

# Καρβοξυμαλτοζικός σίδηρος. Ερυθροποίηση σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο ή κάτι περισσότερο;

**Π. Σ. Πασαδάκης**

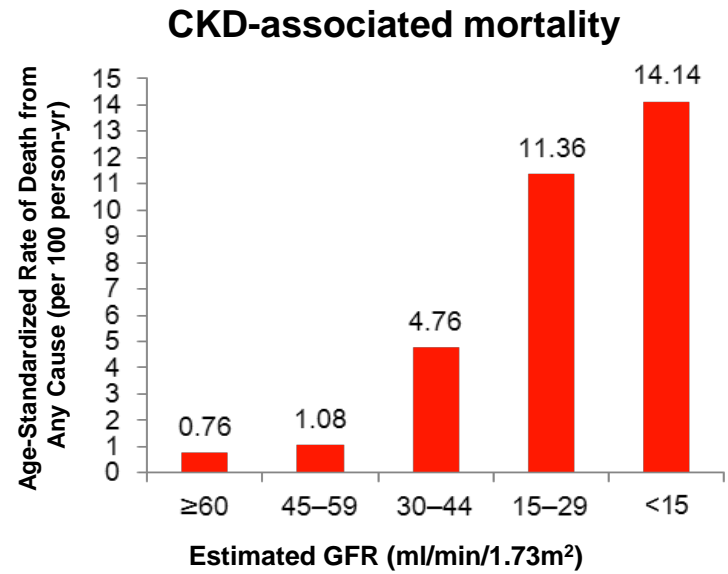
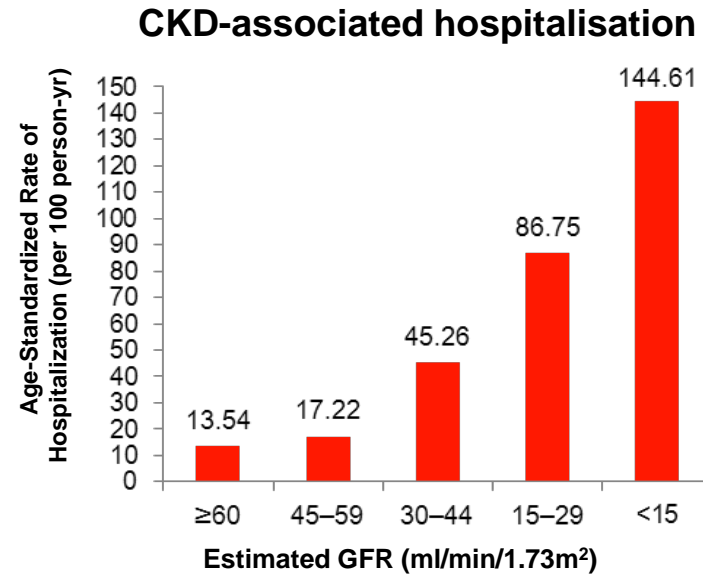
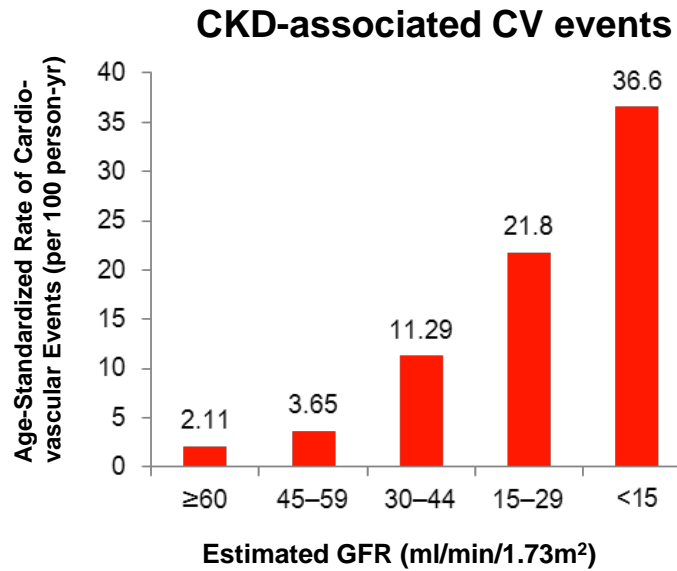
Καθηγητής Νεφρολογίας,  
Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική Δ.Π.Θ., ΠΓΝΑ

[ploumis@med.duth.gr](mailto:ploumis@med.duth.gr)

# Disclosure

- Honorarium Genesis Pharma

# Η ΧΝΝ σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα

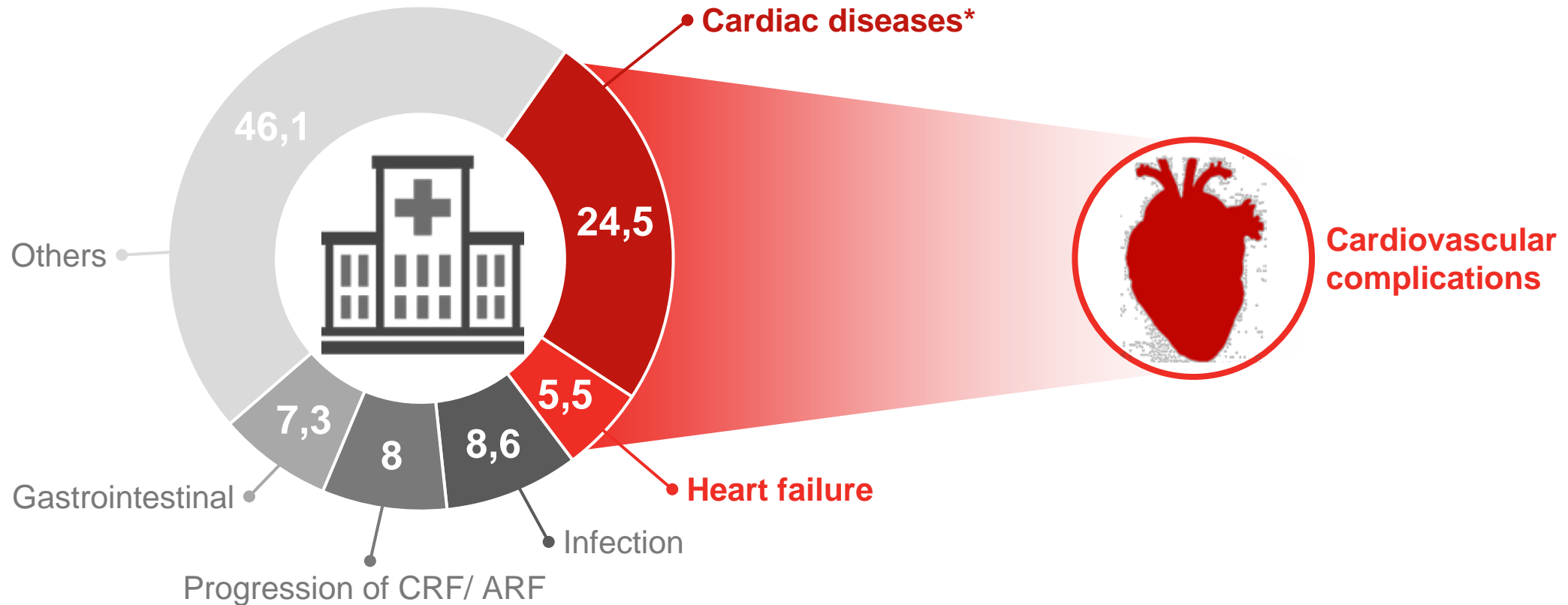


# Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR

Global Burden of Disease 2013 GFR Collaborators, CKD Prognosis Consortium, and Global Burden of Disease Genitourinary Expert Group

# Οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό είναι το κύριο αίτιο νοσηλείας στη ΧΝΝ

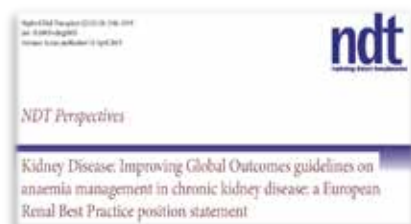
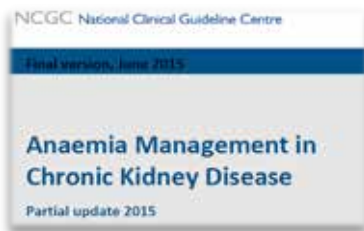
Primary cause for hospitalization in CKD patients



\* Excluding heart failure

Data derived from a retrospective cohort study of CKD patients in an outpatient nephrology clinic (N=259)

# Αναιμία: ορισμός στη Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ)



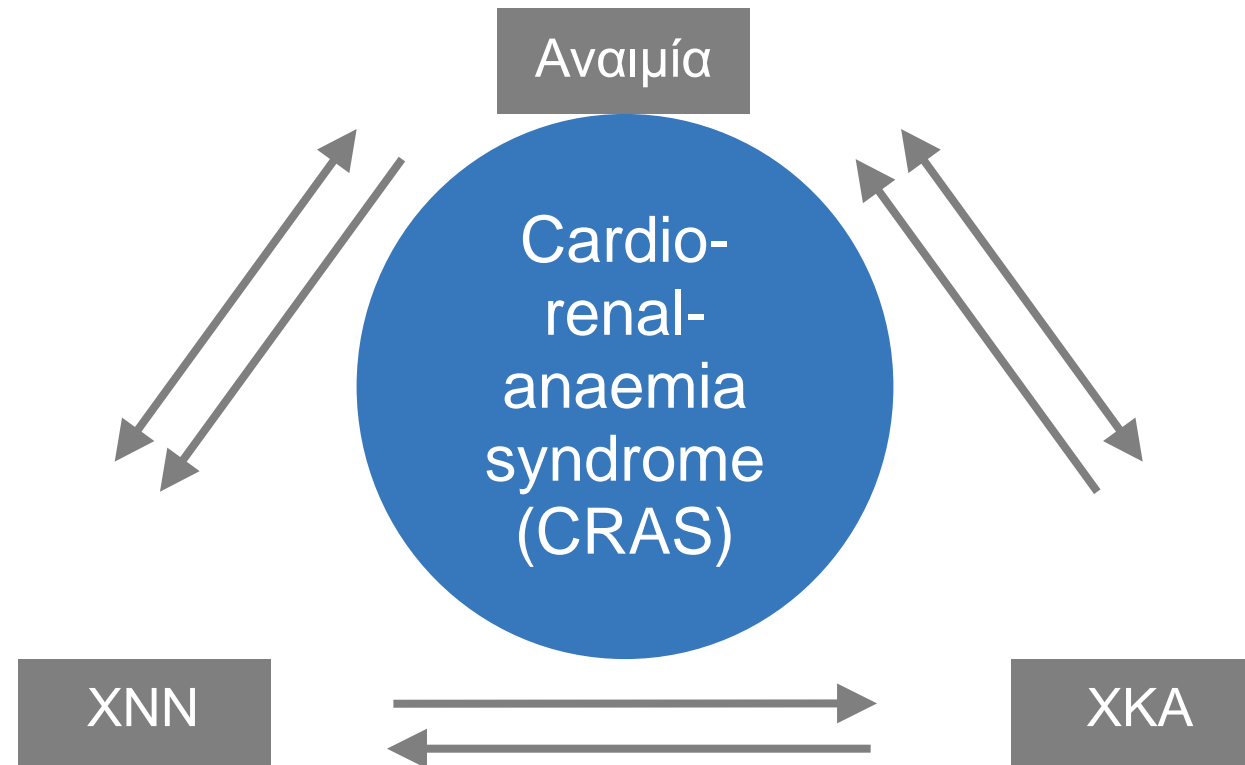
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)	European Renal Best Practice (ERBP) Position Paper
2015	2012	2013
<p><i>Adults or children</i>  <math>\geq 2</math> yrs                      Hb <math>\leq 11</math> g/dL</p>	<p><i>Female individuals</i>  <math>&gt;15</math> yrs                      Hb <math>&lt; 12</math> g/dL</p>	<p><i>Female individuals</i>  <math>&gt;15</math> yrs                      Hb <math>&lt; 12.0</math> g/dL</p>
<p><i>Children <math>&lt; 2</math> yrs</i>                      Hb <math>\leq 10.5</math> g/dL</p>	<p><i>Male individuals</i>  <math>&gt;15</math> yrs                      Hb <math>&lt; 13</math> g/dL in males</p>	<p><i>Male individuals</i>  <math>\leq 70</math> yrs &amp; <math>&gt;15</math> yrs                      Hb <math>&lt; 13.5</math> g/dL</p>
		<p><i>Male individuals</i>  <math>&gt;70</math> yrs                      Hb <math>&lt; 13.2</math> g/dL</p>

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 39, 2015
2. KDIGO, Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kid Int Suppl* 2012;2:283–287
3. Locatelli F, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1346–1359

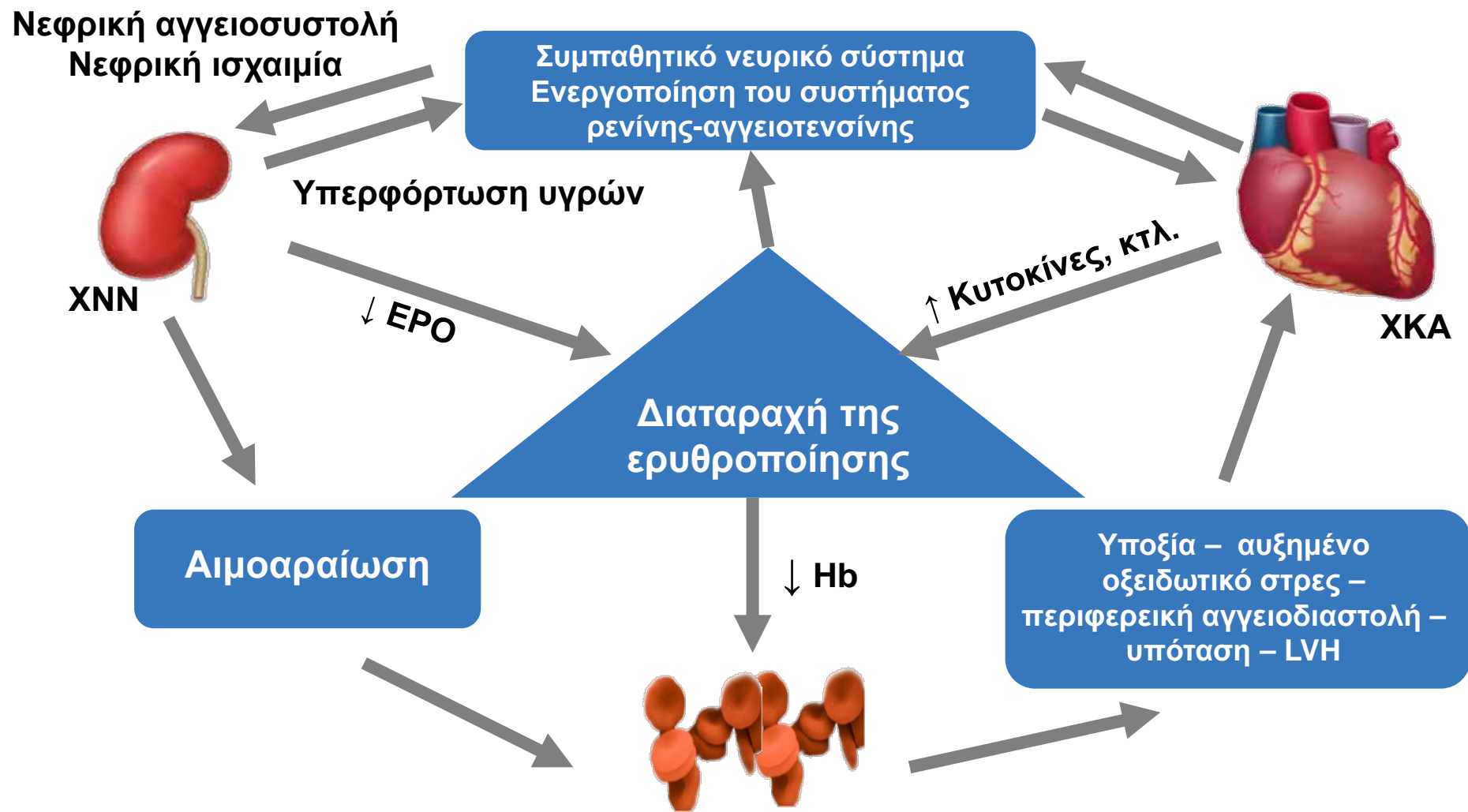


# Το σύνδρομο CRAS (Cardio-Renal-Anaemia Syndrome)

- Το σύνδρομο CRAS σχετίζεται με κακή έκβαση για τον ασθενή



# Σύνδρομο CRAS - μια πολύπλοκη παθοφυσιολογική διαδικασία

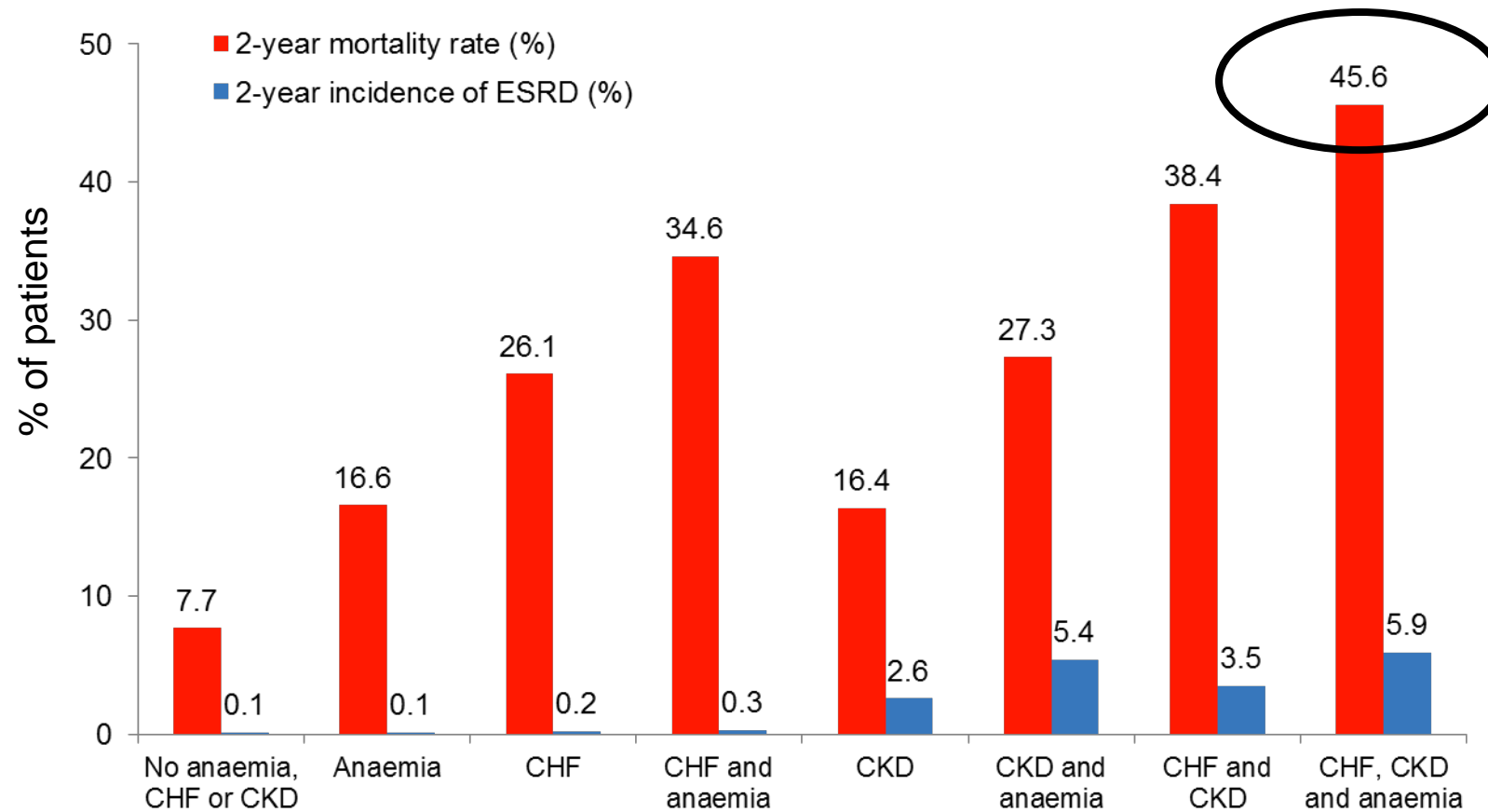




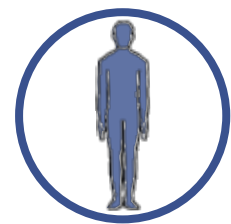
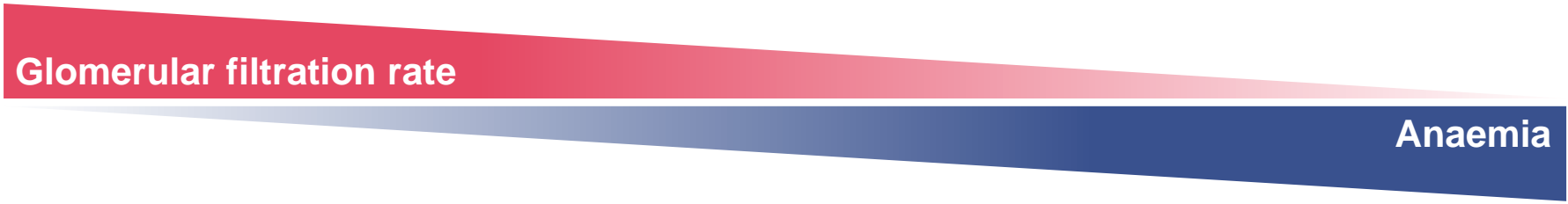
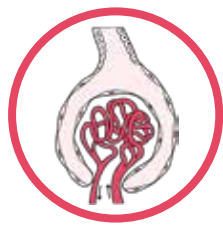
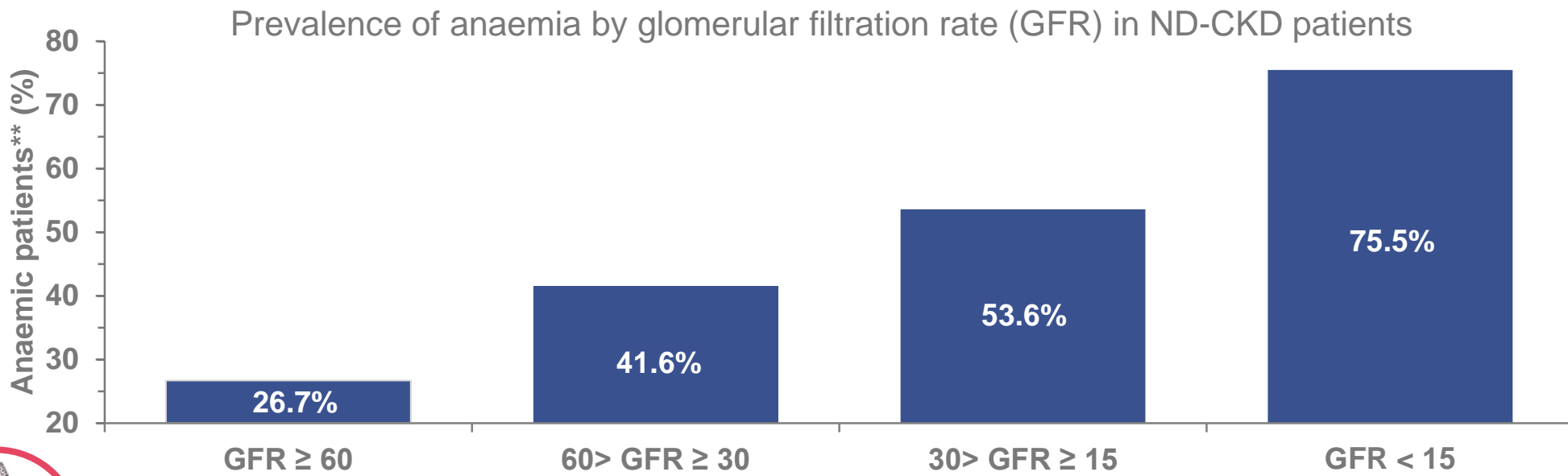
# Οι ασθενείς με σύνδρομο CRAS αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας και εξέλιξης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου

