necessarie. Se la ferritina supera gli 800 ng/mL o i valori risultano compresi fra 500 e 800 ng/mL con una TSAT del 50% la terapia marziale sarà sospesa per essere reintrodotta se i valori di ferritina e TSAT scendono sotto i 400 ng/mL e 45% rispettivamente.

Di tale studio sono stati presentati i risultati preliminari [27] al congresso nazionale della Società Italiana di Nefrologia 2012 su 21 pazienti reclutati: 14 pz nel gruppo ferro orale (FO) e 7 nel gruppo ferro ev (FE); entrambi i gruppi risultavano comparabili per parametri demografici, laboratoristici e GFR (tabella 1 e tabella 2). L'incremento di emoglobina rispetto al basale dopo 8 settimane era simile nei due gruppi (FO $0,6 \pm 0,1$ g/dL vs FE $0,6 \pm 0,4$ g/dL; $p=ns$) (tabella 2 e figura 3); tuttavia l'aumento dell'Hb risultava significativo solo nel gruppo con ferro orale ($p < 0,0009$). Rispetto al ferro orale, il ferro ev raggiungeva dopo 8 settimane più alti livelli di ferritina (FE 342 ± 198 ng/mL vs FO 71 ± 41 ng/mL) e TSAT (FE $29 \pm 8\%$ vs FO $19 \pm 8\%$), ma tali incrementi non risultavano significativi (tabella 2).

Conclusioni

L'anemia è una frequente complicanza della malattia renale cronica e rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare che aggrava ulteriormente la prognosi dei pazienti nefropatici. È ormai opinione largamente supportata da studi clinici che il trattamento inadeguato dell'anemia contribuisce all'elevata morbilità e mortalità dei pazienti con IRC.

Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi e la supplementazione marziale rappresentano i cardini su cui attualmente si basa la terapia di questa complicanza della MRC. È inoltre noto che l'anemia è associata ad una peggiore qualità di vita e contribuisce ad alimentare ulteriormente una situazione clinica già di per sé complessa e grave. Pertanto il trattamento ade-

Tabella 1. Caratteristiche basali.

	Fe orale (n = 14)	Fe ev (n = 7)
Età	58 \pm 11	47 \pm 14
Sesso M/F	4/10	2/5
IMC	25,9 \pm 2,9	26,1 \pm 5,8
GFR (mL/min)	21,8 \pm 8,3	27 \pm 5
PCR (mg/dL)	0,6 \pm 0,5	0,54 \pm 0,4
Epo (si/no)	1/14	0/7

guato dell'anemia è una delle sfide più importanti per il nefrologo clinico ed è necessario che venga eseguito arrecando al paziente il minor numero di effetti collaterali e disagi.

Ci sono pochi studi randomizzati controllati che comparano l'efficacia del ferro endovena versus ferro per os in pazienti non sottoposti a dialisi; la maggior parte di essi dimostra la superiorità della terapia con ferro ev.

Le caratteristiche distintive del ferro liposomiale lo rendono utilizzabile da parte di tutti quei pazienti che, vincolati a somministrazioni periodiche di ferro, risultano intolleranti al trattamento per via orale o presentano uno scarso assorbimento dei preparati marziali tradizionali, garantendo quindi un trattamento a lungo termine ed un eventuale risultato in termini di aumento dell'emoglobina e risparmio della dose di Epo. Può pure essere preso in considerazione come valida alternativa al trattamento marziale endovenoso che può presentare alcuni rischi e una scarsa compliance a fronte di una simile risposta clinica come suggerito dalle nostre osservazioni preliminari, che tuttavia vanno confermate su un campione più ampio. L'assenza di differenze tra le due somministrazioni deporrebbe comunque a favore del ferro liposomiale, più comodo nel paziente ambulatoriale e potenzialmente meno dannoso. Inoltre le formulazioni endovenose dovrebbero essere utilizzate il meno

Tabella 2. Variazioni rispetto al basale dei parametri marziali.

