



## Backgrounder

Stand: April 2019

# Eisencarboxymaltose (ferinject®)

### Auf einen Blick

Eisencarboxymaltose (FCM; ferinject®) wird zur intravenösen (i.v.) Therapie von Eisenmangelzuständen eingesetzt, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind oder nicht angewendet werden können.<sup>1</sup> Die besonderen Eigenschaften des Dextran-freien Wirkstoffs ermöglichen ein effektives, kontrolliertes und wirksames Auffüllen der Eisenspeicher. ferinject® zeichnet sich durch eine hohe Komplexstabilität aus<sup>2</sup> und kann in einer adäquaten Dosis (bis zu 1.000 mg) über einen kurzen Zeitraum (mindestens 15 min Applikation; zuzüglich 30 min Nachbeobachtung) verabreicht werden.<sup>1,2</sup>

ferinject® hat ein gut untersuchtes Sicherheitsprofil mit 31 klinischen Studien mit mehr als 7.000 Patienten.<sup>3-31</sup> ferinject® ist seit mehr als 10 Jahren im Markt und bereits in vielen Bereichen gut etabliert.<sup>1,3-31</sup> In zwei Leitlinien wird Eisencarboxymaltose im Rahmen einer i.v. Eisensubstitution bei Eisenmangel empfohlen<sup>32,33</sup> und in zwei weiteren die i.v. Eisensubstitution unter bestimmten Bedingungen als Therapieoption angegeben.<sup>34,35</sup>

### Pharmakologie

ferinject® Injektions-/Infusionslösung ist eine kolloidale Lösung bestehend aus einer patentierten Carboxymaltose-Hülle und elementarem, dreiwertigem Eisen (50 mg Fe-III pro Milliliter). Der Eisencarboxymaltose (FCM)-Komplex wurde entwickelt, um auf kontrollierte Weise intravenös (i.v.) Eisen zuzuführen, das für die körpereigenen Eisen-Transport- und Speicherproteine (Transferrin bzw. Ferritin) verwertbar ist.<sup>1,2</sup> Die besondere Stabilität des Eisencarboxymaltose-Komplexes ermöglicht eine kontrollierte und langsame Freisetzung des Eisens direkt in der Leber und im Knochenmark.<sup>2,36</sup>

Eine hohe Einzeldosis von FCM mit bis zu 1.000 mg Eisen kann innerhalb von mindestens 15 min (zuzüglich 30 min Nachbeobachtung) infundiert werden.<sup>1</sup> Die maximal empfohlene kumulative Dosis von FCM beträgt 1000 mg pro Woche.<sup>1</sup> Infolgedessen sind bei FCM weniger Dosen erforderlich, um die Eisenspeicher aufzufüllen, als bei niedrig dosierten Eisenpräparaten zur i.v. Infusion (z.B. Eisensucrose).<sup>2</sup>

Mithilfe der Positronenemissionstomographie wurde nachgewiesen, dass <sup>59</sup>Fe und <sup>52</sup>Fe aus ferinject® rasch aus dem Blut eliminiert, in das Knochenmark transportiert und in Leber und Milz gespeichert werden. Die terminale Halbwertszeit reichte von 7 bis 12 Stunden und die mittlere Verweildauer von 11 bis 18 Stunden.<sup>1,7</sup> Die renale Elimination des Eisens war vernachlässigbar gering.<sup>1,7</sup>

### Einzigartigkeit von ferinject®

FCM weist gegenüber anderen i.v. Eisenpräparaten eine Reihe von Besonderheiten auf, die im Praxisalltag erhebliche Handhabungsvorteile mit sich bringen. Sie sind insbesondere auf die hohe Stabilität des FCM-Komplexes zurückzuführen. Die verschiedenen i.v. Eisenpräparate unterscheiden sich hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften und Verträglichkeit. Diese Unterschiede ergeben sich vor allem aus der Kohlenhydratkomponente, die für die Stabilität des Eisenkomplexes maßgeblich verantwortlich ist und damit entscheidend zu den pharmakologischen Eigenschaften und zur Verträglichkeit des jeweiligen Produktes beiträgt.<sup>33</sup>

#### Vifor Pharma Deutschland GmbH

Baierbrunner Straße 29 • 81379 München  
Tel. +49 89 32 49 18 600 • Fax +49 89 32 49 18 601  
www.viforpharma.com

Der stabile Eisencarboxymaltose-Komplex von ferinject® reguliert die Eisenfreisetzung und ermöglicht damit eine adäquate Eisendosierung. Nach Aufnahme des Eisenkomplexes vom retikuloendotheliale System der Leber und der Milz<sup>7</sup> wird die Kohlenhydrathülle abgebaut, das Eisen langsam freigesetzt und nahezu vollständig an Transferrin gebunden.<sup>2,36</sup> ferinject® kann in adäquaten Dosen (bis zu 1.000 mg als Initialdosis) über einen kurzen Zeitraum verabreicht werden.<sup>1,36</sup> Abhängig vom individuellen Eisenbedarf reichen in der Regel 1.500 mg FCM aus, um ein Eisendefizit nachhaltig auszugleichen.<sup>37</sup> Diese können in nur zwei Sitzungen (1.000 mg + 500 mg) innerhalb von 2 Wochen appliziert werden.<sup>1</sup> Die geringe Anzahl von Applikationen und Arztbesuchen erleichtert die Eisentherapie für Arzt und Patienten gleichermaßen.<sup>36</sup>