- 1.136.201 ασθενείς (Medicare database)

ü Σημαντικά μεγαλύτερος κίνδυνος θνητότητας σε ασθενείς με ΧΚΑ, ΧΝΝ και αναιμία



# Η αναιμία είναι μια συχνή επιπλοκή στη ΧΝΝ (ειδικά στα στάδια 3,4 και 5)



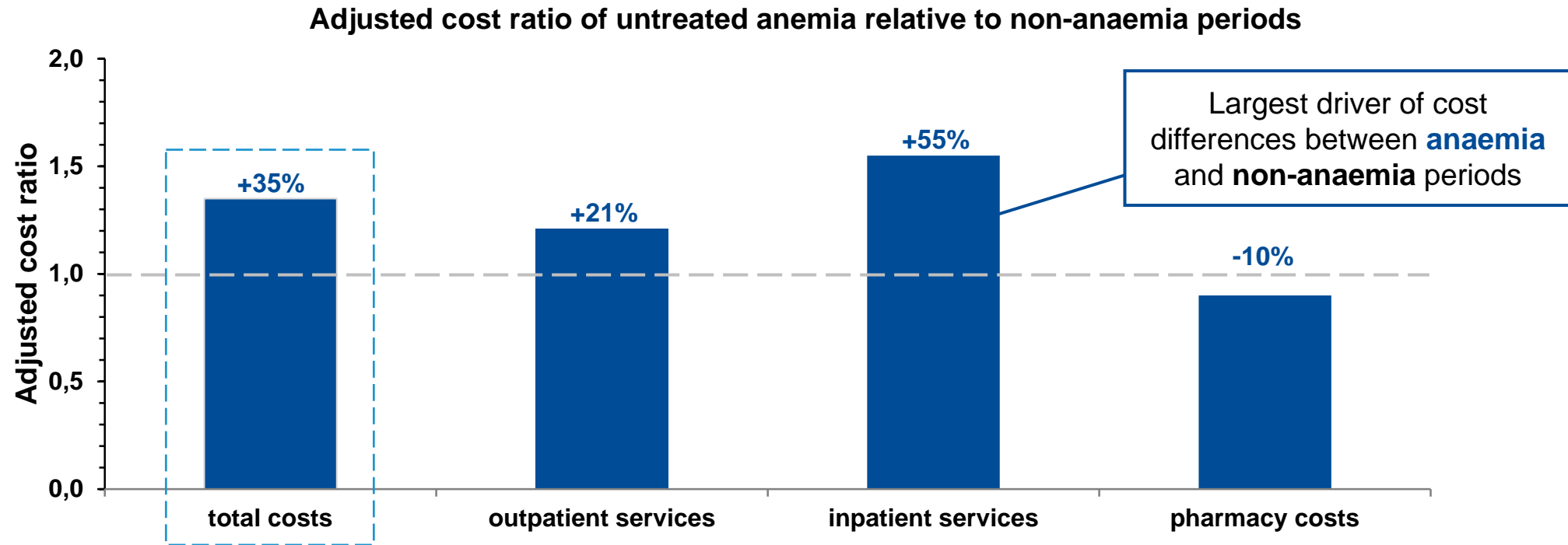
Πολυκεντρική μελέτη στην Αμερική, διασταυρούμενου σχεδιασμού σε **5.222 ενήλικες ασθενείς από 237 κέντρα** (μέση ηλικία 68.2 έτη, 46.6% άντρες)

\*Για την ένταξη στη μελέτη, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τιμή κρεατινίνης ορού 1.5 – 6.0 mg/dL (γυναίκες) ή 2.0 – 6.0 mg/dL (άντρες) τους προηγούμενους 12 μήνες

\*\* Η αναιμία ορίστηκε ως τιμή Hb ≤ 12 g/dL

# Η αναιμία εάν δεν αντιμετωπιστεί αυξάνει σημαντικά το κόστος για το σύστημα υγείας

- Ανάλυση δεδομένων στην Αμερική έδειξε ότι το μέσο μηνιαίο κόστος θεραπείας για ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΝΝ προ-τελικού σταδίου και αναιμία, ήταν 35% υψηλότερο συγκριτικά με τους μη-αναιμικούς ασθενείς λόγω του αυξημένου αριθμού νοσηλειών



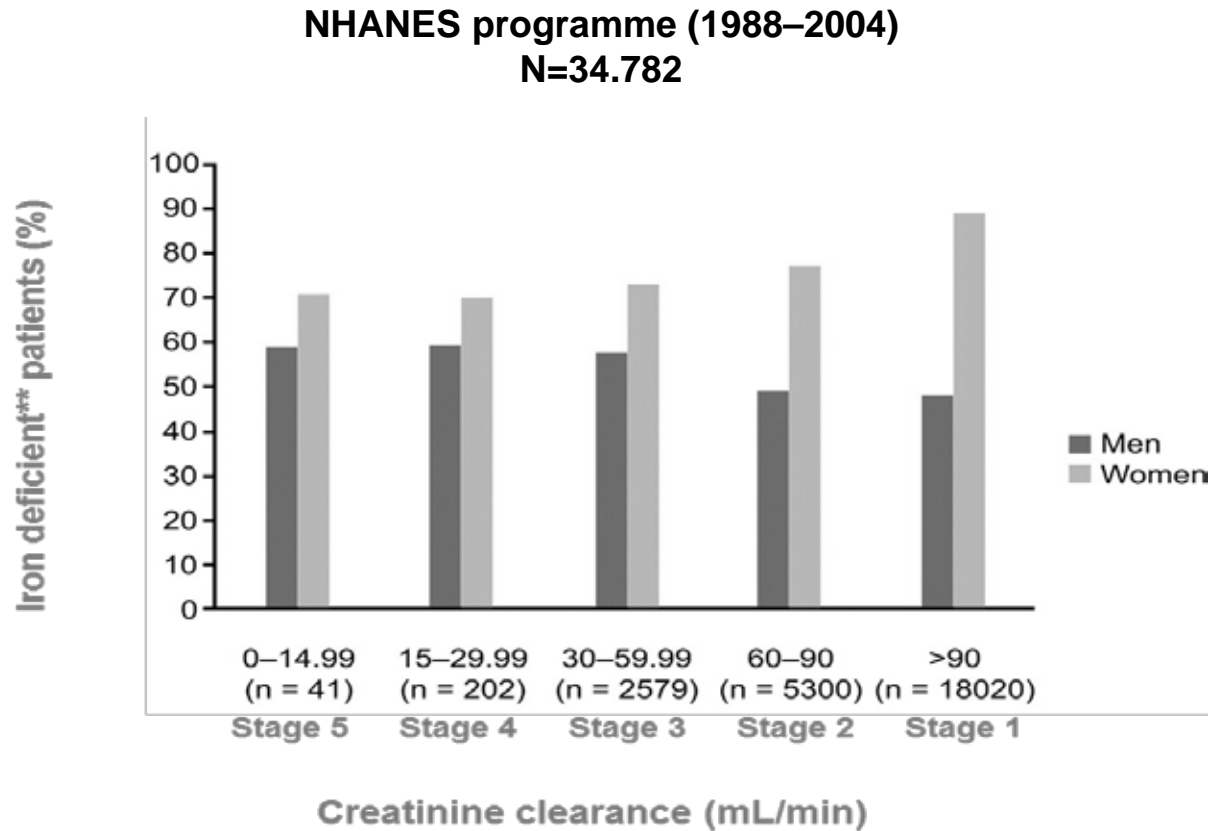
Retrospective observational study, analyzing claims and laboratory data between January 1999 and February 2005 (2001 patients in total, age ≥ 65 years).

# Η σιδηροπενία επηρεάζει το 60%-70% των ασθενών με ΧΝΝ

## Σιδηροπενία\*

Άντρες: 57.8-58.8%

Γυναίκες: 69.9-72.8%



NHANES III (1988 to 1994), NHANES 2-yr datasets, 1999-2000, 2001-2002, and 2003-2004 (US), 34,782 patients, only subjects off hemodialysis and aged 18 or over were studied.

\* Patients with CKD status 3 to 5 (CrCl < 60 mL/min) were considered for this analysis.

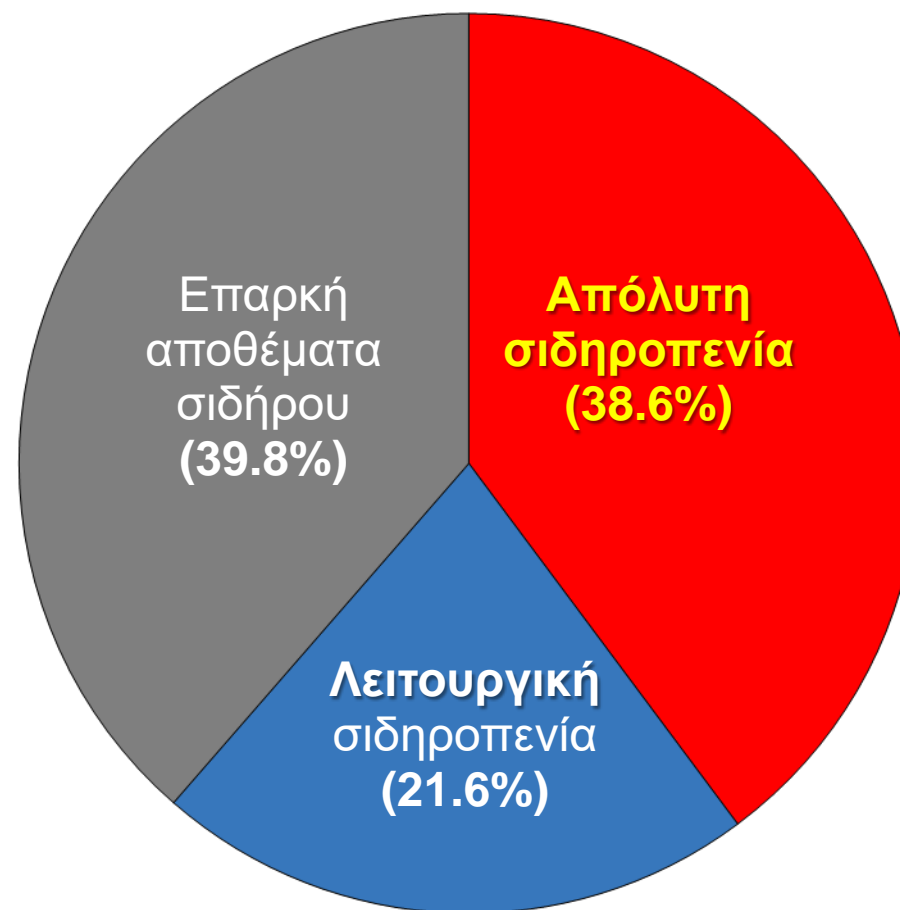
\*\* Iron deficiency has been defined as either serum ferritin < 100 ng/mL or transferrin saturation (TSAT) <20%

# ~60% των ασθενών με ΧΝΝ κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης έχει σιδηροπενία

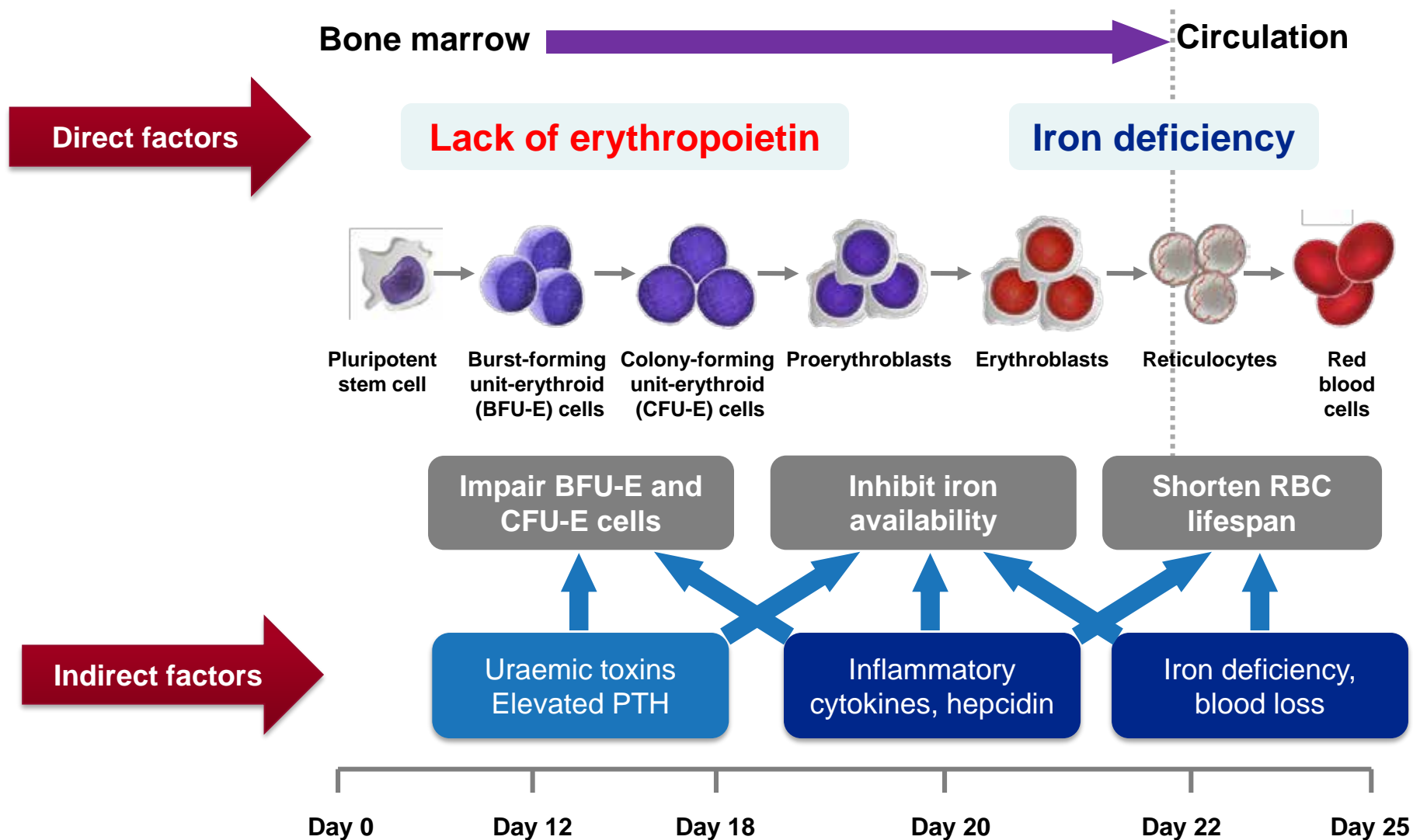
Αναδρομικά δεδομένα από 1.997 ασθενείς σε 779 κέντρα που ξεκίνησαν αιμοκάθαρση (1999–2000)

Ο έλεγχος των αποθεμάτων σιδήρου έγινε με τις ακόλουθες παραμέτρους:

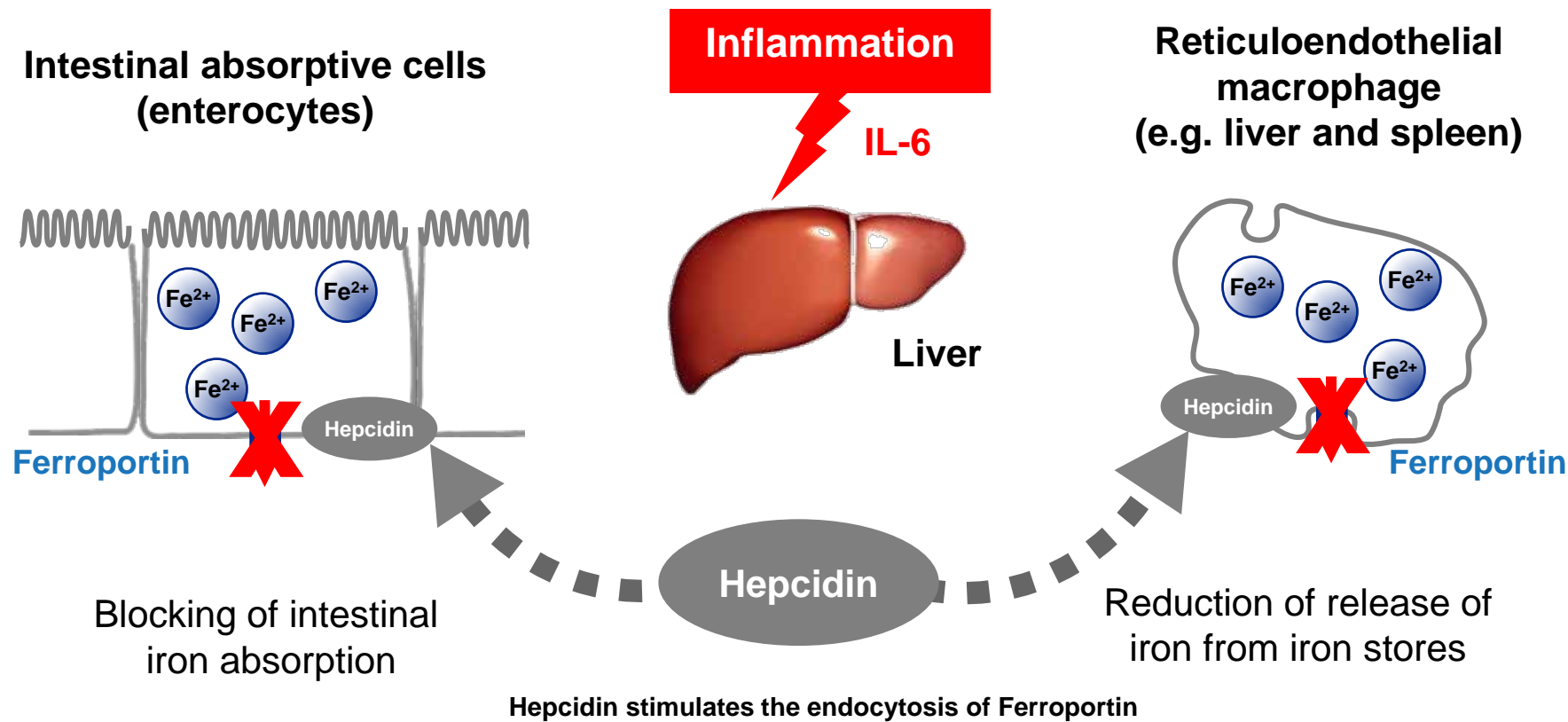
- **Επαρκή αποθέματα σιδήρου** = φερριτίνη ορού  $\geq 100$   $\mu\text{g/L}$  και TSAT  $\geq 20\%$
- **Απόλυτη σιδηροπενία** = φερριτίνη ορού  $< 100$   $\mu\text{g/L}$
- **Λειτουργική σιδηροπενία** = φερριτίνη ορού  $\geq 100$   $\mu\text{g/L}$  και TSAT  $< 20\%$



# Η σιδηροπενία και η έλλειψη ερυθροποιητίνης είναι καθοριστικοί παράγοντες στην παθοφυσιολογία της αναιμίας στη ΧΝΝ

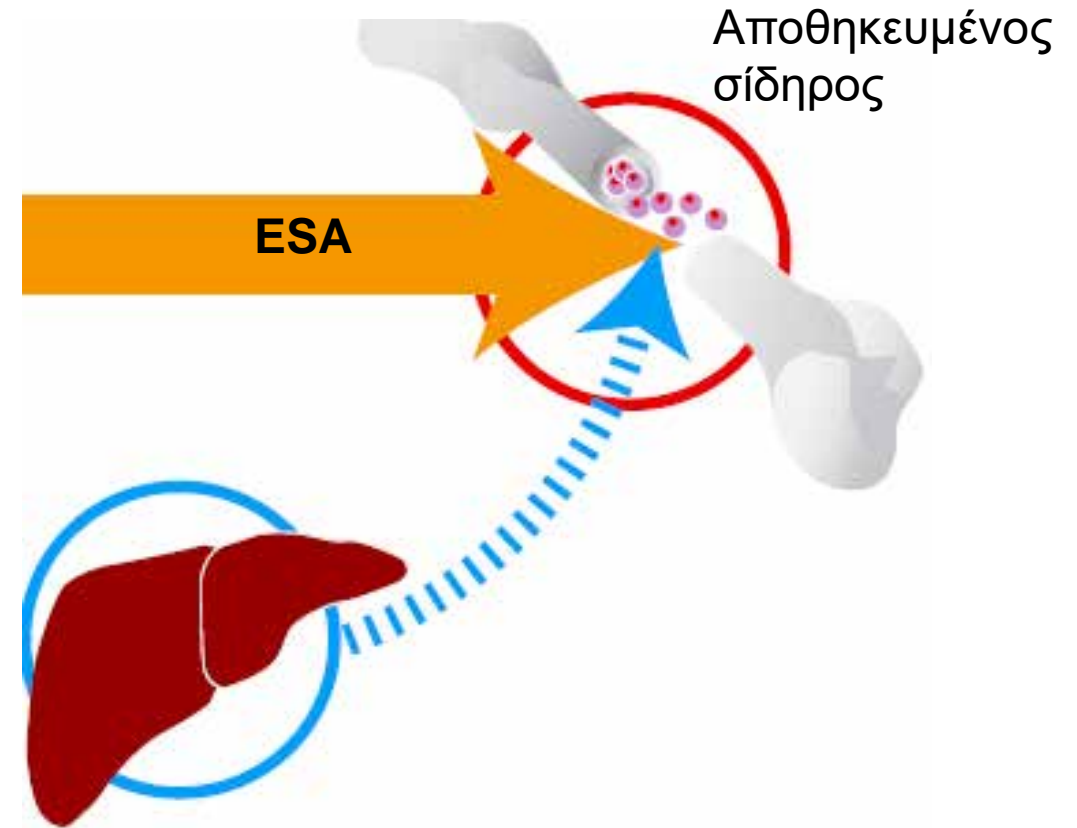


# Η εψιδίνη και η φλεγμονή παίζουν καθοριστικό ρόλο στη δέσμευση του σιδήρου και την ανάπτυξη λειτουργικής σιδηροπενίας



# Η θεραπεία με **ESA** σε ασθενείς με ΧΝΝ αυξάνει τις ανάγκες σε σίδηρο και οδηγεί σε **λειτουργική σιδηροπενία**

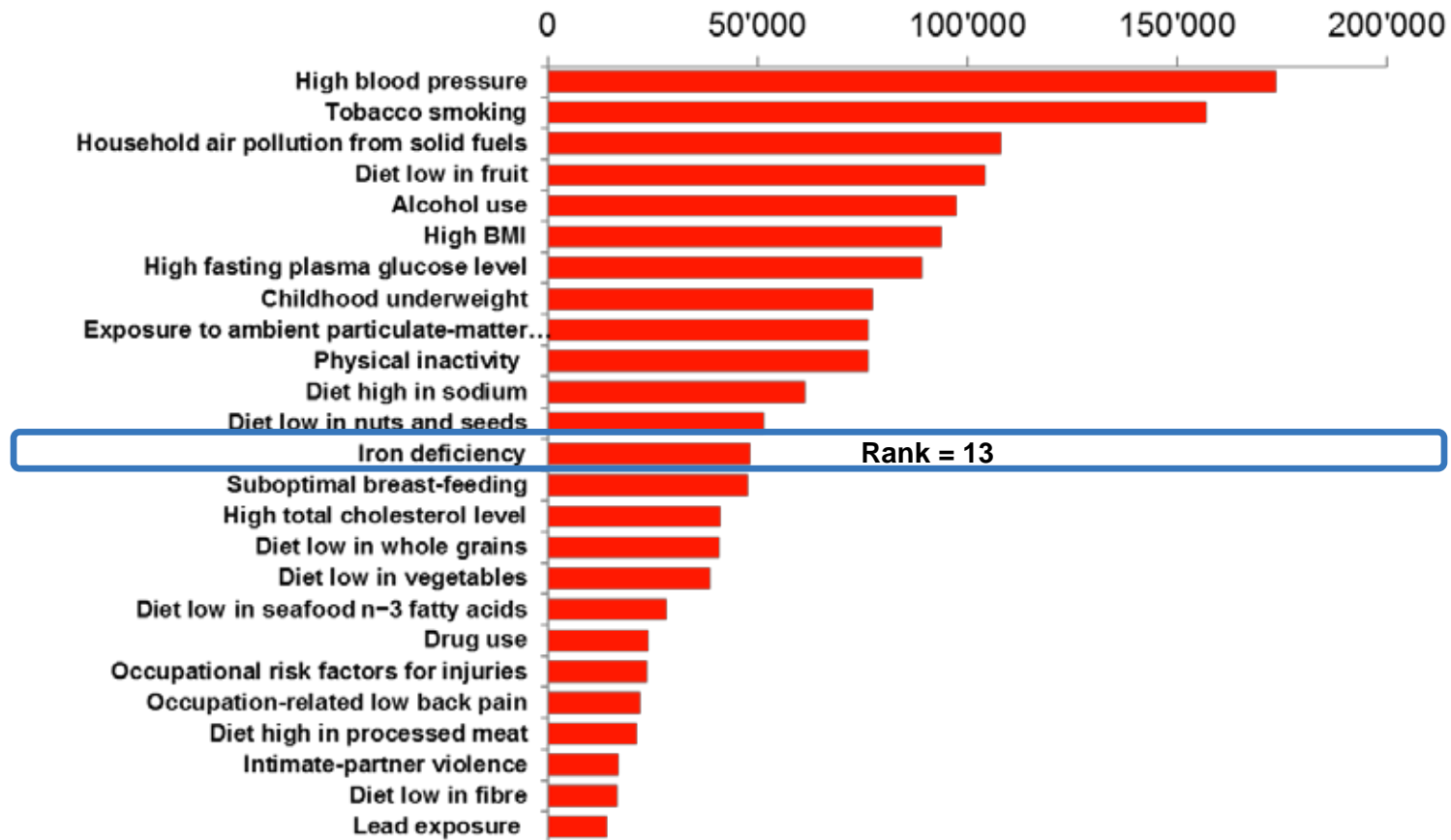
- Η σιδηροπενία είναι το κύριο αίτιο ανεπαρκούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με ESA
- Η χορήγηση ESA **αυξάνει τις ανάγκες για σίδηρο** μέσω της ενεργοποίησης στη σύνθεση νέων RBCs
- Ο αποθηκευμένος σίδηρος συχνά δεν μπορεί να κινητοποιηθεί αρκετά γρήγορα για να καλύψει τις απαιτήσεις της αυξημένης ερυθροποίησης
- **Η επαρκής διαθεσιμότητα σιδήρου ενισχύει την ερυθροποίηση και μειώνει τις απαιτήσεις για ESA**