	Fe orale		Fe endovena	
	Basale	8 settimane	Basale	8 settimane
Hb (g/dL)	11,1 ± 0,5	11,7 ± 0,6 *	10,9 ± 0,6	11,5 ± 1
Ferro (mg/dl)	57 ± 18,1	61,35 ± 26,61	68,4 ± 16	74,14 ± 27,76
Ferritina (ng/mL)	74 ± 50	70,57 ± 41,52	114 ± 84	342,71 ± 198,8
TIBC (mg/dl)	314 ± 39,9	310,71 ± 49,97	307 ± 28,3	253 ± 22,06
TSAT (%)	0,18 ± 0,06	0,19 ± 0,08	0,22 ± 0,05	0,29 ± 0,09

* P < 0,0009

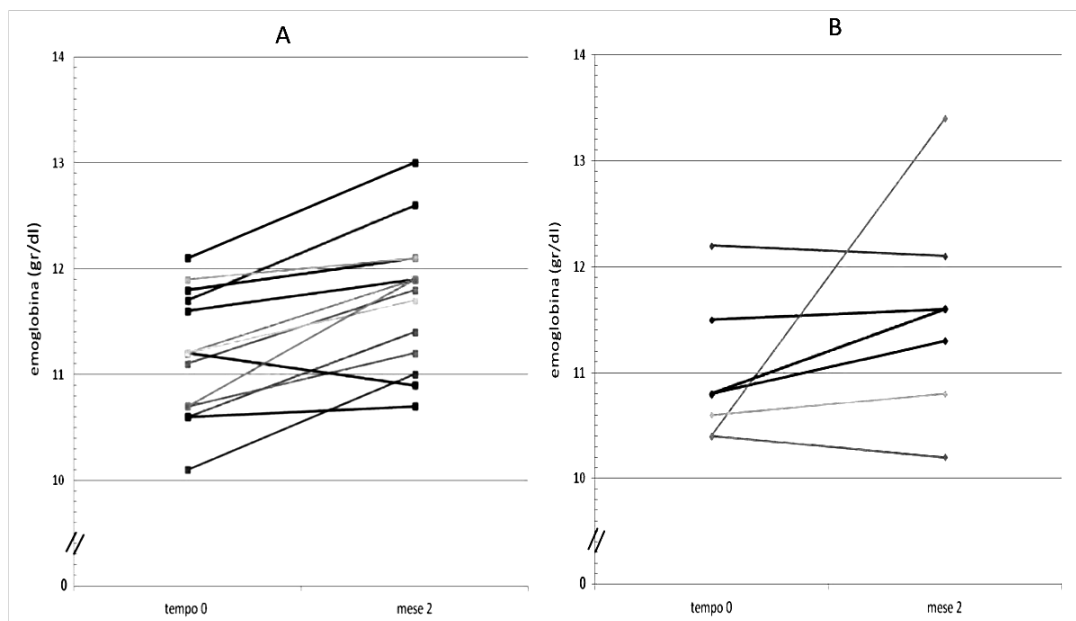


Figura 3. Variazioni di emoglobina nel gruppo ferro orale (A) e ferro endovena (B).

possibile nei pazienti con IRC per la necessità di preservare l'albero venoso per eventuale confezionamento dell'accesso vascolare per emodialisi con vasi nativi. Va, infine, ricordato che il ferro liposomiale, rispetto ad altre formulazioni orali, ha un costo sicuramente maggiore legato alla particolare e costosa procedura di produzione; tuttavia il costo di una dose di 30 mg/die di ferro pirofosfato liposomiale addizionato a vitamina C 70 mg/die è circa 20 volte inferiore alla spesa che deve affrontare una struttura ospedaliera per somministrare per via endovenosa un fiala da 62,5mg di ferro gluconato.