Darüber hinaus unterscheidet man zwischen Dextran-freien und Dextran-basierten Eisenpräparaten. Ein Vorteil der Dextranfreiheit von ferinject® ist, dass keine Dextran-induzierten anaphylaktischen Reaktionen provoziert werden.<sup>1,36</sup>

### Indikation<sup>1</sup>

ferinject® ist indiziert zur Behandlung von Eisenmangelzuständen, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind oder nicht angewendet werden können.<sup>1</sup> Die Diagnose eines Eisenmangels muss durch geeignete Laboruntersuchungen bestätigt sein. In der Regel genügen zur Diagnostik des Eisenmangels die Laborparameter Transferrin-Sättigung (TSAT) sowie das Serum-Ferritin.<sup>38</sup> Die Dosierung erfolgt auf Basis des individuellen Eisenbedarfs, der anhand des Körpergewichts und des Hämoglobin (Hb)-Spiegels des Patienten bestimmt wird.<sup>1</sup> Die maximale kumulative FCM Dosis beträgt 1.000 mg Eisen (20 ml FCM) pro Woche, bei Patienten mit hämodialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung 200 mg pro Tag.<sup>1</sup> Nach Wiederauffüllen der Eisenspeicher wird, je nach Verfassung des Patienten, aber frühestens vier Wochen nach der letzten i.v.-Eisenverabreichung, eine Kontrolle des Hb-Spiegels empfohlen, um zu prüfen, ob ein weiteres Auffüllen der Eisenspeicher erforderlich ist.<sup>1</sup>

### Leitlinien-Empfehlungen

Eine i.v. Eisensubstitution mit FCM wird in zwei aktuellen Leitlinien empfohlen:

- Die *European Society of Cardiology* (ESC) empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie 2016 zur Herzinsuffizienz<sup>32</sup> (HI), dass bei symptomatischen HI-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion und Eisenmangel eine i.v. Infusionsbehandlung mit FCM erwogen werden sollte, um mit dem Ausgleich des Eisendefizits die Symptome der Herzinsuffizienz, die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität zu verbessern (Evidenzgrad A, Empfehlungsgrad IIa).<sup>32</sup>
- Die aktuellste Leitlinie Eisenmangel und Eisenmangelanämie der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizer Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO, OeGHO, SSSMO und SGH + SSH)<sup>33</sup> empfiehlt bei Tumorpatienten mit Eisenmangel explizit die i.v. Eisengabe. Als effektivste Möglichkeit der Korrektur eines Eisenmangels wird Eisencarboxymaltose genannt.<sup>33</sup>

In zwei weiteren Leitlinien wird die i.v. Eisensubstitution unter bestimmten Bedingungen als Therapieoption angegeben:

- Die *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) hat 2015 ein Konsensuspapier zur Diagnose und Behandlung von Eisenmangel und Anämie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)<sup>34</sup> herausgegeben. Eine i.v. Eisensubstitution sollte demnach als Eisenmangel-Therapie der Wahl berücksichtigt werden bei klinisch aktiver CED, vorheriger Unverträglichkeit von oralem Eisen, Hämoglobin-Werten < 10 g/dl (< 6,2 mmol/l) und bei Bedarf für eine Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) (Statement 2c) (Evidenzgrad 1).<sup>34</sup>
- Laut S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten und Patientinnen kann bei Chemotherapie-induzierter Anämie und funktionellem Eisenmangel unter einer Therapie mit ESA eine begleitende Therapie mit i.v. Eisen erfolgen, um einen Hb-Anstieg zu erzielen (Empfehlung 3.5.) (Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad 1b).<sup>35</sup>

## Klinische Daten

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Eisenhomöostase durch eine Therapie mit ferinject® nachhaltig wiederhergestellt werden kann.<sup>3-31</sup> ferinject® hat ein gut untersuchtes Sicherheitsprofil mit 31 klinischen Studien mit mehr als 7.000 Patienten.<sup>3-31</sup> ferinject® ist seit mehr als 10 Jahren im Markt und bereits in vielen Bereichen gut etabliert.<sup>1,3-31</sup> Die Datenbasis ist damit breiter als bei anderen modernen i.v. Eisenpräparaten.

### ferinject® – untersucht in 31 interventionellen Studien – davon 28 randomisierte klinische Studien (RCT)\*

Onkologie	Gynäkologie	Nephrologie	Kardiologie	Gastro- enterologie	Neurologie	Eisenmangel allgemein
1 Studie • 1 RCT • 1 Original- Publikation	8 Studien • 8 RCT • 7 Original- Publikationen	6 Studien • 4 RCT • 6 Original- Publikationen	3 Studien • 3 RCT • 3 Original- Publikationen	5 Studien • 4 RCT • 5 Original- Publikationen	2 Studien • 2 RCT • 2 Original- Publikationen	6 Studien • 6 RCT • 5 Original- Publikationen

### ferinject® – untersucht bei über 7.000 Patienten

<b>ferinject® Patienten 7.249</b>	<b>Kontrolle gesamt 6.676</b>		<b>Placebo 1.350</b>
	<b>Aktive Vergleichstherapie gesamt 5.326</b>		
	<b>Orales Eisen 3.034</b>	<b>i.v.-Eisen** 2.292</b>	

Abbildung: modifiziert nach [3-31]

RCT = Randomized Clinical Trial (randomisierte klinische Studie)

\* Stand: September 2017.