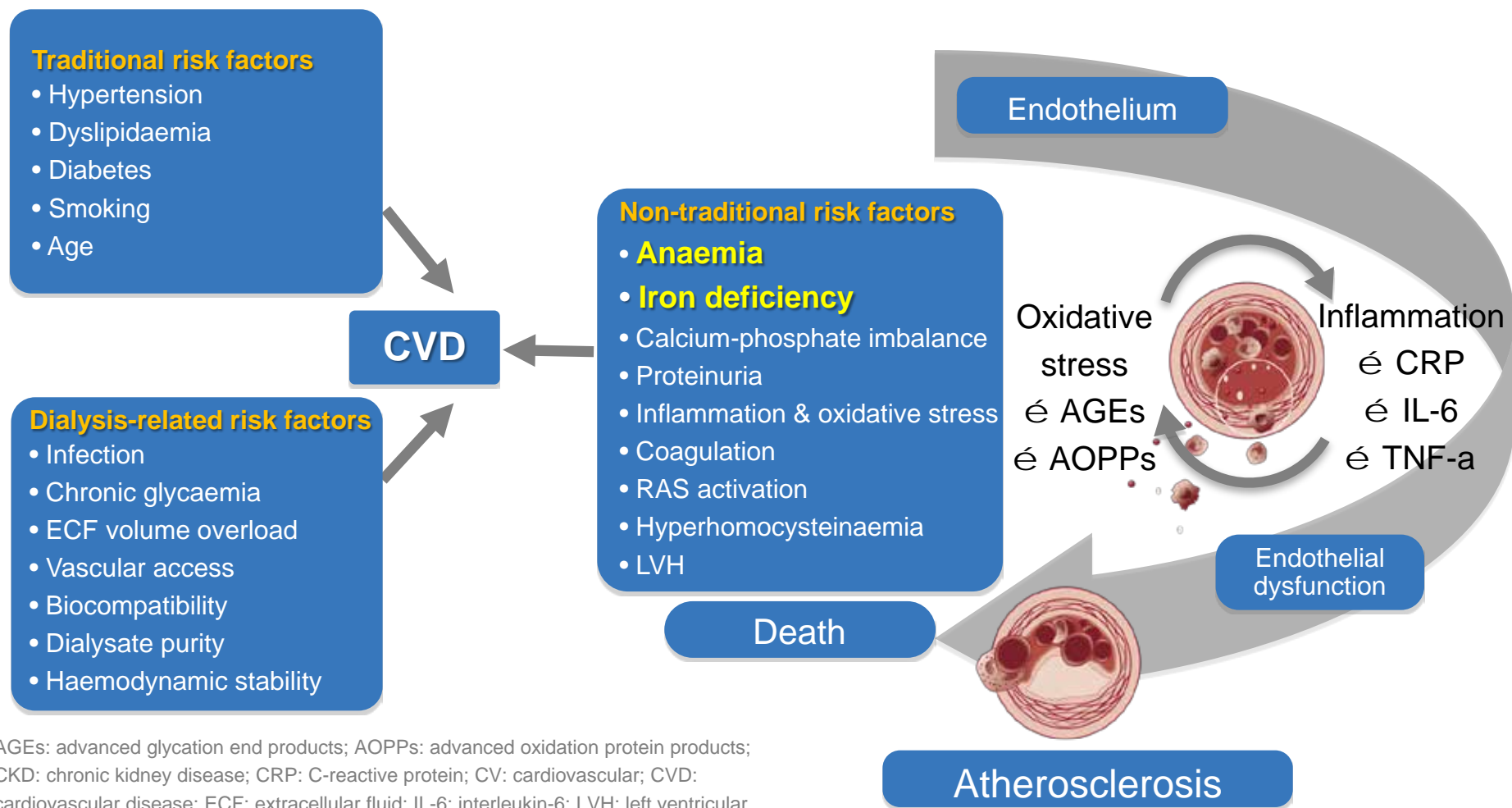


# Η σιδηροπενία είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μειωμένη λειτουργική ικανότητα και θνητότητα

Global DALYs attributable to the 25 leading risk factors in 2010



# Η Αναιμία και η σιδηροπενία αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ΧΝΝ



AGEs: advanced glycation end products; AOPPs: advanced oxidation protein products; CKD: chronic kidney disease; CRP: C-reactive protein; CV: cardiovascular; CVD: cardiovascular disease; ECF: extracellular fluid; IL-6: interleukin-6; LVH: left ventricular hypertrophy; RAS: renin-angiotensin system; TNF-a: tumour necrosis factor-a.

# Θεραπευτικές επιλογές για τη σιδηροπενία στη ΧΝΝ

## Per os σίδηρος

### Ferrous Iron(2+) compounds:

- Sulfate ( $\text{FeSO}_4$ )
- Glycine sulfate
- Fumarate ( $\text{C}_4\text{H}_2\text{FeO}_4$ )
- Gluconate

### Ferric

### Iron(3+) complexes:

- Iron-hydroxide polymaltose complex
- Iron(III)-succinyl protein complex

## IV σίδηρος

### Iron(3+) carbohydrate complexes

- **Ferric carboxymaltose**
- Iron isomaltoside 1000
- Iron dextran
- Ferumoxytol
- Iron **sucrose**
- Ferric gluconate

# Η per os σιδηροθεραπεία

- 1. Συστήνεται** από τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO σε ασθενείς με **XNN προ-τελικού σταδίου** και αναιμία (όπως και ο IV σίδηρος)
2. Αν και έχει σχετικά μικρό **κόστος**, η μακροχρόνια χορήγηση αυξάνει το συνολικό κόστος
3. Η **αναπλήρωση των αποθηκών σιδήρου** με τον από του στόματος χορηγούμενο σίδηρο μπορεί να απαιτήσει **χρονικό διάστημα > 6 μήνες**
4. Η **αποτελεσματικότητα** του per os χορηγούμενου σιδήρου μειώνεται λόγω:
  - a. ελλιπούς απορρόφησης (αυξημένη σύνθεση εψιδίνης)
  - b. δυσανεξίας από το γαστρεντερικό (γαστρεντερικές ΑΕ σε ποσοστό έως και 20%)
  - c. μη – συμμόρφωσης στη θεραπεία

# Η IV σιδηροθεραπεία

- 1. Θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής** σύμφωνα με τις οδηγίες KDIGO για την αναιμία (εναλλακτικά συστήνεται η χορήγηση per os σιδήρου για διάστημα 1-3 μήνες σε ασθενείς με ΧΝΝ προ-τελικού σταδίου)
- 2. Έχει ανώτερο αποτέλεσμα συγκριτικά με τον per os σίδηρο** στη διόρθωση της Hb και την αποκατάσταση των αποθηκών σιδήρου
- 3. Συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ που λαμβάνουν θεραπεία με ESA**
- 4. Είναι αποδεδειγμένα αποτελεσματική και καλά ανεκτή θεραπεία πρώτης γραμμής**



# KDIGO 2012: Συστάσεις για θεραπεία με σίδηρο

2.1.2 For adult CKD patients with anemia **not on iron or ESA therapy** we suggest a **trial of I.V. iron** (or in CKD **ND** patients alternatively a 1–3 month trial of **oral iron** therapy) if (2C):

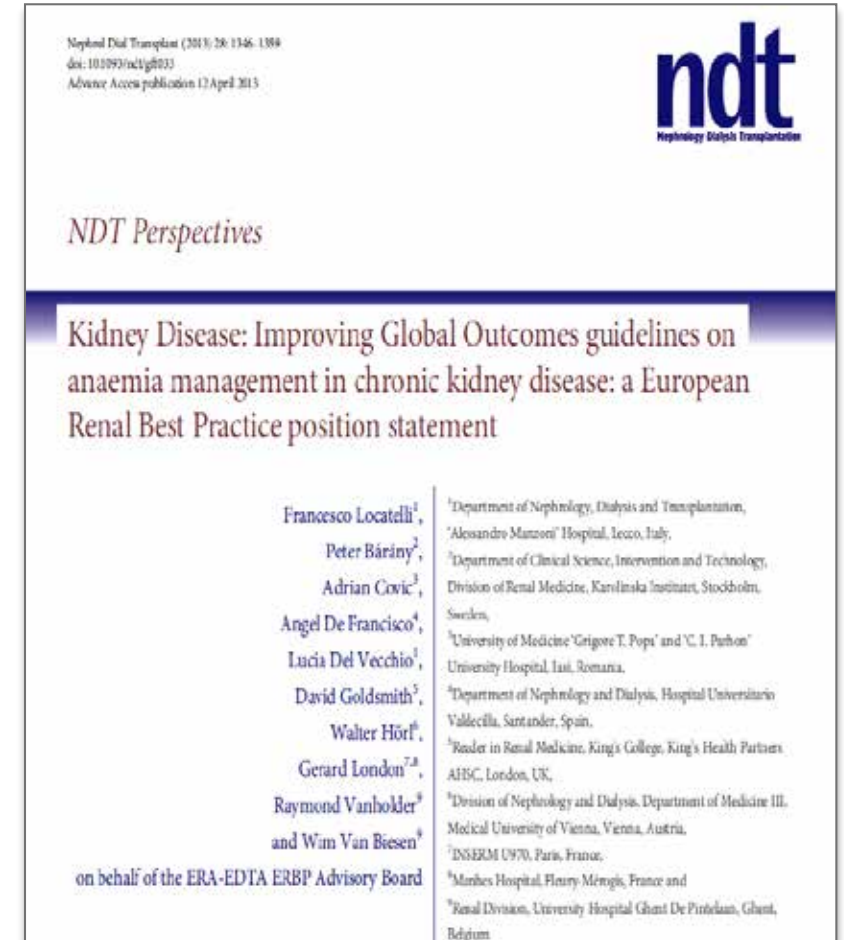
- an increase in Hb concentration **without starting ESA** treatment is desired\*, and
- **TSAT is  $\leq 30\%$  and serum ferritin is  $\leq 500$  ng/mL**

\* Based on patient symptoms and overall clinical goals, including avoidance of transfusion and improvement in anemia-related symptoms, and after exclusion of active infection and other causes of ESA hypo-responsiveness

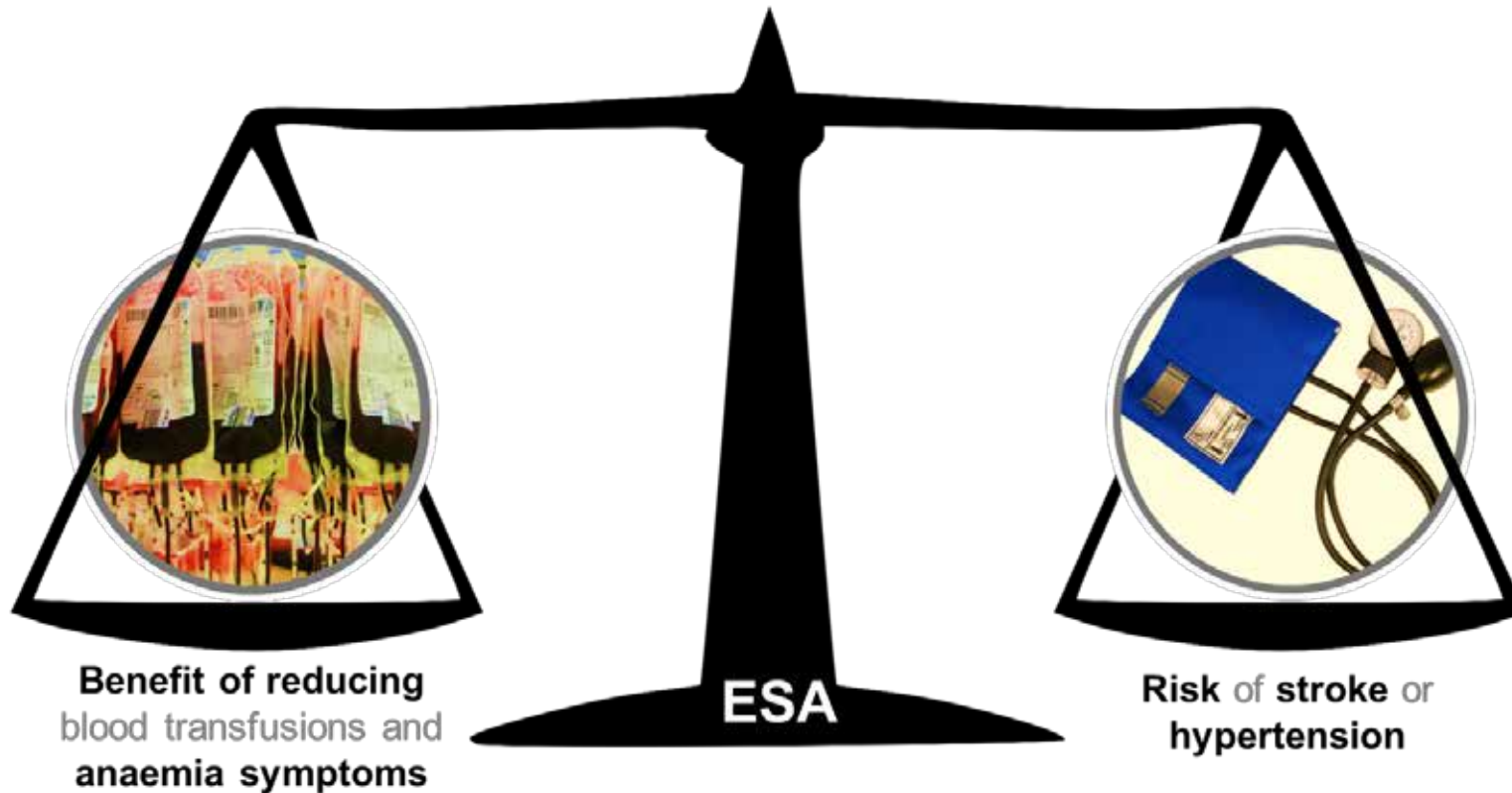
# ERBP Position Statement 2013: Σιδηροθεραπεία στη ΧΝΝ

- For adult CKD patients with anaemia **not on iron or ESA** therapy we suggest a **trial with iron therapy** (either IV or, when tolerated, orally as a first step in **ND-CKD** patients, especially in CKD II to III, or in **PD** patients) if :
  - ü there is an **absolute iron deficiency** (TSAT <20% and serum ferritin <100 ng/mL)
- OR
  - ü an increase in Hb concentration **without starting ESA** treatment is desired and
    - § TSAT is <25% and ferritin is <200 ng/mL (**ND-CKD patients**)
    - § TSAT is <25% and ferritin is <300 ng/mL (**Dialysis patients**)

- Following iron treatment, **the limit of TSAT of 30% and serum ferritin of 500 ng/mL** should not be intentionally exceeded in both **ND-CKD and dialysis patients**



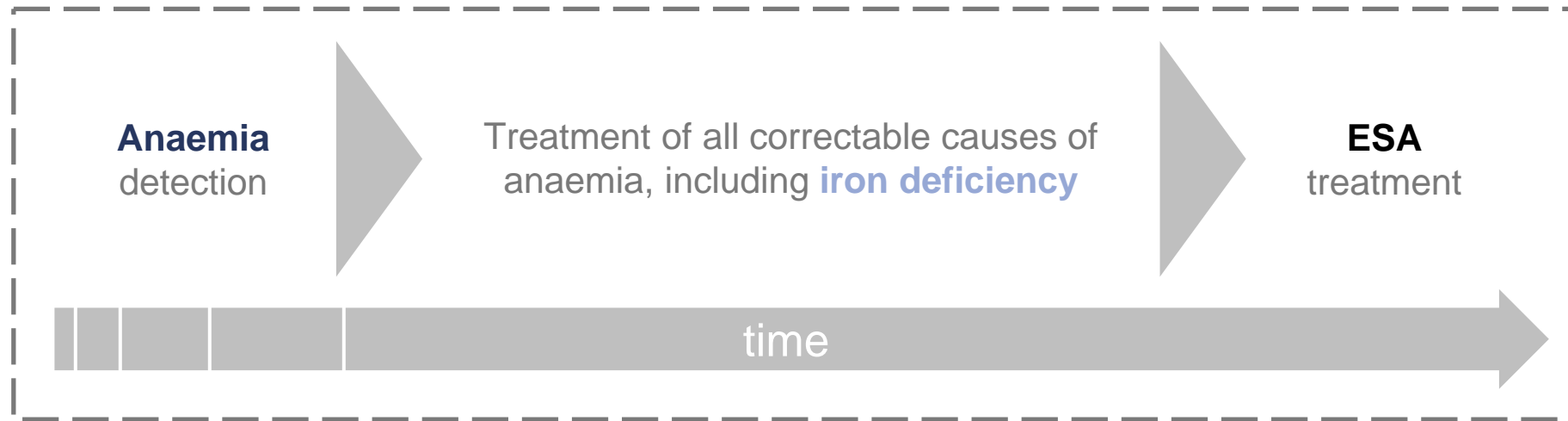
# Οι διεθνείς και οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν τη διόρθωση της σιδηροπενίας πριν την έναρξη θεραπείας με ESA



**3.2** In initiating and maintaining ESA therapy, we recommend balancing the potential benefits of reducing **blood transfusions** and anaemia-related symptoms against the risks of harm in individual patients (e.g., stroke, vascular access loss, hypertension). (1B)



# Οι διεθνείς και οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν τη διόρθωση της σιδηροπενίας πριν την έναρξη θεραπείας με ESA



Untreated iron deficiency is an important cause of **hyporesponsiveness** to ESA treatment.

**3.1** Address all **correctable causes of anemia** (including iron deficiency and inflammatory states) prior to initiation of ESA therapy. (Not Graded).

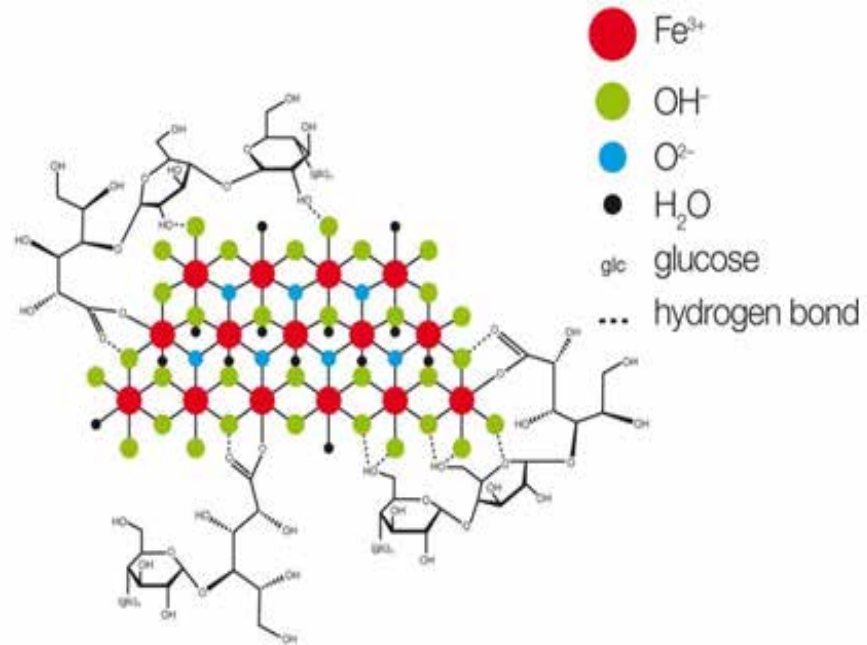
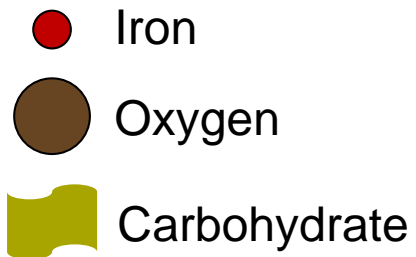
**1.2.1** ESA (erythropoietic stimulating agent) therapy should not be initiated in the presence of **absolute iron deficiency** without also managing the iron deficiency.