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Bibliografia

- [1] Astor BC, Muntner P, Levin A et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). Archives of internal medicine 2002 Jun 24;162(12):1401-8
- [2] US Renal Data System. USRDS Annual Data Report, treatment modalities. Am J Kidney Dis 1994; 24(Suppl 2): S57-75.
- [3] Levin A, Thompson CR, Ethier J et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1999 Jul;34(1):125-34
- [4] Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. Kidney international 1995 Jan;47(1):186-92
- [5] Del Vecchio L, Cavalli A, Tucci B et al. Chronic kidney disease-associated anemia: new remedies. Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000) 2010 Sep;11(9):1030-8
- [6] Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. The New England journal of medicine 2009 Nov 19;361(21):2019-32 (full text)
- [7] Canelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. Current medical research and opinion 2013 Apr;29(4):291-303
- [8] Sharif Mohammed Shaneen, Fazle rabbi Shakil Ahamed, nazir Hossen, Maruf Ahmed, Shah Amran, Anwar-UL-Islam. Liposome as a Carrier for advanced Drug Delivery; Pakistan Journal of Biological Science 2006; 9(6): 1181-1191.
- [9] C. Ropert. Liposomes as a gene delivery system. Brazilian Journal of Medical and Biological Research (1999) 32: 163-169.
- [10] Muñoz M, Villar I, García-Erce JA et al. An update on iron physiology. World journal of gastroenterology : WJG 2009 Oct 7;15(37):4617-26 (full text)
- [11] Núñez MT Regulatory mechanisms of intestinal iron absorption-uncovering of a fast-response mechanism based on DMT1 and ferroportin endocytosis. BioFactors (Oxford, England) 2010 Mar-Apr;36(2):88-97
- [12] Arkadiusz Kozubek, Jerzy Gubernator, Ewa Przeworska and Maria Stasiuk Liposomal drug delivery, a novel approach: PLARosomes Acta Bioch Vol. 47 No. 3/2000 639-649.
- [13] Comparative oral bioavailability of iron from various sources. Efficacy of Lipofer Dispersible iron absorption in rats. 1999. Consell Superior d'investigació Científica.
- [14] Mare M., Mafodda A., Prestifilippo A., Blanco G., Sciacca D., Vitale M.P., Giuffrida D. Assessment of safety and efficacy of oral liposomal iron supplemented in cancer patients with chemotherapy related anemia receiving epoetin alfa. Presented at XIII National Congress Of Medical Oncology (AIOM), 2011.
- [15] Giordano G., Mondello P., Tambaro R., de Maria M., d'Amico F., Sticca G., di Falco C. Intravenous iron support vs oral liposomal iron support in patients with refractory anemia treated with Epo alfa. Monocentric prospective study. Leukemia Research 2011; 35:S27-S142.
- [16] Giordano G., Mondello P., Tambaro R., Perrotta N., D'Amico F., Sticca G., Di Falco C. Erythropoietin alpha vs biosimilar erythropoietin alpha plus liposomal iron and B12 and folates in patients with refractory anemia. Two center prospective study. Presented at 17° EHA (European Hematology Association) Congress, 2012.
- [17] Luciani R., Giuliani A., Pirozzi N., Salvatore E., Aversano A., Stellato D., Morrone L.F. Utilizzo di ferro liposomiale in pazienti con IRC in terapia conservativa intolleranti al solfato ferroso. G Ital Nefrol 2011; 28 (S53): S60-S71 Abstract del 52° Congresso Nazionale SIN, 2011.
- [18] Stoves J, Inglis H, Newstead CG et al. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2001 May;16(5):967-74 (full text)
- [19] Charytan C, Qunibi W, Bailie GR et al. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. Nephron. Clinical practice 2005;100(3):c55-62
- [20] Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO et al. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. Kidney international 2005 Dec;68(6):2846-56
- [21] Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B et al. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. American journal of nephrology 2006;26(5):445-54

[22] Albaramki J, Hodson EM, Craig JC et al. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. The Cochrane database of systematic reviews 2012 Jan 18;1:CD007857

[23] KDIGO clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:288.

[24] Seligman PA, Dahl NV, Strobos J et al. Single-dose pharmacokinetics of sodium ferric gluconate complex in iron-deficient subjects. *Pharmacotherapy* 2004 May;24(5):574-83

[25] Danielson BG Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 Dec;15 Suppl 2:S93-8 (full text)

[26] Bridges KR, Hoffman KE The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *The Journal of biological chemistry* 1986 Oct 25;261(30):14273-7 (full text)

[27] Visciano B., Del Rio A., Russo R., Mozzillo GR, Nazzaro P, Cianciaruso B., Pisani A. Efficacia del ferro liposomiale orale vs ferro endovenoso per il trattamento dell'anemia da deficit di ferro in pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi: studio pilota. *G Ital Nefrol* 2012 Abstract del 53° Congresso Nazionale SIN, 2012.