\*\* Venofer®: 90 %

Weitere Informationen zu einzelnen Studien, siehe [www.ferinject.de](http://www.ferinject.de)

## Literatur

- 1 Fachinformation ferinject®, in der jeweils gültigen Fassung.
- 2 Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs*. 2015; 75(1): 101-127.
- 3 Ponikowski P, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36(11): 657-668.
- 4 Anker SD, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency (FAIR-HF). *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-2448.
- 5 Allen RP, et al. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: a multi-center, placebo-controlled preliminary clinical trial. *Sleep Med* 2011; 12(9): 906-913.
- 6 Bailie GR, et al. Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Hemodial Int* 2010; 14(1): 47-54.
- 7 Beshara S, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of <sup>52</sup>Fe/<sup>59</sup>Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol* 2003; 120(5): 853-859.
- 8 Evstatiev R, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 269-277.
- 9 Favrat B, et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women – PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One* 2014; 9(4): e94217.

- 10 Geisser P and Rumyantsev V. Pharmacodynamics and safety of ferric carboxymaltose: a multiple-dose study in patients with iron-deficiency anaemia secondary to a gastrointestinal disorder. *Arzneimittelforschung* 2010; 60(6a): 373-385.
- 11 Hussain I, et al. Direct Comparison of the Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose versus Iron Dextran in Patients with Iron Deficiency Anemia. *Anemia* 2013; 2013: 169107.
- 12 Kulnigg-Dabsch S, et al. Iron Deficiency Generates Secondary Thrombocytosis and Platelet Activation in IBD: the Randomized, Controlled ThromboVIT Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(8): 1609-1616.
- 13 Barish CF, et al. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose (750 mg) in the Treatment of Iron Deficiency Anemia: Two Randomized, Controlled Trials. *Anemia* 2012; 2012: 172104.
- 14 Breymann C, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101(1): 67-73.
- 15 Breymann C, et al. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med* 2017; 45(4): 443-453.
- 16 Charytan C, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard medical care in the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease: a randomized, active-controlled, multi-center study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(4): 953-964.
- 17 Covic A and Mircescu G. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multicentre, open-label, clinical study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(8): 2722-2730.
- 18 Evstatiev R, et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141(3): 846-853.
- 19 Geisser P and Banke-Bochita J. Pharmacokinetics, safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in volunteers with mild iron-deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung* 2010; 60(6a): 362-372.
- 20 Hedenus M, et al. Intravenous iron alone resolves anemia in patients with functional iron deficiency and lymphoid malignancies undergoing chemotherapy. *Med Oncol* 2014; 31(12): 302.
- 21 Kulnigg S, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5): 1182-1192.
- 22 Macdougall IC, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(11): 2075-2084.
- 23 Onken JE, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(4): 833-842.
- 24 Onken JE, et al. Appendix to A Multi-center, Randomized, Active-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients with Iron Deficiency Anemia. *Transfusion* 2014; 54(2): 306-315.
- 25 Qunibi WY, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(5): 1599-1607.
- 26 Seid MH, et al. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(4): 435.e1-7.
- 27 Seid MH, et al. Ferric Carboxymaltose as Treatment in Women with Iron-Deficiency Anemia. *Anemia* 2017; 2017: 9642027.
- 28 Trenkwalder C, et al. Ferric carboxymaltose in patients with restless legs syndrome and nonanemic iron deficiency: A randomized trial. *Mov Disord.* 2017; 32(10): 1478-1482.
- 29 Van Wyck DB, et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110(2 Pt 1): 267-278.
- 30 Van Wyck DB, et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion* 2009; 49(12): 2719-2728.
- 31 Van Veldhuisen DJ, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation* 2017; 136(15): 1374-1383.
- 32 Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-2200.
- 33 Hastka J et al. Leitlinien der Fachgesellschaften für Hämatologie und Onkologie aus Deutschland (DGHO), Österreich (OeGHO) und der Schweiz (SSMO und SGH+SSH). Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Stand Dezember 2018; Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@@view/html/index.html>; Letzter Zugriff: April 2019
- 34 Dignass AU, et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015; 9: 211-222.

- <sup>35</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.1, 2017, AWMF Registernummer: 032/054OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>. Letzter Zugriff: März 2019.
- <sup>36</sup> Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert* 2009; 23: 11-16.
- <sup>37</sup> Koch TA, et al. Intravenous iron therapy in patients with iron deficiency anemia: Dosing considerations 2015; *Anemia* 2015: 763576.
- <sup>38</sup> Cappellini MD, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017; 92(10): 1068-1078.