# Οι περισσότερες μελέτες (2000–2015) δείχνουν ανώτερη αποτελεσματικότητα για τον IV σίδηρο συγκριτικά με τον per os

Μελέτη	Ομάδες θεραπείας	n	Διάρκεια	ESA (%)	Συμπεράσματα
Van Wyck DB, <i>et al. Kidney Int</i> 2005;68:2846–56	IV iron sucrose vs oral ferrous sulfate	95 vs 93	8 εβδομάδες	38–41%	Ο IV σίδηρος είναι πιο αποτελεσματικός από τον per os σίδηρο. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις ΑΕ
Charytan C, <i>et al. Nephron Clin Pract</i> 2005;100:c55–c62	IV iron sucrose vs oral ferrous sulfate	48 vs 48	6 εβδομάδες	100%	Ο IV σίδηρος είναι πιο αποτελεσματικός από τον per os σίδηρο. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις ΑΕ
Agarwal R, <i>et al. Am J Nephrol</i> 2006;26:445–54	IV sodium ferric gluconate vs oral ferrous sulfate	36 vs 39	6 εβδομάδες	0%	Ο IV σίδηρος οδήγησε σε ταχύτερη αναπλήρωση των αποθηκών σιδήρου, - QoL
Aggarwal HK, <i>et al. J Assoc Physic India</i> 2003;51:170–4	IV iron dextran vs oral ferrous sulfate	20 vs 20	3 μήνες	100%	Ο IV σίδηρος είναι πιο αποτελεσματικός από τον per os σίδηρο. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις ΑΕ
Stoves J, <i>et al. Nephrol Dial Transplant</i> 2001;16:967–74	IV iron sucrose vs oral ferrous sulfate	22 vs 23	6 μήνες	100%	Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ του IV και του per os σιδήρου
Spinowitz BS, <i>et al. J Am Soc Nephrol</i> 2008;19:1599–605	IV ferumoxytol vs oral iron	228 vs 76	5 μήνες	36–43%	Ο IV σίδηρος είναι πιο αποτελεσματικός από τον per os σίδηρο με λιγότερες ΑΕ
Qunibi W, <i>et al. Nephrol Dial Transplant</i> 2011;16:1599–607	IV FCM vs oral ferrous sulfate	147 vs 103	8 εβδομάδες	23–25%	Ο IV σίδηρος είναι πιο αποτελεσματικός από τον per os σίδηρο με λιγότερες ΑΕ
McMahon LP, <i>et al. Nephrol Dial Transplant</i> 2010;25:920–6	IV iron sucrose vs oral iron sulfate	52 vs 48	12 μήνες	0%	Ο IV σίδηρος οδήγησε σε μεγαλύτερες αυξήσεις του TSAT και της φερριτίνης στους 6 μήνες έως το τέλος της μελέτης
MacDougall IC, <i>et al. Nephrol Dial Transplant</i> 2014;0:1–10	IV ferric carboxymaltose vs oral iron	305 vs 317	56 εβδομάδες	0%	Ο IV σίδηρος είναι πιο αποτελεσματικός από τον per os σίδηρο. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις ΑΕ
Agarwal R, <i>et al. Kidney Intl</i> 2015;doi:10.1038/ki.2015.163	IV iron sucrose vs oral ferrous sulfate	67 vs 69	24 μήνες	8.1%	Ο IV σίδηρος σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ΑΕ
Kalra PA, <i>et al. Nephrol Dial Transplant</i> 2015;pii:gfv293	IV iron isomaltoside 1000 vs oral iron	233 vs 118	8 εβδομάδες	0%	Ο IV σίδηρος είναι πιο αποτελεσματικός από τον per os σίδηρο. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις ΑΕ

# Η μοριακή δομή του καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου (FCM)

## Το μόριο του καρβοξυμαλτοζικού σιδήρου



Σύμπλοκο τρισθενούς σιδήρου-οξυ-υδροξειδίου με καρβοξυμαλτόζη

# Το FCM μπορεί να χορηγηθεί με απλή ενδοφλέβια ένεση ή έγχυση

- **Σταθερό σύμπλοκο** που επιτρέπει την ελεγχόμενη αποδέσμευση του σιδήρου στα όργανα στόχους
- **Ταχεία και απλή IV χορήγηση 1g σιδήρου σε μόλις 15 λεπτά**
- **Μέγιστη εβδομαδιαία αθροιστική δόση: 1 g σιδήρου**
- Δεν περιέχει δεξτράνη
- Σχεδιασμένο να έχει χαμηλή ανοσογονικότητα
- Αποκαθιστά γρήγορα και αποτελεσματικά τις αποθήκες σιδήρου
- **Ενδείκνυται για τη θεραπεία της σιδηροπενίας όταν τα από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα σιδήρου δεν είναι αποτελεσματικά ή δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν**



# FCM: ταχεία και απλή IV χορήγηση σιδήρου σε μόλις 15 λεπτά

- **Χορήγηση έως και 1.000 mg σιδήρου σε 15 λεπτά**

- § Με μια απλή ενδοφλέβια έγχυση

- § Με μια ενδοφλέβια ένεση

## Δοσολογικό σχήμα Ferinject®<sup>1</sup>

Hb		Σωματικό βάρος ασθενή		
g/dl	mmol/l	< 35 kg	από 35 kg έως <70 kg	≥70 kg
<10	<6,2	500 mg σιδήρου	1.500 mg σιδήρου	2.000 mg σιδήρου
10 έως <14	6,2 έως <8,7	500 mg σιδήρου	1.000 mg σιδήρου	1.500 mg σιδήρου
≥14	≥8,7	500 mg σιδήρου	500 mg σιδήρου	500 mg σιδήρου

# Η κλινική εμπειρία με το FCM είναι μεγάλη παγκοσμίως

Nephrol Dial Transplant (2014) 29: 2075–2084  
doi: 10.1093/ndt/gfu208  
Advance Access publication 2 June 2014

**FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia**

Iain C. Macdougall<sup>1</sup>, Andreas H. Bock<sup>2</sup>, Fernando Carrera<sup>3</sup>, Kai-Uwe Eckardt<sup>4</sup>, Carlo Gaillard<sup>5</sup>, David Van Wyck<sup>6</sup>, Bernard Roubert<sup>7</sup>, Jacqueline G. Nolen<sup>7</sup>, Simon D. Roger<sup>8</sup> on behalf of the FIND-CKD Study Investigators<sup>†</sup>

Macdougall *et al.* *BMC Nephrology* (2017) 18:24  
DOI 10.1186/s12882-017-0444-6

BMC Nephrology

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Renal function in patients with non-dialysis chronic kidney disease receiving intravenous ferric carboxymaltose: an analysis of the randomized FIND-CKD trial



Nephrol Dial Transplant (2017) 32: 1530–1539  
doi: 10.1093/ndt/gfw264  
Advance Access publication 27 February 2017

**Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial**

Simon D. Roger<sup>1</sup>, Carlo A. Gaillard<sup>2</sup>, Andreas H. Bock<sup>3</sup>, Fernando Carrera<sup>4</sup>, Kai-Uwe Eckardt<sup>5</sup>, David B. Van Wyck<sup>6</sup>, Maureen Cronin<sup>7</sup>, Yvonne Meier<sup>7</sup>, Sylvain Larroque<sup>7</sup> and Iain C. Macdougall<sup>8</sup> on behalf of the FIND-CKD Study Investigators

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency

Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Josep Comin Colet, M.D., Gerasimos Filippatos, M.D., Ronnie Willenheimer, M.D., Kenneth Dickstein, M.D., Ph.D., Helmut Drexler, M.D.,\* Thomas F. Lüscher, M.D., Boris Bart, M.D., Waldemar Banasiak, M.D., Ph.D., Joanna Niegowska, M.D., Bridget-Anne Kirwan, Ph.D., Claudio Mori, M.D., Barbara von Eisenhart Rothe, M.D., Stuart J. Pocock, Ph.D., Philip A. Poole-Wilson, M.D.,\* and Piotr Ponikowski, M.D., Ph.D., for the FAIR-HF Trial Investigators<sup>†</sup>



European Journal of Heart Failure (2015) 17, 329–339  
doi:10.1002/ejhf.229

## The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study

Piotr Ponikowski<sup>1\*</sup>, Gerasimos Filippatos<sup>2</sup>, Josep Comin Colet<sup>3,4</sup>, Ronnie Willenheimer<sup>5,6</sup>, Kenneth Dickstein<sup>7,8</sup>, Thomas Lüscher<sup>9</sup>, Giedrius Gaudesius<sup>10</sup>, Barbara von Eisenhart Rothe<sup>10</sup>, Claudio Mori<sup>10</sup>, Nicola Greenlaw<sup>11</sup>, Ian Ford<sup>1</sup>, Iain Macdougall<sup>12</sup>, Stefan D. Anker<sup>13</sup>, and for the FAIR-HF Trial Investigators



European Journal of Heart Failure (2013) 15, 1247–1256  
doi:10.1093/ejhf/etd099

## Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial

Gerasimos Filippatos<sup>1</sup>, Dimitrios Farmakis<sup>1</sup>, Josep Comin Colet<sup>2,3</sup>, Kenneth Dickstein<sup>4,5</sup>, Thomas F. Lüscher<sup>6</sup>, Ronnie Willenheimer<sup>7,8</sup>, John Parisis<sup>1</sup>, Giedrius Gaudesius<sup>9</sup>, Claudio Mori<sup>7</sup>, Barbara von Eisenhart Rothe<sup>7</sup>, Nicola Greenlaw<sup>10</sup>, Ian Ford<sup>10</sup>, Piotr Ponikowski<sup>11</sup>, and Stefan D. Anker<sup>12,13</sup>

## 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

Wajeh Y. Qunibi<sup>1</sup>, Carlos Martinez<sup>2</sup>, Mark Smith<sup>3</sup>, Joseph Benjamin<sup>4</sup>, Antoinette Mangione<sup>5</sup> and Simon D. Roger<sup>6</sup>



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehu385

**FASTTRACK ESC HOT LINE**  
Heart failure/cardiomyopathy

## Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency<sup>†</sup>

Piotr Ponikowski<sup>1,2\*</sup>, Dirk J. van Veldhuisen<sup>3</sup>, Josep Comin-Colet<sup>4</sup>, Georg Ertl<sup>5,6</sup>, Michel Komajda<sup>7</sup>, Viacheslav Mareev<sup>8</sup>, Theresa McDonagh<sup>9</sup>, Alexander Parkhomenko<sup>10</sup>, Luigi Tavazzi<sup>11</sup>, Victoria Levesque<sup>12</sup>, Claudio Mori<sup>12</sup>, Bernard Roubert<sup>12</sup>, Gerasimos Filippatos<sup>13</sup>, Frank Ruschitzka<sup>14</sup>, and Stefan D. Anker<sup>15</sup>, for the CONFIRM-HF Investigators



European Heart Journal (2013) 34, 30–38  
doi:10.1093/eurheartj/ehs504

**CLINICAL RESEARCH**  
Heart failure/cardiomyopathy

## The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study

Josep Comin-Colet<sup>1,2\*</sup>, Mitja Lainscak<sup>3,4</sup>, Kenneth Dickstein<sup>5,6</sup>, Gerasimos S. Filippatos<sup>7</sup>, Patrick Johnson<sup>8</sup>, Thomas F. Lüscher<sup>9</sup>, Claudio Mori<sup>9</sup>, Ronnie Willenheimer<sup>10,11</sup>, Piotr Ponikowski<sup>12,13</sup>, and Stefan D. Anker<sup>14</sup>



European Journal of Heart Failure (2017)  
doi:10.1002/ejhf.823

## Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis

Stefan D. Anker<sup>1\*</sup>, Bridget-Anne Kirwan<sup>2,3</sup>, Dirk J. van Veldhuisen<sup>4</sup>, Gerasimos Filippatos<sup>5</sup>, Josep Comin-Colet<sup>6</sup>, Frank Ruschitzka<sup>7</sup>, Thomas F. Lüscher<sup>7</sup>, Gregory P. Arutyunov<sup>8</sup>, Michael Motro<sup>9</sup>, Claudio Mori<sup>10</sup>, Bernard Roubert<sup>10</sup>, Stuart J. Pocock<sup>2</sup>, and Piotr Ponikowski<sup>11</sup>

# Η μελέτη **FIND-CKD** στη Νεφρολογία

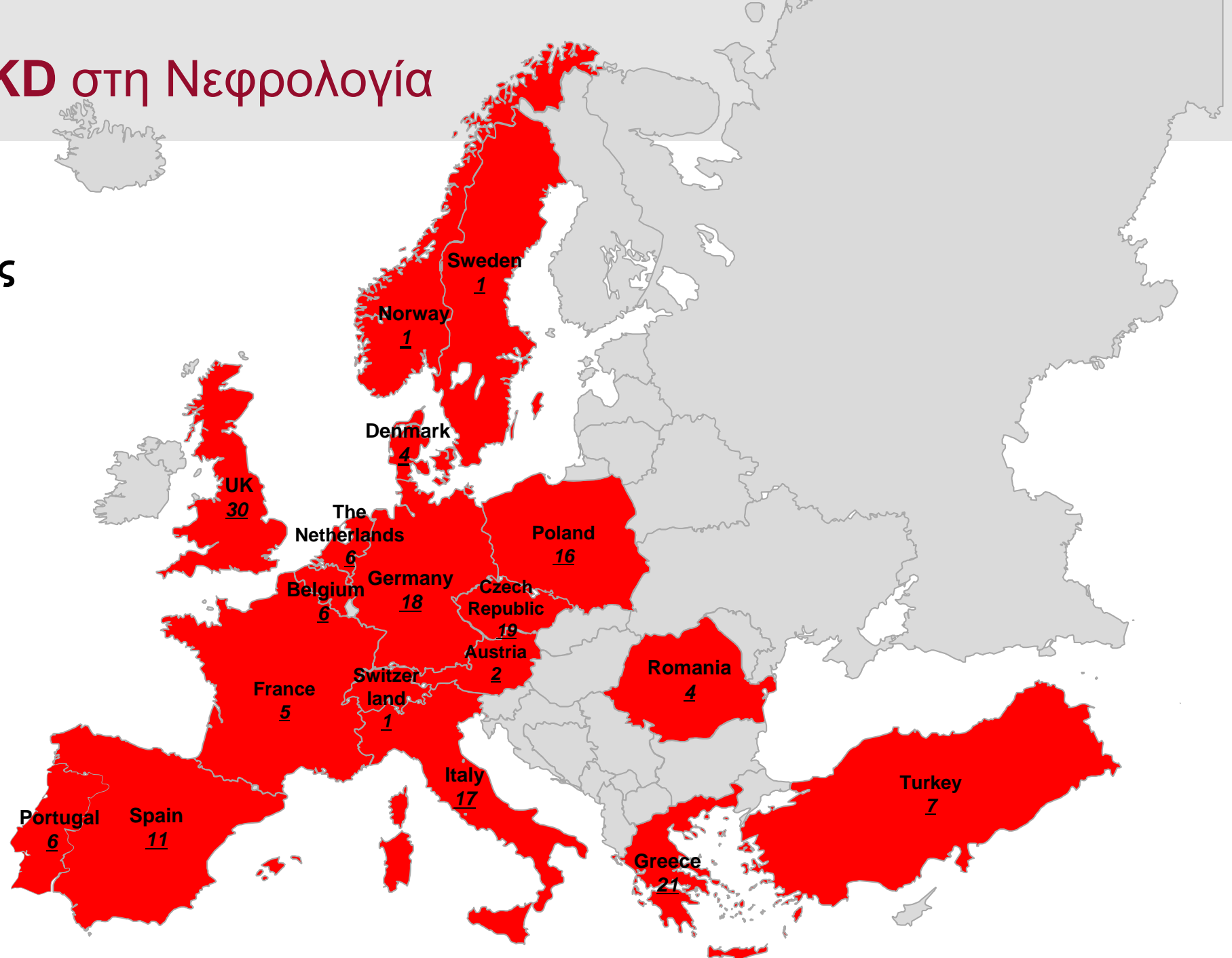
**20** χώρες παγκοσμίως

**193** κέντρα

**626** ασθενείς

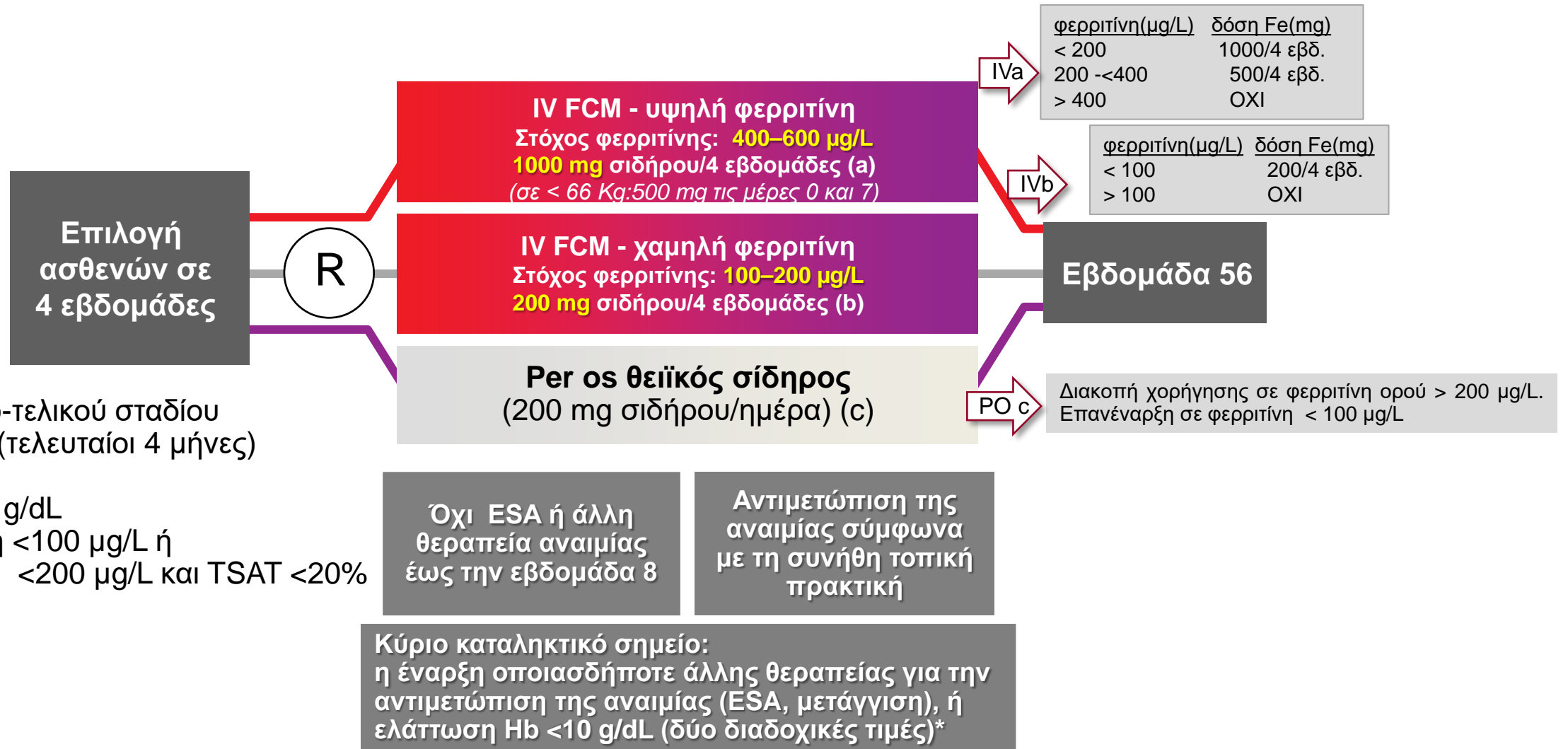
**56** εβδομάδες

**Ελλάδα: 21** κέντρα



# FIND-CKD: Σχεδιασμός

Προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη με 3 ομάδες θεραπείας



- ΧΝΝ προ-τελικού σταδίου
- Όχι ESA (τελευταίοι 4 μήνες)

- Hb: 9–11 g/dL
- Φερριτίνη <100 µg/L ή <200 µg/L και TSAT <20%

- Χωρίς δυσανεξία
- γαστρεντερικές διαταραχές με τον per os σίδηρο

\* χωρίς αύξηση της Hb ≥ 0.5 g/dL μεταξύ των διαδοχικών τιμών



# FIND-CKD: Κριτήρια ένταξης ασθενών στη μελέτη

- $\geq 18$  ετών
- **ΧΝΝ προ-τελικού σταδίου**
  - $eGFR \leq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (MDRD-4)
  - Απώλεια  $eGFR \leq 12 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{year}$
  - Αναμενόμενη τιμή  $eGFR \geq 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$  σε 12 μήνες
- **Όχι λήψη ESA τους τελευταίους 4 μήνες** πριν την τυχαιοποίηση
- **Στις 4 εβδομάδες** της τυχαιοποίησης:
  - Hb: 9-11 g/dL
  - Φερριτίνη ορού  $< 100 \text{ μg/L}$  (ή  $< 200 \text{ μg/L}$  και TSAT  $< 20\%$ )

# FIND-CKD: Κύριο καταληκτικό σημείο

- Ο χρόνος έως την έναρξη άλλης θεραπείας για την αναιμία ή μείωσης της τιμής της Hb
  - § Η έναρξη άλλης θεραπείας για την αντιμετώπιση της αναιμίας (ESA, μεταγγίσεις ή αλλαγή στη σιδηροθεραπεία)
  - § Η μείωση της **Hb < 10 g/dL** σε δύο διαδοχικές τιμές **την εβδομάδα 8 ή μετά**, χωρίς αύξηση της  $Hb \geq 0.5$  g/dL μεταξύ δύο διαδοχικών μετρήσεων



# FIND-CKD: Χαρακτηριστικά ασθενών στην έναρξη

	Ομάδα FCM υψηλής φερριτίνης (n=153)	Ομάδα FCM χαμηλής φερριτίνης (n=152)	Ομάδα per os σιδήρου (n=308)
<b>Hb, g/dL</b>			
Mean (SD)	10.3 (0.7)	10.5 (0.8)	10.4 (0.7)
<10 g/dL, %	28.1	21.1	23.7
≥10 g/dL, %	69.3	73.7	74.4
<b>Ferritin, µg/L</b>			
Mean (SD),	57.7 (48.1)	56.4 (49.2)	57.3 (42.4)
<100 µg/L, %	80.4	81.6	81.5
≥100 µg/L, %	15.0	14.5	13.3
<b>TSAT, %</b>			
Mean (SD)	16.2 (16.7)	16.1 (8.3)	15.5 (7.6)
<20%, %	73.2	75.0	69.8
≥20%, %	20.9	22.4	25.3
<b>C-reactive protein, mg/L</b>			
Mean (SD)	6.7 (11.3)	6.2 (9.1)	5.2 (6.1)
Median (range)	3.4 (0.0, 99.7)	4.0 (0.0, 94.0)	3.5 (0.0, 59.1)

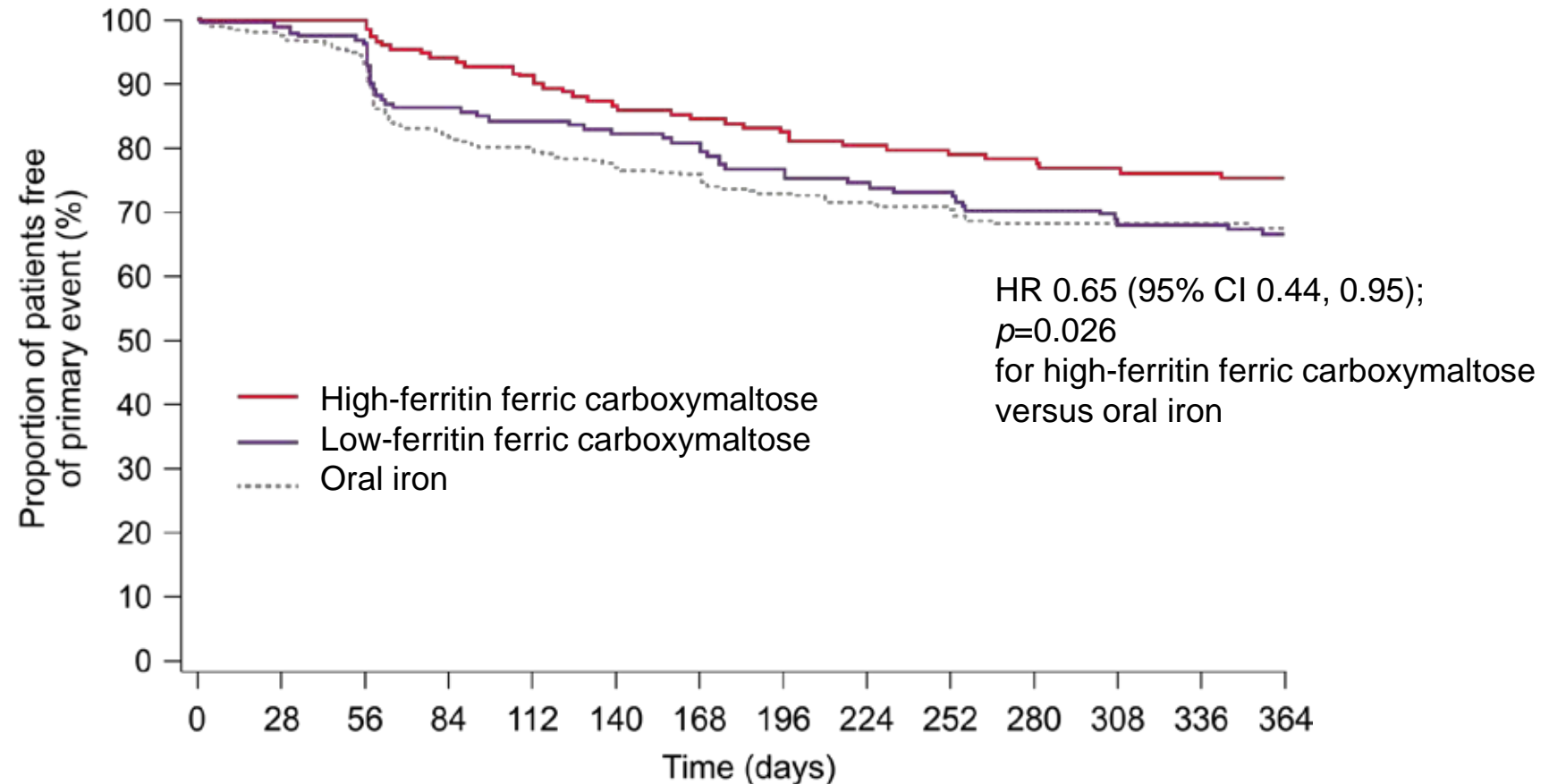
\*Intention-to-treat population. Continuous variables are shown as mean (SD)

# FIND-CKD: Δόσεις FCM σε κάθε ομάδα θεραπείας

	Ομάδα FCM υψηλής φερριτίνης (n=154)	Ομάδα FCM χαμηλής φερριτίνης (n=150)
<b>Συνολική ετήσια δόση (mg)*</b>		
Μέση τιμή (SD)	<b>2.685</b> (978)	1.040 (618)
Διάμεση τιμή	2.500	1.000
Min, Max	1.000, 6.500	200, 2.800

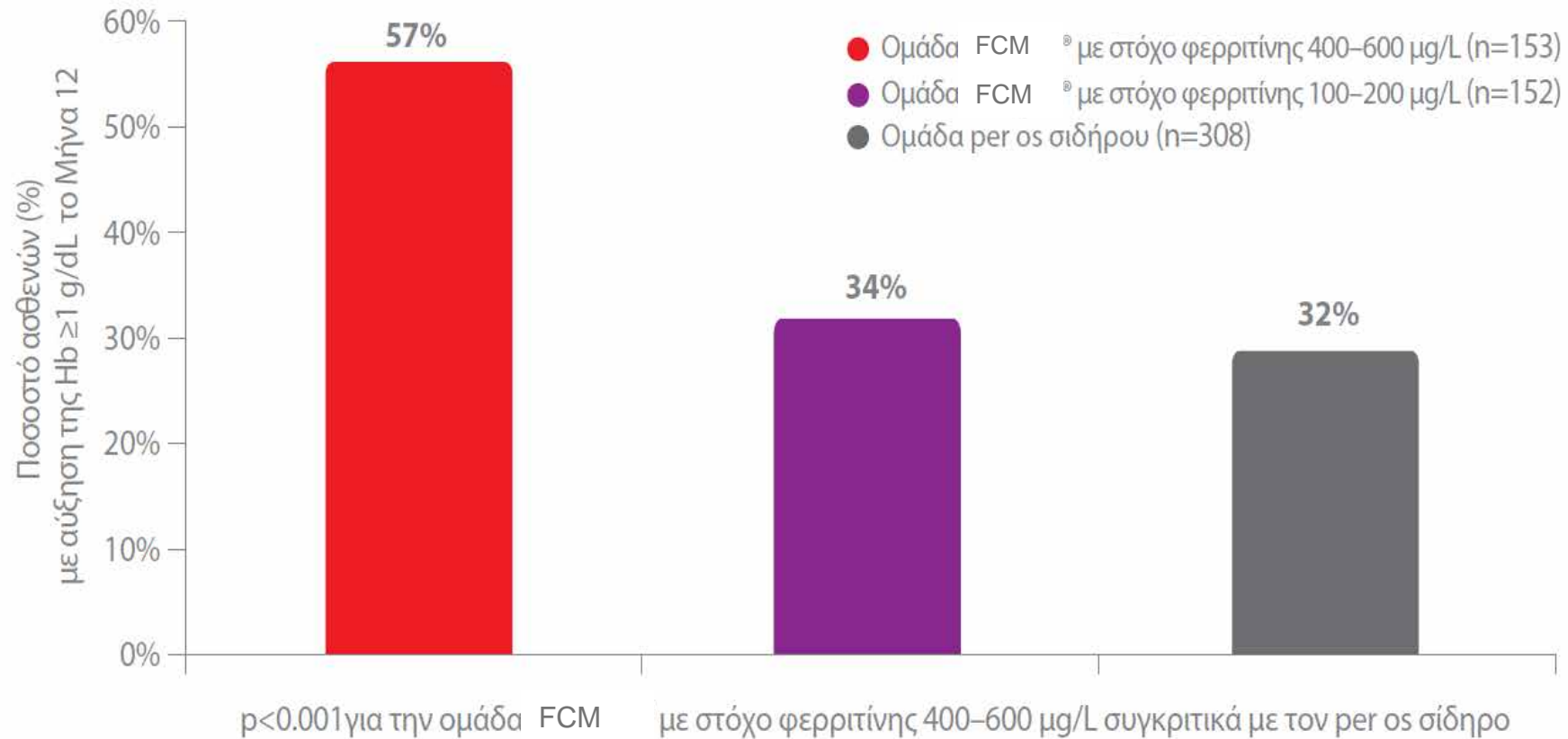
\* Safety population

# TRINITY-CKD: 3 στους 4 ασθενείς (76.5%) που έλαβαν FCM σε αρχική δόση 1g δεν χρειάστηκαν ESA ή άλλη θεραπεία για την αναιμία για 1 έτος



	No. at risk													
	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364
High serum ferritin FCM	153	153	150	139	134	126	123	118	114	112	110	107	106	81
Low serum ferritin FCM	152	150	145	129	124	121	117	109	106	103	96	93	93	75
Oral iron	308	299	278	241	229	219	212	203	198	194	185	185	184	151

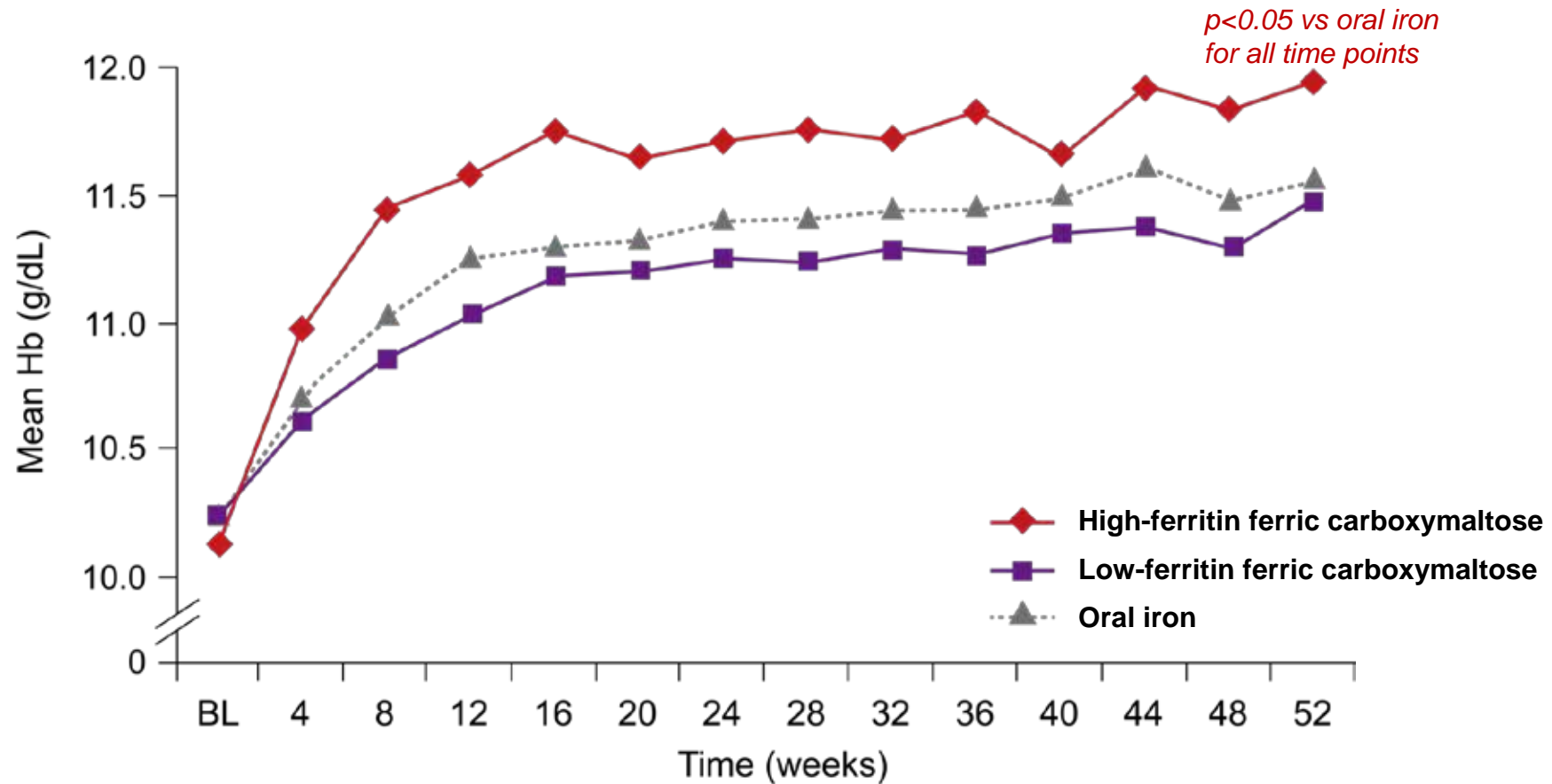
# FIND-CKD: Το FCM είναι σημαντικά πιο αποτελεσματικό από τον per os σίδηρο (ποσοστό ασθενών αύξησης της Hb $\geq 1$ g/dL)\*



Προσαρμογή από Macdougall IC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014

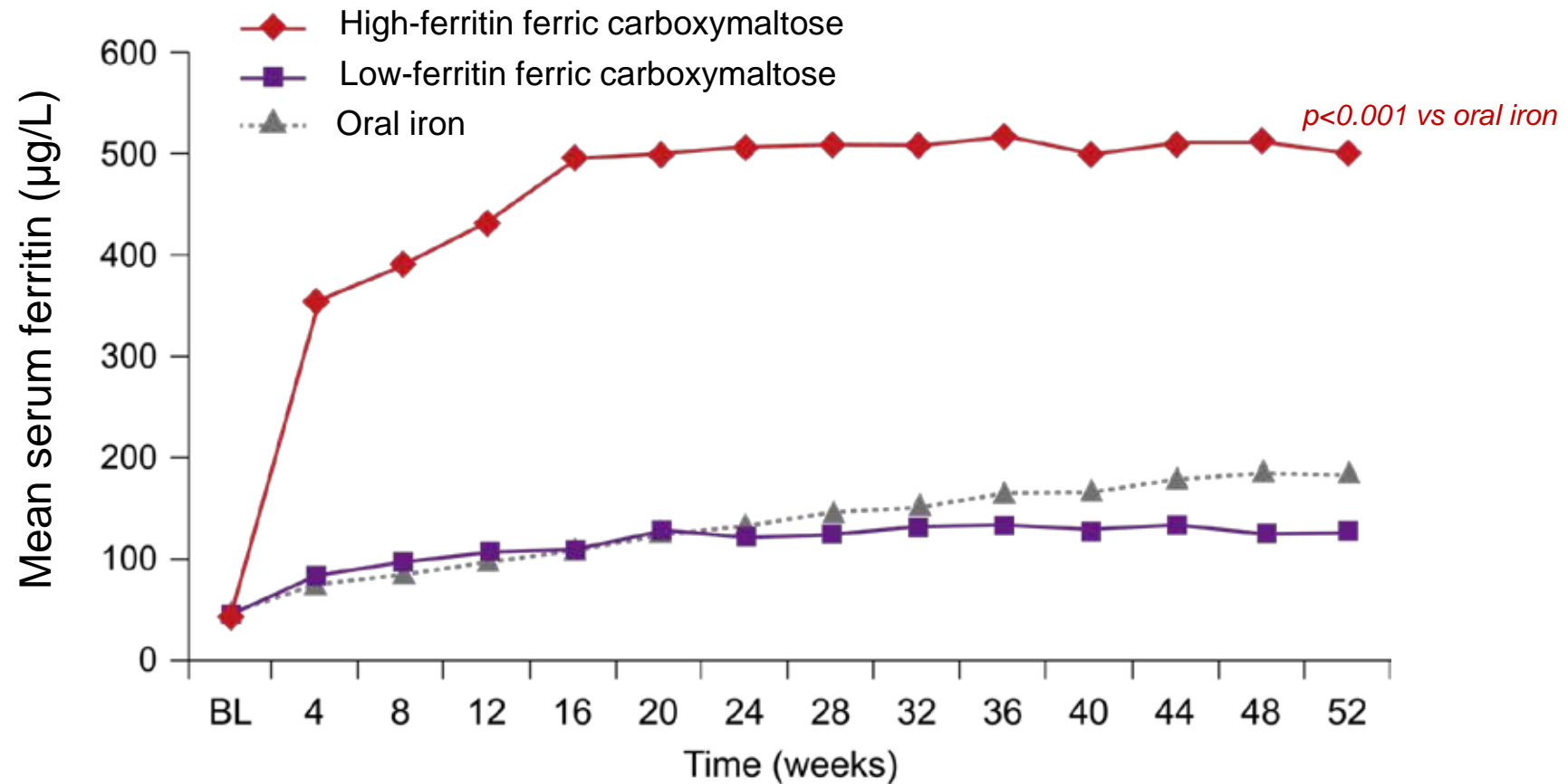
\* Πριν την έναρξη άλλης θεραπείας για την αναιμία

# FIND-CKD: Το FCM σε αρχική δόση 1g οδήγησε σε ταχύτερη και μεγαλύτερη αύξηση της Hb συγκριτικά με τον per os σίδηρο



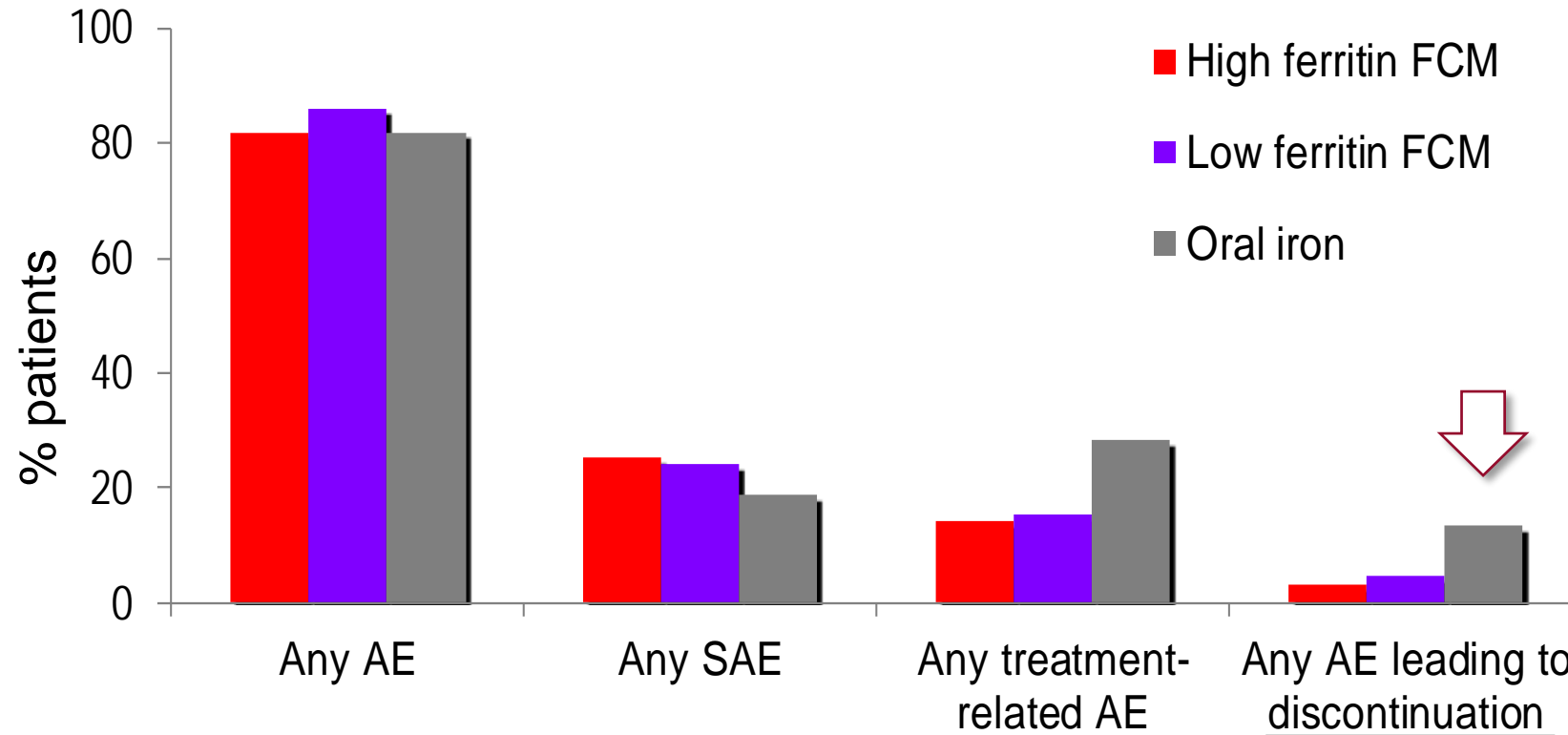


# FIND-CKD: Το FCM σε αρχική δόση 1g οδήγησε σε **ταχύτερη και μεγαλύτερη αύξηση της φερριτίνης** συγκριτικά με τον per os σίδηρο





# FIND-CKD: Η εμφάνιση **ΑΕ** και **ΣΑΕ** ήταν παρόμοια στις 3 ομάδες θεραπείας



- Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συχνότητα των ΑΕ μεταξύ των 2 ομάδων που έλαβαν θεραπεία με FCM (με στόχο υψηλή και χαμηλή φερριτίνη αντίστοιχα)
- Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με per os σίδηρο αναφέρθηκαν **υψηλότερα ποσοστά ΑΕ** (κυρίως γαστρεντερικές διαταραχές) **που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας**

# FIND-CKD: FCM και ασφάλεια σε διάστημα 1 έτους

Nephrol Dial Transplant (2017) 32: 1530–1539

doi: 10.1093/ndt/gfw264

Advance Access publication 27 February 2017

## Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial

Simon D. Roger<sup>1</sup>, Carlo A. Gaillard<sup>2</sup>, Andreas H. Bock<sup>3</sup>, Fernando Carrera<sup>4</sup>, Kai-Uwe Eckardt<sup>5</sup>, David B. Van Wyck<sup>6</sup>, Maureen Cronin<sup>7</sup>, Yvonne Meier<sup>7</sup>, Sylvain Larroque<sup>7</sup> and Iain C. Macdougall<sup>8</sup>  
on behalf of the FIND-CKD Study Investigators

**Conclusions.** These results further support the conclusion that correction of iron deficiency anemia with IV FCM is safe in patients with nondialysis-dependent CKD.

- Μόνο 2 ασθενείς στην ομάδα του FCM με στόχο χαμηλά επίπεδα φερριτίνης, εμφάνισαν μια **αντίδραση υπερευαισθησίας** σχετιζόμενη με το φάρμακο
  - § Σε κανένα περιστατικό δεν χρειάστηκε θεραπεία ή νοσηλεία
  - § Οι αντιδράσεις εξαφανίστηκαν αυθόρμητα χωρίς καμία περαιτέρω επίπτωση
- **Δεν παρατηρήθηκε** αυξημένος κίνδυνος καρδιακών συμβαμάτων (σοβαρών ή μη) με το FCM συγκριτικά με τον από του στόματος σίδηρο
- Η συχνότητα των **νοσηλειών λόγω καρδιακών** συμβαμάτων ή **λοίμωξης** ήταν παρόμοια στις τρεις ομάδες θεραπείας

# Η θεραπεία με FCM δεν επηρέασε τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ΧΝΝ προ-τελικού σταδίου (αποτελέσματα 1 έτους)

Macdougall et al. *BMC Nephrology* (2017) 18:24  
DOI 10.1186/s12882-017-0444-6

BMC Nephrology

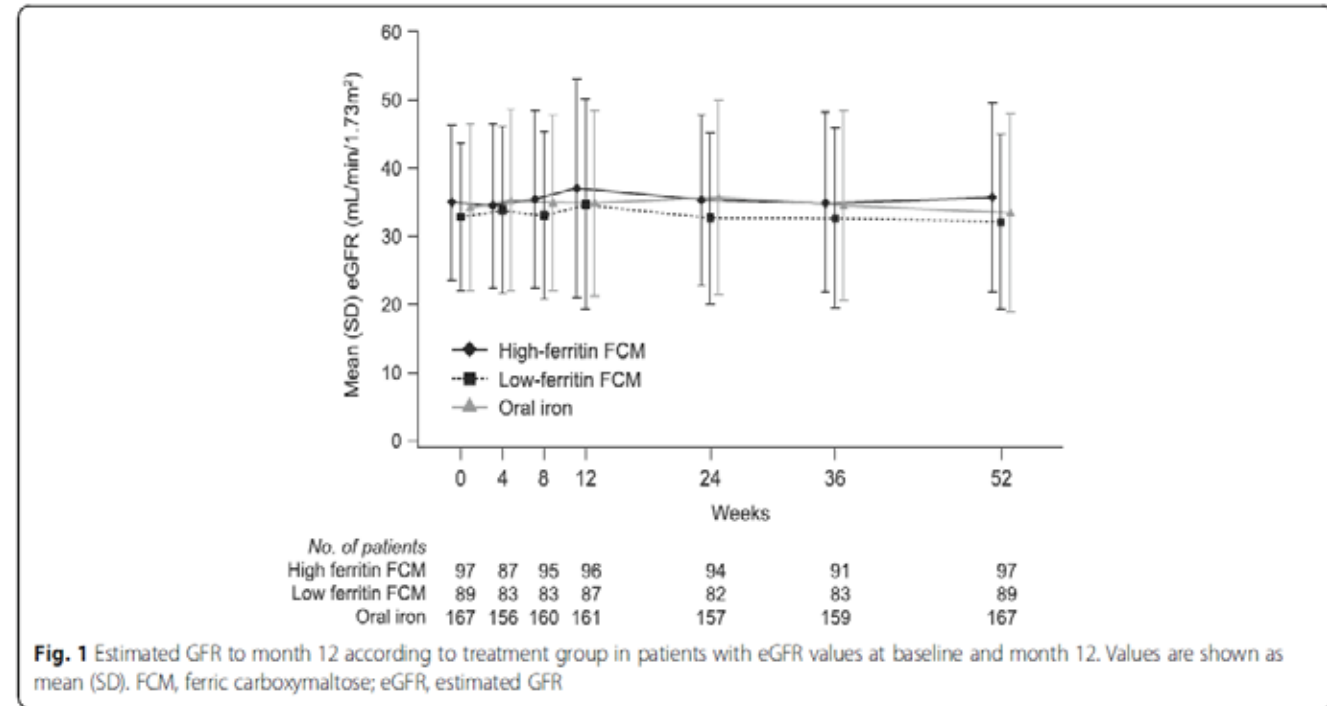
RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Renal function in patients with non-dialysis chronic kidney disease receiving intravenous ferric carboxymaltose: an analysis of the randomized FIND-CKD trial



Iain C. Macdougall<sup>1\*</sup>, Andreas H. Bock<sup>2</sup>, Fernando Carrera<sup>3</sup>, Kai-Uwe Eckardt<sup>4</sup>, Carlo Gaillard<sup>5</sup>, David Van Wyck<sup>6</sup>, Yvonne Meier<sup>7</sup>, Sylvain Larroque<sup>7</sup>, Simon D. Roger<sup>8</sup> and on behalf of the FIND-CKD Study investigators



**Conclusion:** Intravenous FCM at doses that maintained ferritin levels of 100–200 µg/L or 400–600 µg/L did not negatively impact renal function (eGFR) in patients with ND-CKD over 12 months versus oral iron, and eGFR remained stable. These findings show no evidence of renal toxicity following intravenous FCM over a 1-year period.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency

Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Josep Comin Colet, M.D.,  
Gerasimos Filippatos, M.D., Ronnie Willenheimer, M.D.,  
Kenneth Dickstein, M.D., Ph.D., Helmut Drexler, M.D.,\*  
Thomas F. Lüscher, M.D., Boris Bart, M.D., Waldemar Banasiak, M.D., Ph.D.,  
Joanna Niegowska, M.D., Bridget-Anne Kirwan, Ph.D., Claudio Mori, M.D.,  
Barbara von Eisenhart Rothe, M.D., Stuart J. Pocock, Ph.D.,  
Philip A. Poole-Wilson, M.D.,\* and Piotr Ponikowski, M.D., Ph.D.,  
for the FAIR-HF Trial Investigators†



European Heart Journal (2015) 36, 657–668  
doi:10.1093/eurheartj/ehu385

**FASTTRACK ESC HOT LINE**  
*Heart failure/cardiomyopathy*

## Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†

Piotr Ponikowski<sup>1,2\*</sup>, Dirk J. van Veldhuisen<sup>3</sup>, Josep Comin-Colet<sup>4</sup>, Georg Ertl<sup>5,6</sup>,  
Michel Komajda<sup>7</sup>, Viacheslav Mareev<sup>8</sup>, Theresa McDonagh<sup>9</sup>, Alexander Parkhomenko<sup>10</sup>,  
Luigi Tavazzi<sup>11</sup>, Victoria Levesque<sup>12</sup>, Claudio Mori<sup>12</sup>, Bernard Roubert<sup>12</sup>,  
Gerasimos Filippatos<sup>13</sup>, Frank Ruschitzka<sup>14</sup>, and Stefan D. Anker<sup>15</sup>, for the  
CONFIRM-HF Investigators

# Σχεδιασμός



## Κριτήρια ένταξης:

- 459 ασθενείς με **συστολική ΧΚΑ**
- Τυχαιοποίηση (2:1) σε θεραπεία με FCM ή placebo για διάστημα **24 εβδομάδων**
  - § NYHA class II / III, LVEF  $\leq 40\%$  (NYHA II) ή  $\leq 45\%$  (NYHA III)
  - § 42.8% (FCM) και 47.1% (placebo) με **eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>**
  - § **Hb: 9.5–13.5g/dL**
  - § **Σιδηροπενία:** φερριτίνη ορού <100 μg/L ή < 300 μg/L εάν TSAT <20%

## Κύριο καταληκτικό σημείο

- Η μεταβολή της βαθμολογίας **PGA** και της **λειτουργικής κατηγορίας NYHA** την εβδομάδα **24**

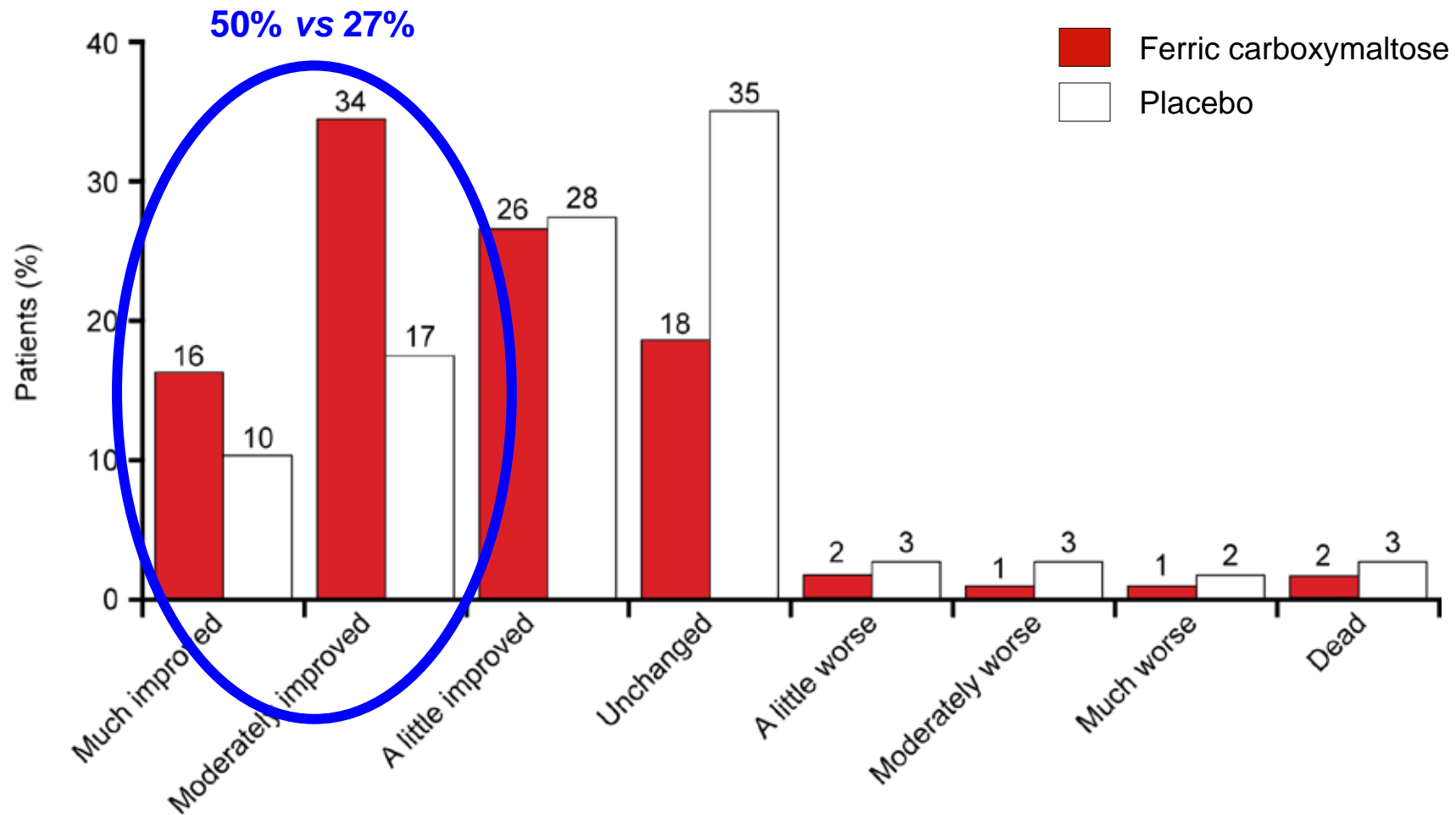
# Χαρακτηριστικά ασθενών σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία

**Table 1** Baseline demographics and clinical characteristics by renal function

	Patients with eGFR <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> (n = 203)	Patients with eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> (n = 256)	P-value
Age (years)	71.8 (9.17)	64.4 (10.55)	<0.001
Female sex, n (%)	102 (50.25)	142 (55.47)	0.265
Caucasian, n (%)	202 (99.51)	256 (100.0)	0.261
NYHA class, n (%)			
II	28 (13.79)	54 (21.09)	0.043
III	175 (86.21)	202 (78.91)	
Left ventricular ejection fraction (%)	33.0 [30.00, 35.00]	33.0 [30.00, 35.00]	0.297
Body weight (kg)	76.0 [65.20, 85.00]	76.0 [67.50, 88.25]	0.455
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.2 [25.40, 31.02]	27.5 [24.21, 31.25]	0.924
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	125.3 (15.80)	127.0 (13.80)	0.230
Diastolic	75.04 (10.26)	77.7 (8.75)	0.004
Pulse rate (b.p.m.)	70.0 [62.00, 78.00]	71.5 [64.00, 78.00]	0.096
Six-minute walk test distance (m)	265.0 [184.00, 334.00]	282.0 [204.00, 357.00]	0.048
Ischaemic cause of heart failure, n (%)	170 (83.74)	198 (77.34)	0.088
Cardiovascular risk factor			
Hypertension (treated with drugs), n (%)	168 (82.76)	203 (79.30)	0.349
Dyslipidaemia (treated with drugs), n (%)	104 (51.23)	110 (42.97)	0.078
Diabetes mellitus, n (%)	72 (35.47)	58 (22.66)	0.003
History of atrial fibrillation, n (%)	66 (32.51)	72 (28.13)	0.309
Medical history			
Myocardial infarction, n (%)	131 (64.53)	127 (49.61)	0.001
Angina pectoris, n (%)	111 (54.68)	149 (58.20)	0.449
Stroke, n (%)	18 (8.87)	15 (5.86)	0.215
Previous CABG, n (%)	30 (14.78)	17 (6.64)	0.004
Previous PTCA, n (%)	38 (18.72)	27 (10.55)	0.013
Previous coronary revascularization, n (%)	59 (29.06)	36 (14.06)	<0.001
Laboratory measurements			
Haemoglobin (g/L)	117.8 (12.36)	120.3 (13.38)	0.040
Mean corpuscular volume (fL)	92.3 (7.19)	91.1 (7.94)	0.096
Serum ferritin (μg/L)	44.0 [24.00, 77.00]	33.5 [16.00, 65.00]	<0.001
Transferrin saturation (%)	15.6 [11.29, 21.37]	15.6 [9.93, 21.92]	0.513
C-reactive protein (mg/L)	2.9 [2.90, 6.00]	2.9 [2.90, 5.00]	0.002
Sodium (mmol/L)	141.0 [139.00, 142.00]	141.0 [139.00, 142.00]	0.253
Potassium (mmol/L)	4.6 [4.30, 5.10]	4.5 [4.20, 4.80]	<0.001
Alanine aminotransferase (U/L)	17.0 [13.00, 20.00]	17.5 [14.00, 23.50]	0.030
Aspartate aminotransferase (U/L)	20.0 [17.00, 25.00]	21.0 [18.00, 25.00]	0.296
Creatinine (mg/dL)	1.4 [1.15, 1.70]	0.9 [0.79, 1.01]	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	42.9 (12.35)	78.1 (12.82)	-
Blood urea nitrogen (mg/dL)	29.0 [22.00, 40.00]	17.0 [14.00, 21.00]	<0.001

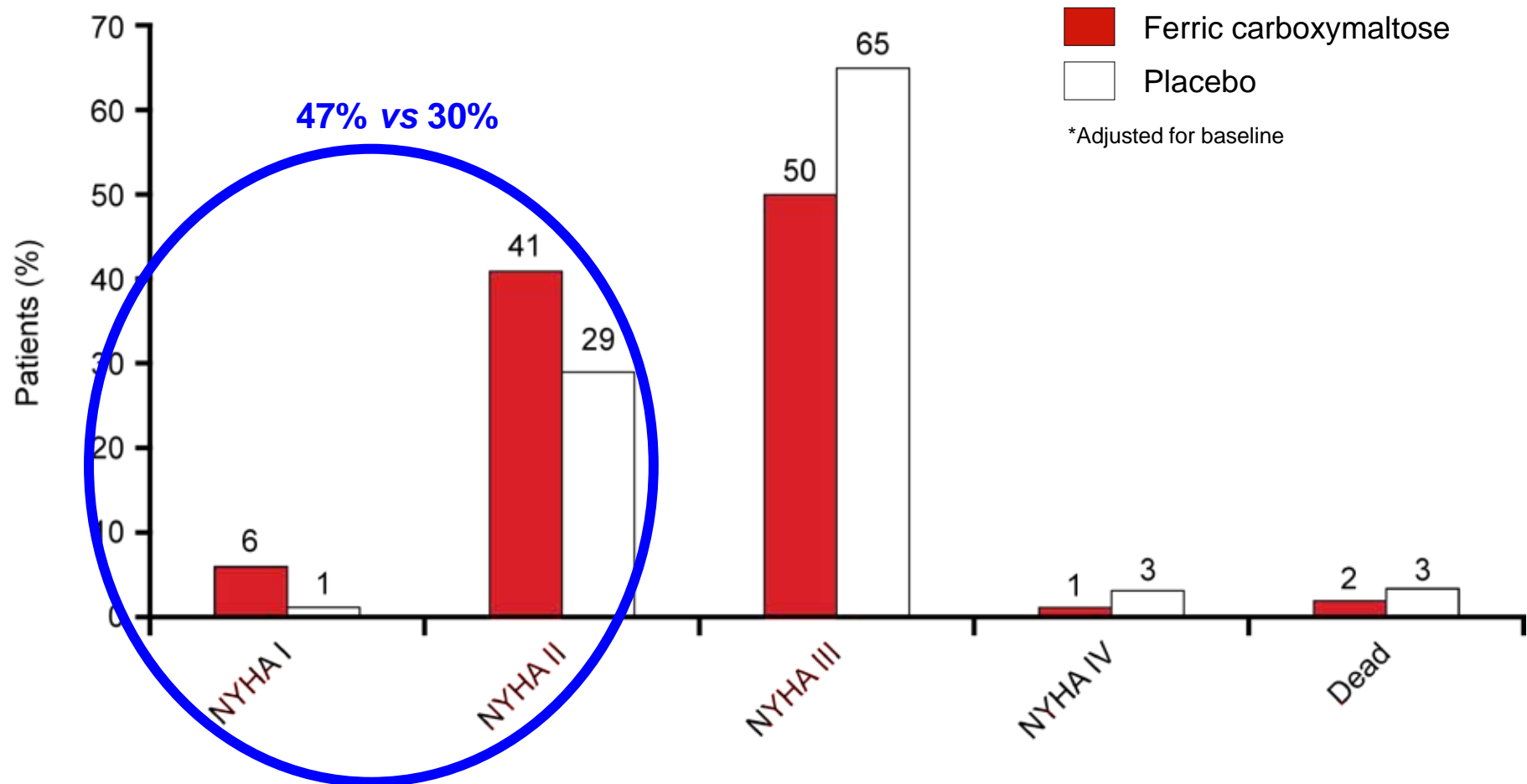
# Βελτίωση της βαθμολογίας **PGA** με FCM

- Το FCM βελτίωσε τη βαθμολογία PGA την εβδομάδα 24
- Odds ratio: 2.51 (95%CI 1.75, 3.61),  $p < 0.001$



# Βελτίωση της λειτουργικής κατηγορίας NYHA με FCM

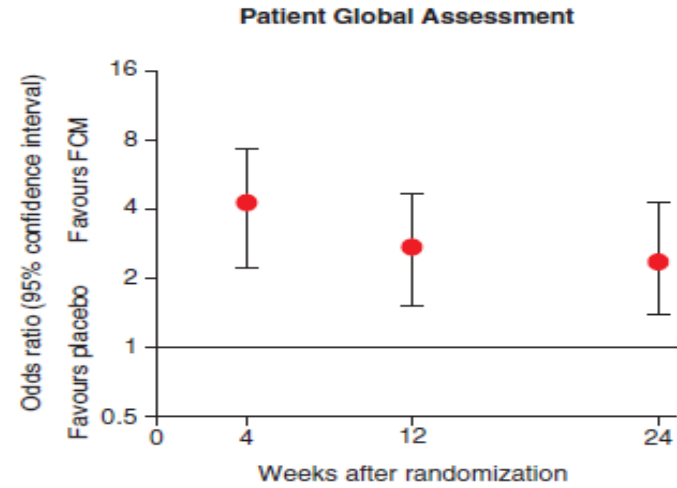
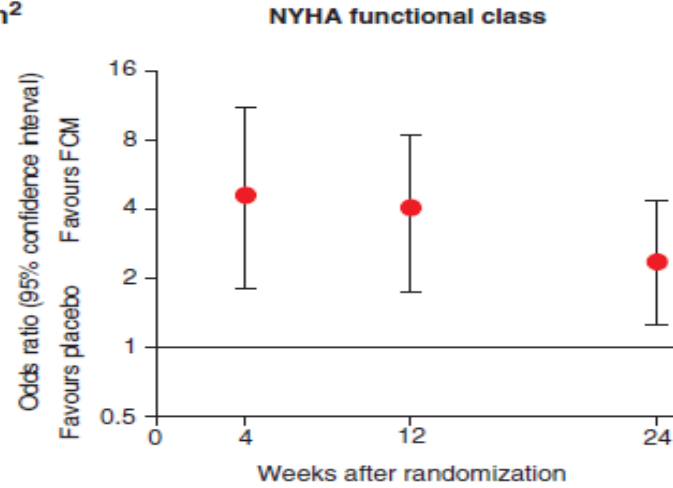
- Το FCM βελτίωσε τη λειτουργική κατηγορία NYHA την εβδομάδα 24
- Odds ratio: 2.40 (95% CI 1.55, 3.71),  $p < 0.001^*$



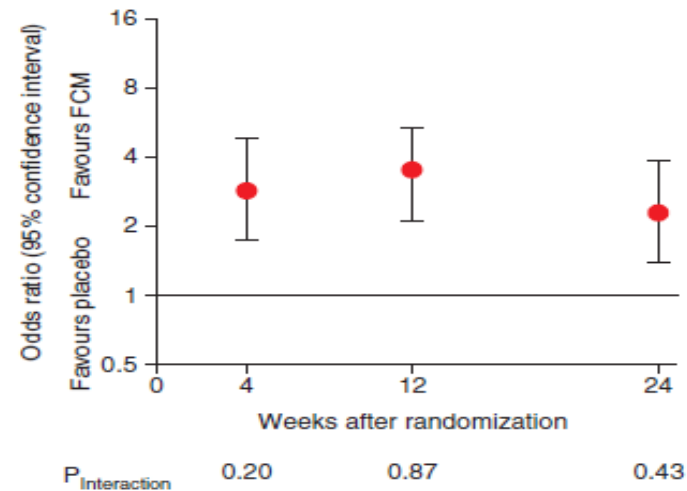
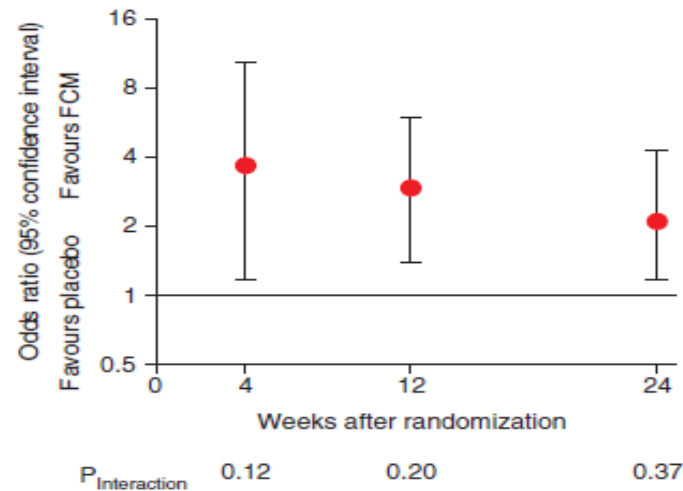


# Σημαντική βελτίωση του **PGA** και της λειτουργικής **NYHA** με FCM, ανεξάρτητα από το στάδιο νεφρικής λειτουργίας

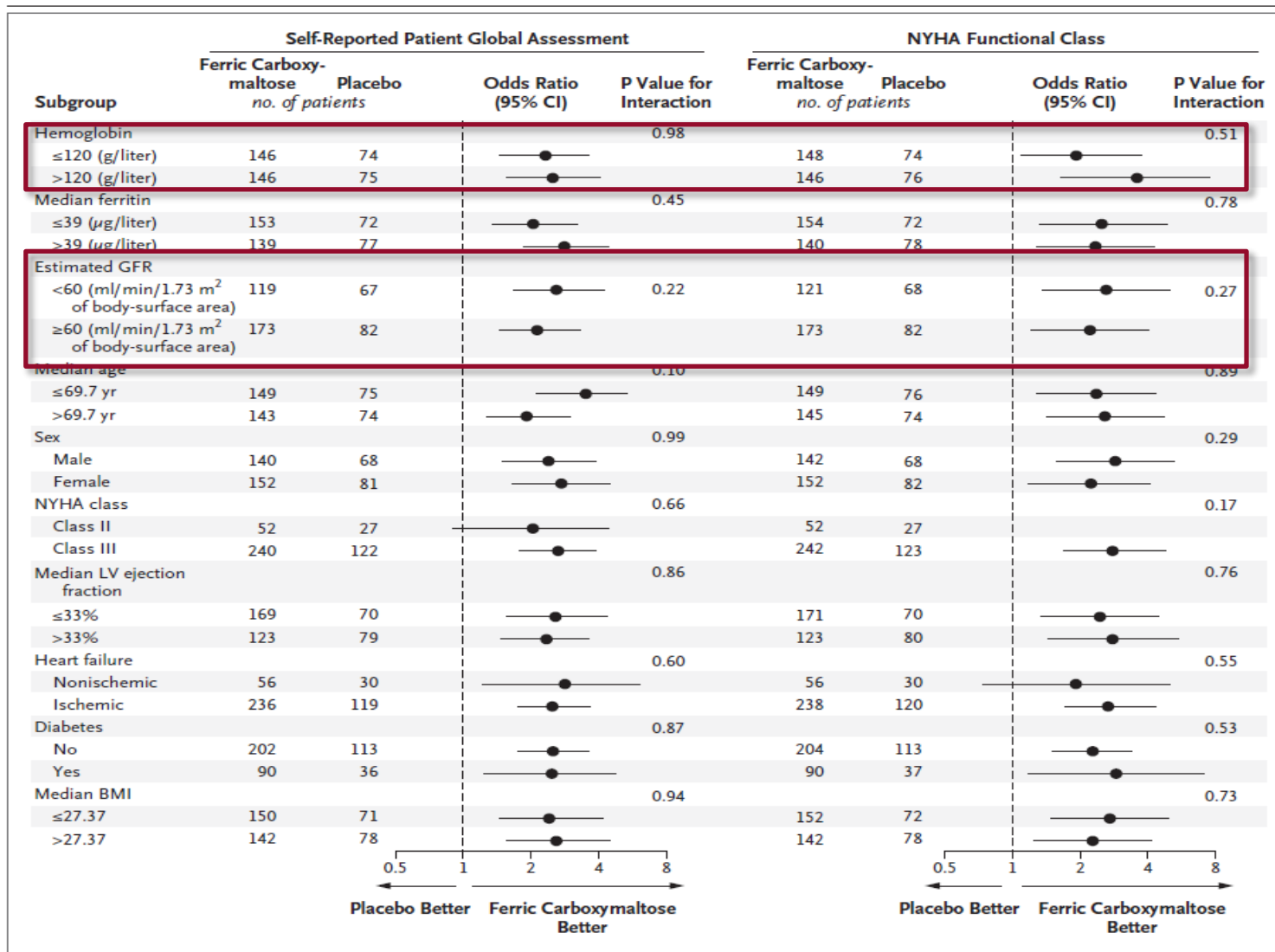
<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>



≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>



# Διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε ασθενείς με $GFR < 60$ ή $\geq 60$ ml/min/1.73m<sup>2</sup> όπως και σε ασθενείς με ή χωρίς αναιμία



**Figure 3.** Self-Reported Patient Global Assessment and New York Heart Association (NYHA) Functional Class in Predefined Subgroups, According to Assigned Study Treatment.

# Αποκατάσταση των αποθηκών σιδήρου και παρόμοιο θεραπευτικό όφελος σε ασθενείς με ή χωρίς αναιμία

**Table 3.** Levels of Iron-Metabolism Markers and Hemoglobin at Week 24 According to Study Treatment.\*

Variable	Ferric Carboxymaltose (N= 305)	Placebo (N= 154)	P Value
<b>All patients</b>			
Ferritin ( $\mu\text{g/liter}$ )	312 $\pm$ 13	74 $\pm$ 8	<0.001
Transferrin saturation (%) <sup>†</sup>	29 $\pm$ 1	19 $\pm$ 1	<0.001
Hemoglobin (g/liter)	130 $\pm$ 1	125 $\pm$ 1	<0.001
Mean corpuscular volume ( $\mu\text{m}^3$ )	97 $\pm$ 0	94 $\pm$ 1	<0.001
<b>Patients with anemia (hemoglobin <math>\leq</math>120 g/liter)</b>			
Ferritin ( $\mu\text{g/liter}$ )	275 $\pm$ 18	68 $\pm$ 11	<0.001
Transferrin saturation (%) <sup>†</sup>	29 $\pm$ 1	17 $\pm$ 1	<0.001
Hemoglobin (g/liter)	127 $\pm$ 1	118 $\pm$ 2	<0.001
Mean corpuscular volume ( $\mu\text{m}^3$ )	98 $\pm$ 1	93 $\pm$ 1	<0.001
<b>Patients without anemia (hemoglobin &gt;120 g/liter)</b>			
Ferritin ( $\mu\text{g/liter}$ )	349 $\pm$ 19	80 $\pm$ 11	<0.001
Transferrin saturation (%) <sup>†</sup>	30 $\pm$ 1	22 $\pm$ 1	<0.001
Hemoglobin (g/liter)	133 $\pm$ 1	132 $\pm$ 1	0.21
Mean corpuscular volume ( $\mu\text{m}^3$ )	96 $\pm$ 1	95 $\pm$ 1	0.91

# Επίδραση του FCM στη νεφρική λειτουργία-βελτίωση

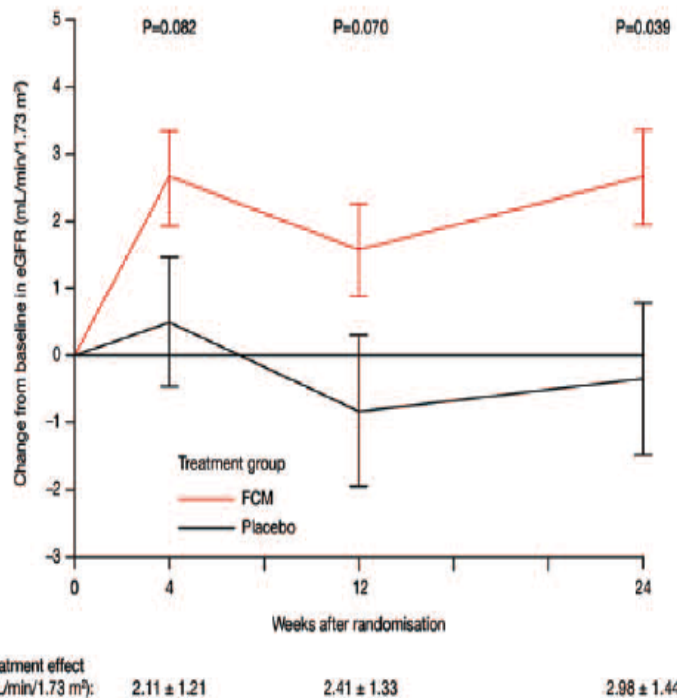


Figure 1 Impact of i.v. ferric carboxymaltose (FCM) treatment on renal function vs. placebo. Values are expressed as least squares means ± SE. eGFR, estimated glomerular filtration rate.

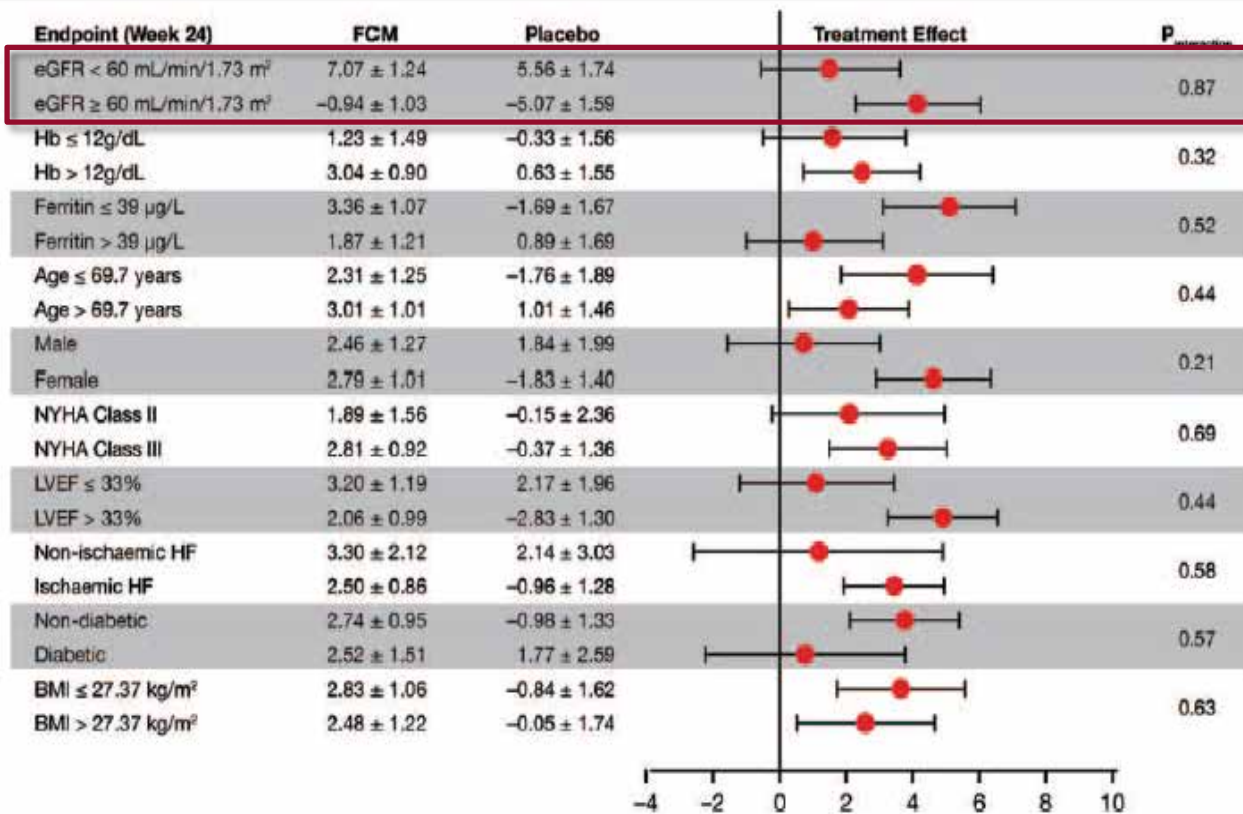


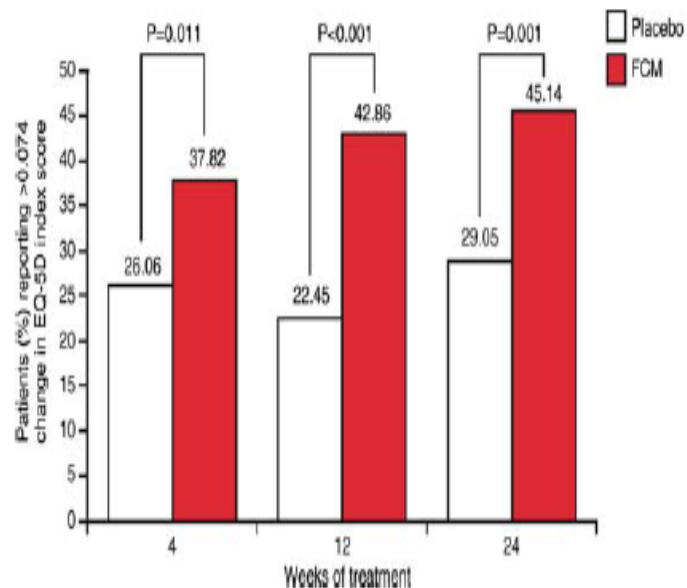
Figure 2 Treatment effect on renal function in pre-defined subgroups at week 24. Treatment effect was expressed as a continuous variable, being the least squares means change from baseline ± 1 SE. BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Hb, haemoglobin; HF, heart failure.

## Conclusions

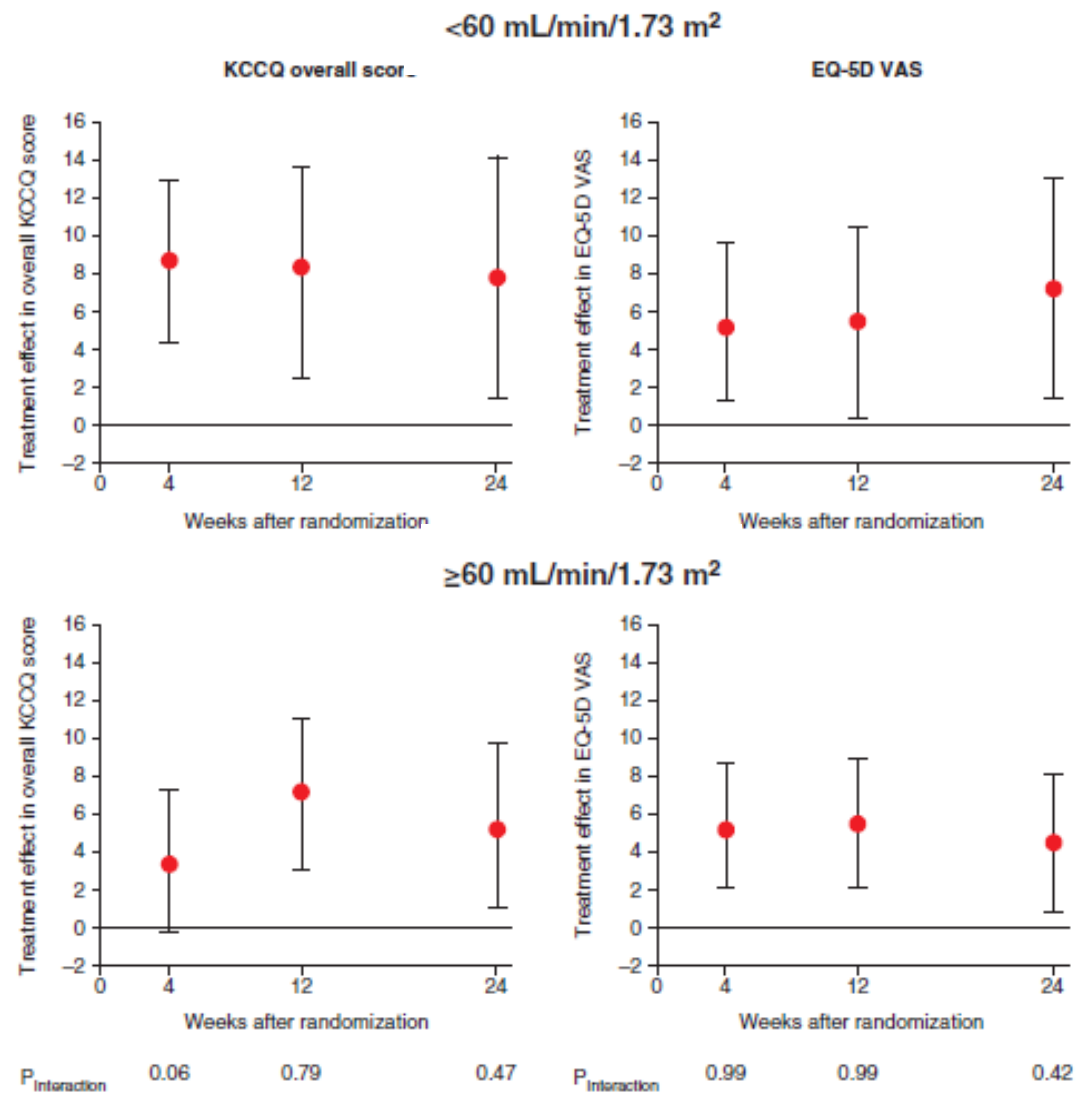
Treatment of iron deficiency in CHF patients with i.v. FCM was associated with an improvement in renal function. FCM therapy was effective and safe in CHF patients with renal dysfunction.



# Σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής με FCM (Αποτελέσματα σε διάστημα 24 εβδομάδων)

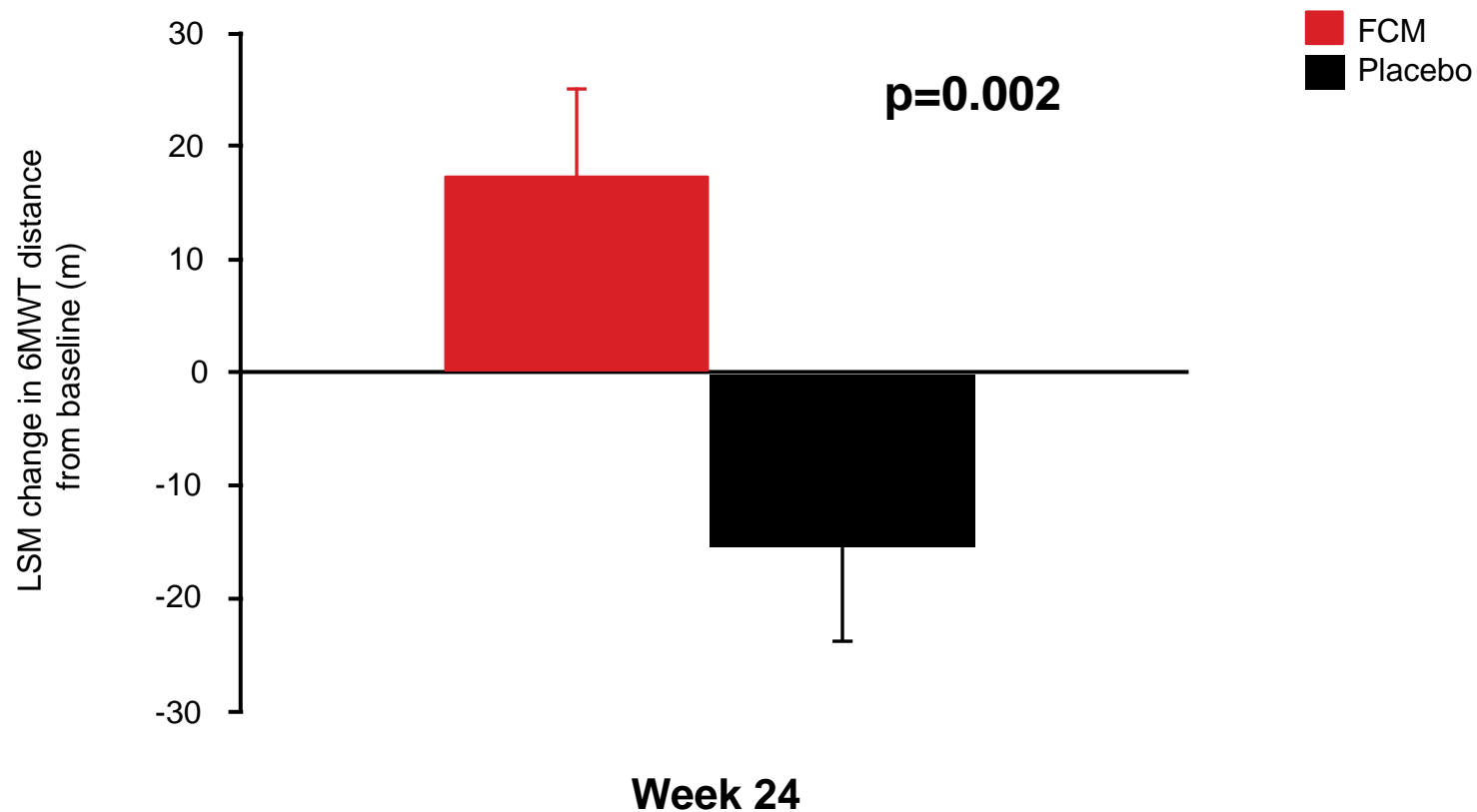


**Figure 1** Percentage of iron-deficient chronic heart failure patients treated with ferric carboxymaltose or placebo reporting at least a minimally important difference in EQ-5D index score at each study time point [minimally important difference is the smallest index score change meaningful for health professionals, patients and other stakeholders, and is 0.074 (7.4%) for the EQ-5D index score].<sup>1,22</sup>



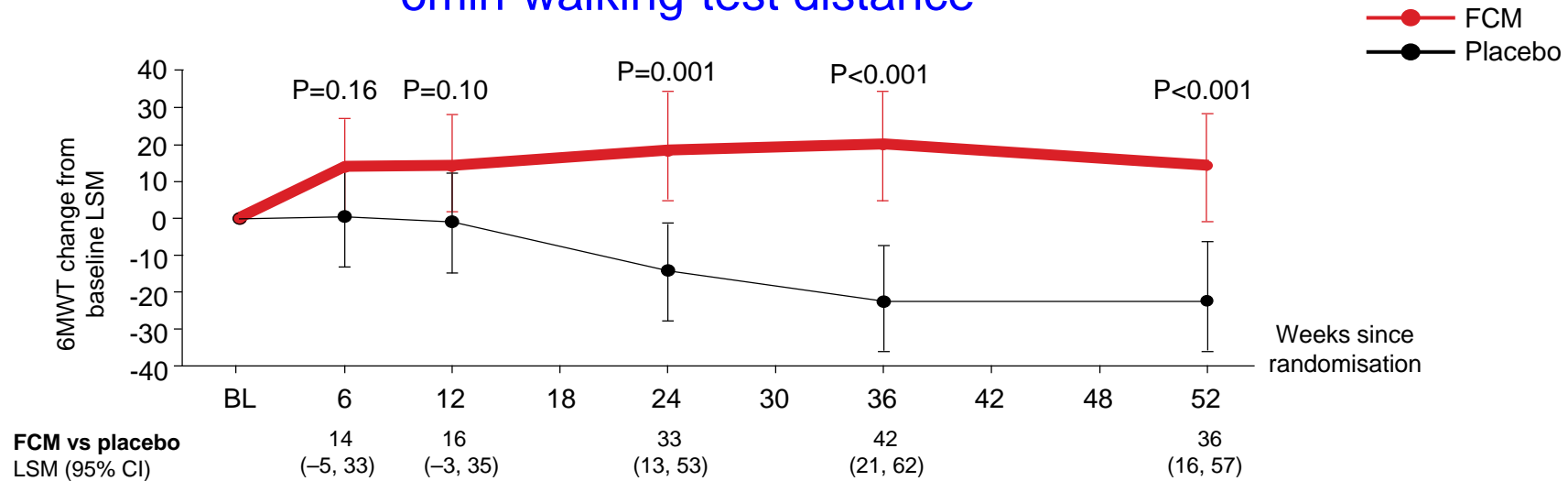
# Βελτίωση της ικανότητας βάδισης σε 6 λεπτά (6MWT) με τη θεραπεία με FCM (Αποτελέσματα στις 24 εβδομάδες)

FCM vs placebo:  $33 \pm 11$  m (least squares mean  $\pm$  SE)

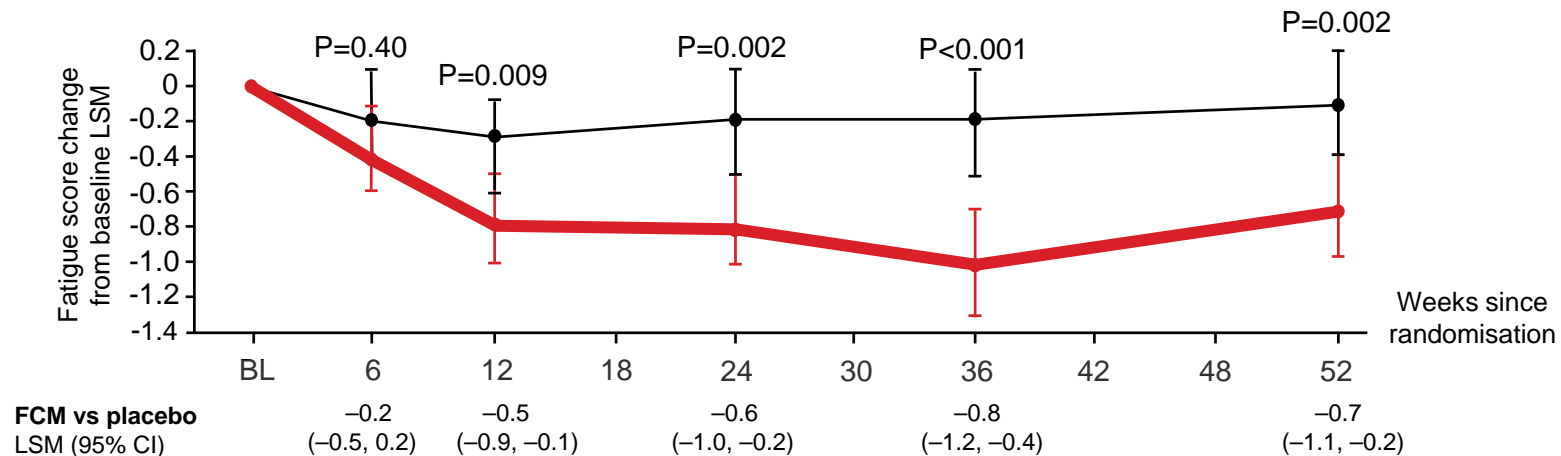


# Σημαντική βελτίωση της ικανότητας βάδισης σε 6 λεπτά (6MWT) και της κόπωσης με FCM (αποτελέσματα 1 έτους)

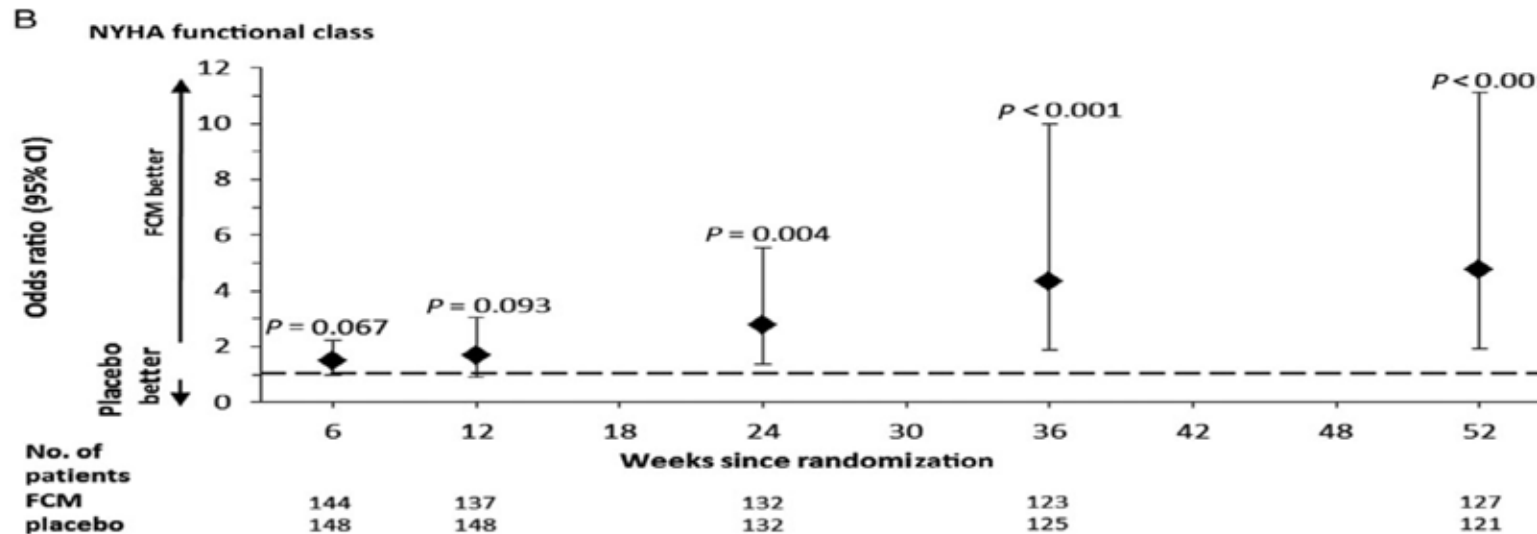
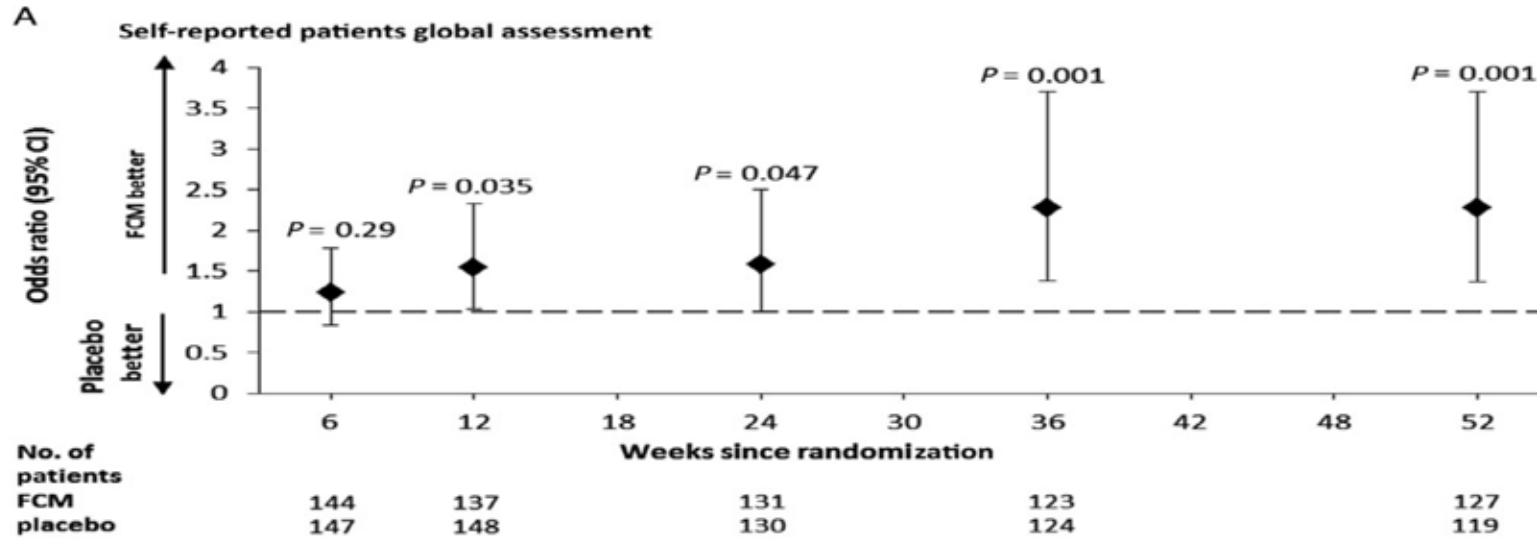
## 6min-walking-test distance



## Fatigue score



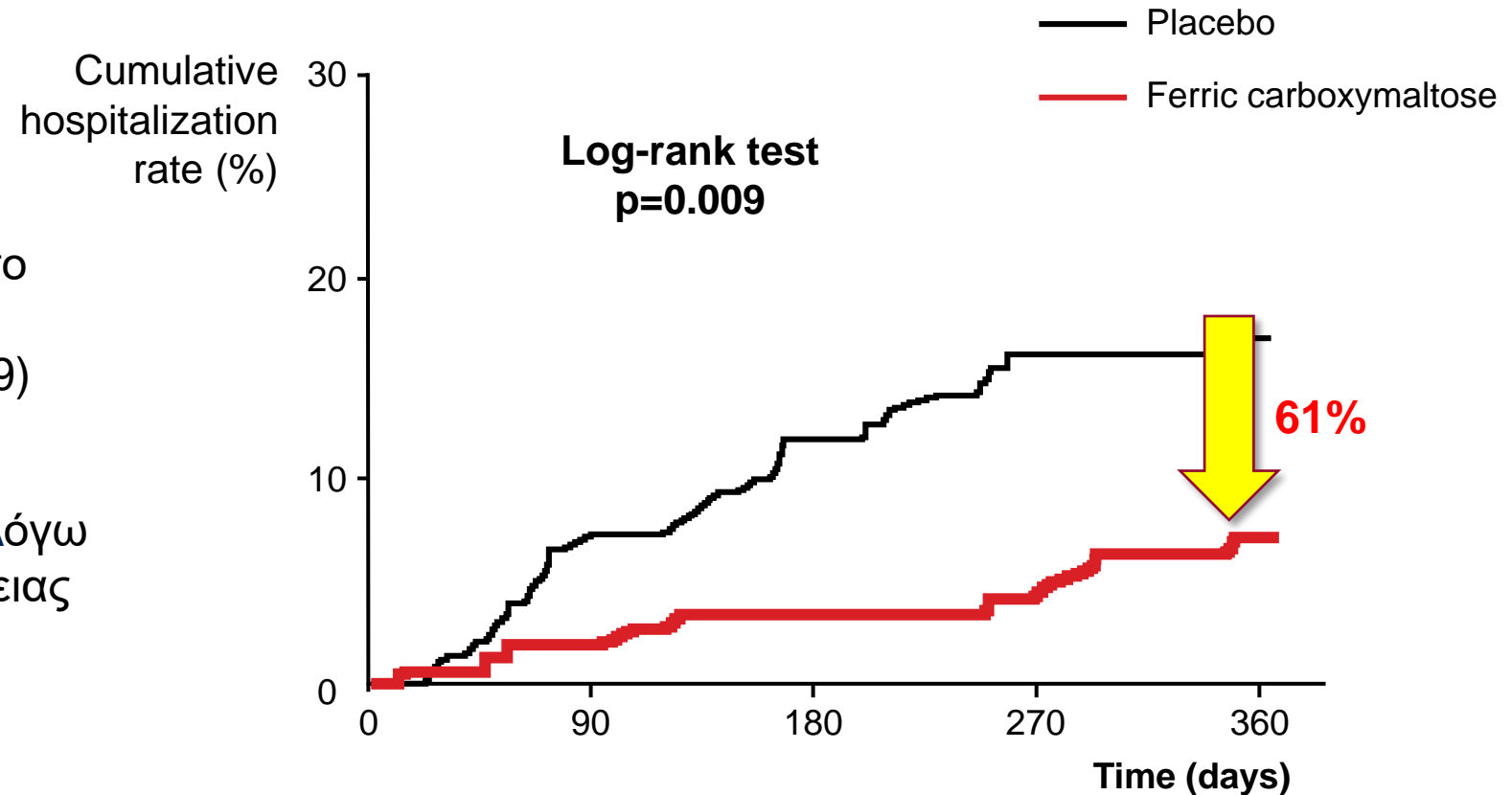
# Σημαντική βελτίωση της συμπτωματολογίας (PGA score) και της λειτουργικής κατηγορίας NYHA με FCM





# Μείωση του κινδύνου νοσηλειών λόγω επιδείνωσης της ΚΑ

- Το FCM μείωσε τον κίνδυνο 1<sup>ης</sup> νοσηλείας κατά 61% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (HR: 0.39, 95%CI: 0.19-0.82, p=0.009)
- Το FCM μείωσε τον κίνδυνο επαναλαμβανόμενων νοσηλειών λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας κατά 70% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (αναλογία εμφάνισης 0.30, 95%CI: 0.14-0.64, p=0.0019)



No. of subjects at risk

	0	90	180	270	360
Placebo	151	138	127	117	78
FCM	150	140	131	126	77

# Μετα-ανάλυση: Επίδραση της θεραπείας με FCM στις νοσηλείες και τη θνητότητα



European Journal of Heart Failure (2017)  
doi:10.1002/ejhf.823

## Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis

Stefan D. Anker<sup>1\*</sup>, Bridget-Anne Kirwan<sup>2,3</sup>, Dirk J. van Veldhuisen<sup>4</sup>, Gerasimos Filippatos<sup>5</sup>, Josep Comin-Colet<sup>6</sup>, Frank Ruschitzka<sup>7</sup>, Thomas F. Lüscher<sup>7</sup>, Gregory P. Arutyunov<sup>8</sup>, Michael Motro<sup>9</sup>, Claudio Mori<sup>10</sup>, Bernard Roubert<sup>10</sup>, Stuart J. Pocock<sup>3</sup>, and Piotr Ponikowski<sup>11</sup>

**Table 1** Design features of the randomised controlled trials included in this meta-analysis

	FER-CARS-01	FAIR-HF	EFFICACY-HF	CONFIRM-HF
Patient population	Ambulatory, optimally treated, systolic CHF with ID, NYHA class II/III, eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Ambulatory, optimally treated, systolic CHF with ID, NYHA class II/III	Ambulatory, optimally treated, systolic CHF with ID, NYHA class II/III	Ambulatory, optimally treated, systolic CHF with ID, NYHA class II/III
Randomisation	2:2:1 (FCM:IS:placebo)	2:1 (FCM:placebo)	1:1 (FCM:placebo)	1:1 (FCM:placebo)
Patients, n (FAS)	30/27 <sup>a</sup> /15	304/155	20/14 <sup>b</sup>	150/151
Comparator	i.v. FCM vs. IS vs. placebo <sup>c</sup>	i.v. FCM vs. placebo <sup>c</sup>	i.v. FCM vs. placebo <sup>c</sup>	i.v. FCM vs. placebo <sup>c</sup>
Study duration	12 weeks	24 weeks	24 weeks	52 weeks
Calculation of iron repletion dose	Ganzoni formula using the mean of two baseline Hb values	Ganzoni formula using the mean of two baseline Hb values	Ganzoni formula using the mean of two baseline Hb values	Determined by baseline Hb values and screening body weight
Correction phase duration (i.e. until iron repletion)	Weekly i.v. injections for minimally 3, maximally 9 weeks	Weekly i.v. injections for maximally 4 weeks	Weekly i.v. injections for minimally 3, maximally 9 weeks	Maximally two i.v. injections over a 6-week period
Correction phase dosing regimen (i.e. until iron repletion)	200 mg/100 mg iron: FCM or placebo	200 mg/100 mg iron: FCM or placebo	200 mg/100 mg iron: FCM or placebo	500 mg/1000 mg iron: FCM or placebo
Maintenance phase	4-weekly 200 mg iron i.v. injection (FCM/placebo) up to 24 weeks after randomisation	4-weekly 200 mg iron i.v. injection (FCM/placebo) up to 12 weeks after randomisation	4-weekly 200 mg iron i.v. injection (FCM/placebo) up to 24 weeks after randomisation	3-monthly 500 mg iron i.v. injection (FCM/placebo) up to 36 weeks after randomisation, if ID still present
Primary endpoint(s)	PGA at week 12 and NYHA class from baseline to week 12	PGA at week 24 and NYHA class from baseline to week 24	Change in 6MWT and NYHA class from baseline to week 24	Change in 6MWT from baseline to week 24

6MWT, 6-minute walk test; CHF, chronic heart failure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FAS, full analysis set; FCM, ferric carboxymaltose; Hb, haemoglobin; ID, iron deficiency; IS, iron sucrose; NYHA, New York Heart Association; PGA, patient global assessment.

Ganzoni formula of total iron deficit [mg]: body weight [kg] × (150 – actual Hb [g/L]) × 0.24 + 500 [mg]. Iron repletion dose, correction of iron deficiency.

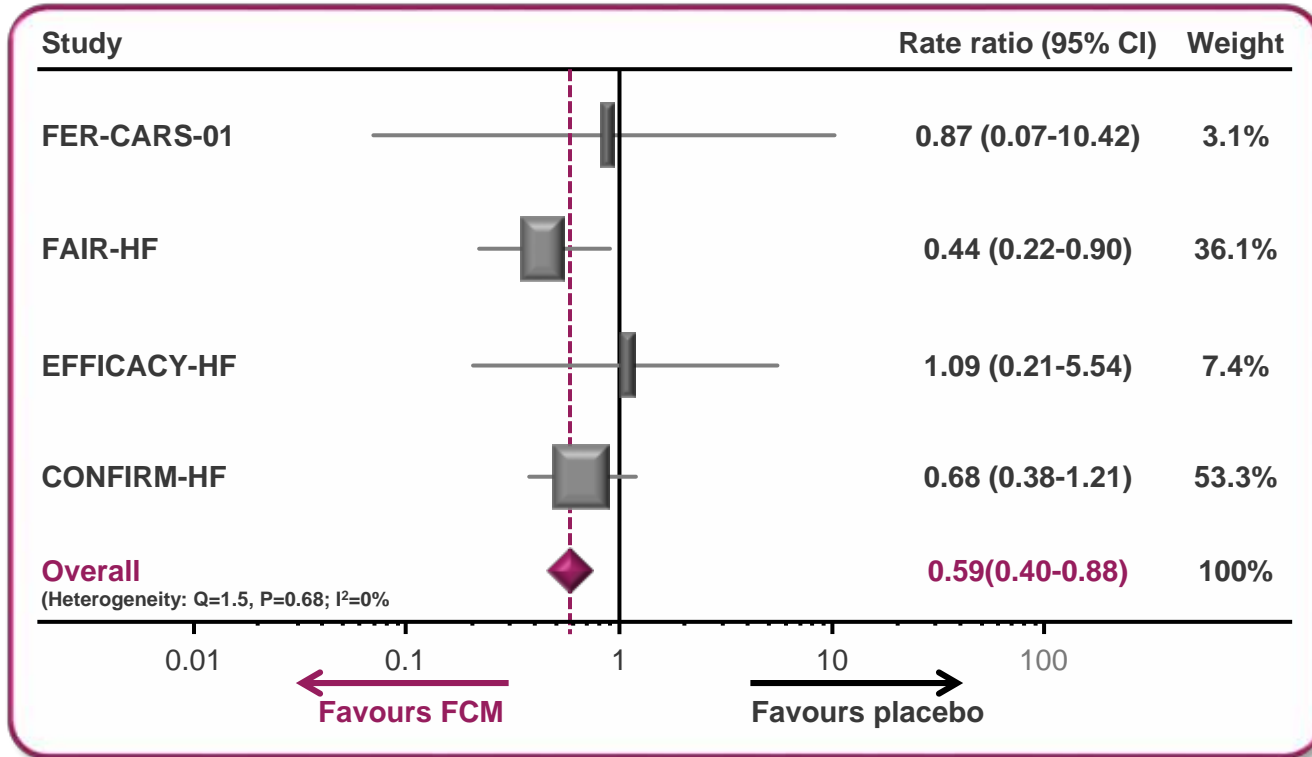
<sup>a</sup>Patients randomised to i.v. IS (n = 27) were not included in this meta-analysis.

<sup>b</sup>EFFICACY-HF was discontinued as a result of recruitment issues.

<sup>c</sup>Placebo, i.v. normal saline.

# Η θεραπεία με FCM μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο νοσηλειών και θνητότητας καρδιαγγειακής αιτιολογίας

Rate ratios for recurrent CV hospitalisations and CV mortality

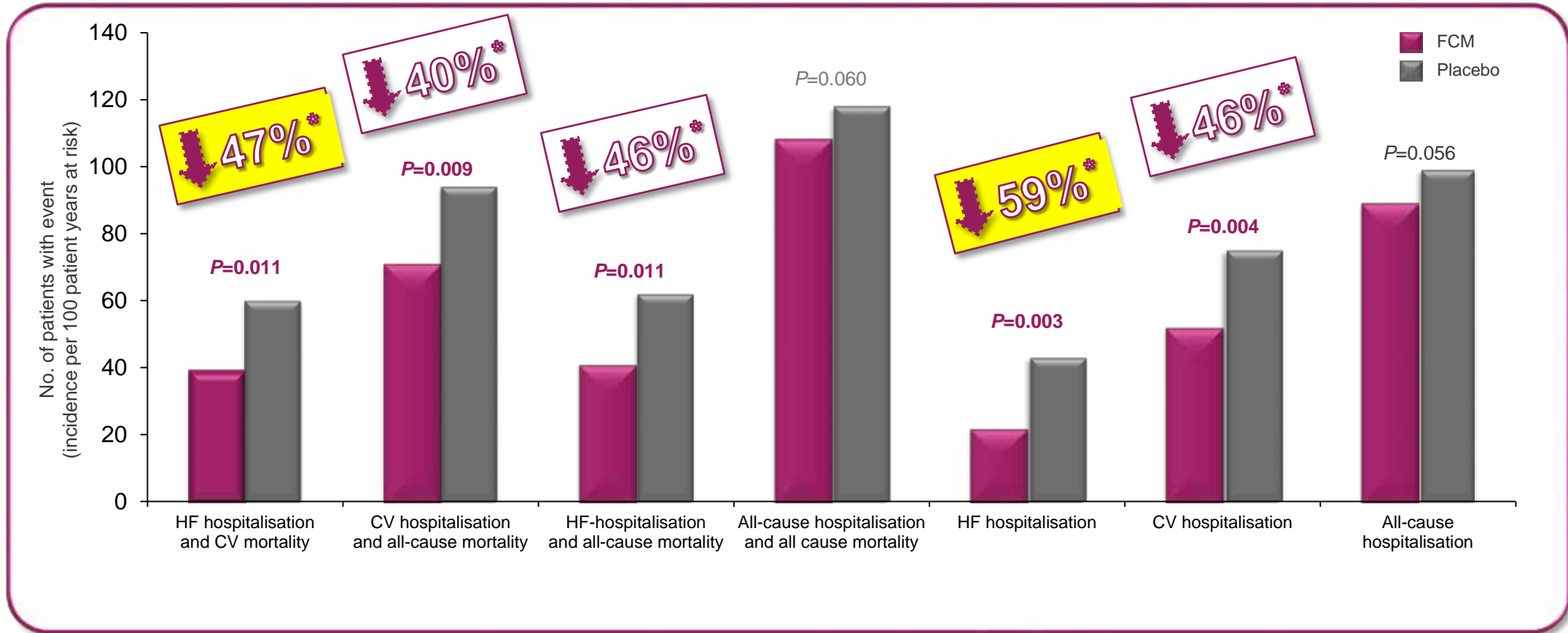


FAIR-HF και CONFIRM-HF : 90% του συνολικού αριθμού ασθενών

**41%**  
Μείωση του σχετικού κινδύνου νοσηλειών και θνητότητας καρδιαγγειακής αιτιολογίας με το FCM

# Η θεραπεία με FCM μείωσε σημαντικά τις νοσηλείες λόγω επιδείνωσης της ΚΑ και την καρδιαγγειακή θνητότητα

## Επαναλαμβανόμενα συμβάντα



\*Μείωση του σχετικού κινδύνου

CV: Cardiovascular; HF: Heart failure

# Σιδηροπενία – ένας σημαντικός θεραπευτικός στόχος στις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την ΚΑ (ESC HF 2016)

## 11.12 Iron deficiency and anaemia

Iron deficiency is common in HF, as it is with other chronic illnesses, and it can lead to anaemia and/or skeletal muscle dysfunction without anaemia.<sup>466</sup> Within an HF population, iron deficiency is associated with a worse prognosis.<sup>467,468</sup> Intravenous iron has been specifically studied in two RCTs in patients with HF and iron deficiency (serum ferritin <100 µg/L or ferritin between 100 and 299 µg/L and transferrin saturation <20%)<sup>469,470</sup> both with and without anaemia. Intravenous ferric carboxymaltose (FCM) has been shown to improve self-reported patient global assessment, quality of life and NYHA class (over 6 months) in the FAIR-HF trial<sup>469</sup> both in anaemic and non-anaemic patients with HF,<sup>471</sup> and in the CONFIRM-HF trial<sup>470</sup>, exercise capacity improved over 24 weeks. In the analysis of secondary endpoints in the CONFIRM-HF trial, i.v. iron reduced the risk of HF hospitalizations in iron-deficient patients with HFrEF.<sup>470</sup> A meta-analysis of

i.v. iron therapy in HFrEF patients with iron deficiency over up to 52 weeks showed reduced hospitalization rates and improved HF symptoms, exercise capacity and quality of life.<sup>472</sup> Treatment with FCM may therefore result in sustainable improvement in functional capacity, symptoms and quality of life. Treatment was also associated with a significant reduction in hospitalizations for worsening HF. The number of deaths and the incidence of adverse events were similar. Neither i.v. iron trial was powered to test for an effect on major outcomes or to evaluate separately the effects in anaemic and non-anaemic patients. The effect of treating iron deficiency in HFpEF/HFmrEF and the long-term safety of iron therapy in either HFrEF, HFmrEF or HFpEF is unknown. The safety of i.v. iron is unknown in patients with HF and haemoglobin >15 g/dL.<sup>469,470</sup> Patients with iron deficiency need to be screened for any potentially treatable/reversible causes (e.g. gastrointestinal sources of bleeding).



# 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

## Recommendations for the treatment of other co-morbidities in patients with heart failure

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Iron deficiency</b>			
	<b>IIa</b>	<b>A</b>	469, 470

FCM = ferric carboxymaltose; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

Treatments not recommended for other co-morbidities in patients with heart failure

# Συμπεράσματα

- Η **σιδηροπενία** είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ΧΝΝ (60%-70%)
- Η **σιδηροπενία** είναι καθοριστική στην παθοφυσιολογία της αναιμίας στη ΧΝΝ και σχετίζεται με μειωμένη λειτουργική ικανότητα και **αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα**
- Η **θεραπεία με ESA αυξάνει τις ανάγκες για σίδηρο** και οδηγεί σε ανάπτυξη λειτουργικής σιδηροπενίας
- Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη **διόρθωση της σιδηροπενίας με σίδηρο πριν την έναρξη θεραπείας με ESA**
- Ο **καρβοξυμαλτοζικός σίδηρος διορθώνει γρήγορα και αποτελεσματικά τη ΣΑ**, είναι πιο αποτελεσματικός από τον per os χορηγούμενο σίδηρο και μειώνει σημαντικά την ανάγκη για χορήγηση ESA ή άλλης θεραπείας για την αναιμία

# Συμπεράσματα

- Σε ασθενείς με ΧΚΑ και σιδηροπενία, η θεραπεία με καρβοξυμαλτοζικό σίδηρο οδήγησε σε παρατεταμένη βελτίωση των συμπτωμάτων, της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής ενώ μείωσε τον κίνδυνο νοσηλειών και θνητότητας καρδιαγγειακής αιτιολογίας



**Ευχαριστώ**