

Frågedatum: 2023-09-16

RELIS database 2023; id.nr. 1206, LUPP

E-post: lupp.su@vgregion.se

Tlf: 031-342 85 65

www.svelic.se

---

Utredningen som riktar sig till hälso- och sjukvårdspersonal, har utformats utefter tillgänglig litteratur och resurser vid tidpunkten för utredning. Innehållet i utredningen uppdateras inte. Hälso- och sjukvårdspersonal är ansvarig för hur de använder informationen vid rådgivning eller behandling av patienter.

## Järnmaltol och parenteralt järn

**Fråga:** I FASS anges att behandling med intravenöst järn ska undvikas vid behandling med järnmaltol (Feraccru). Detta på grund av risk för hypotoni och eventuell kollaps till följd av för snabb frisättning av järn då transferrinet är mättat. Gäller detta för samtliga patienter och oavsett järnvärde? Gäller detta även vid annan behandling med peroralt järn, exempelvis järnsulfatheptahydrat (Duroferon) och järnglycinsulfat (Niferex)? I så fall, hur länge bör man sätta ut respektive preparat före och efter järninfusion? Aktuella grupper är patienter med inflammatorisk tarmsjukdom med aktiv eller lugn inflammation, kronisk GI-blödning respektive levercirrhos med eller utan kronisk GI-blödning.

**Svar:**

### Sammanfattning

Generellt avråds från samtidig administrering av järn peroralt och parenteralt på grund av risk för järnöverskott med gastrointestinala och kardiovaskulära symtom, inkluderande hypotoni och chock, samt CNS-depression med medvetandesänkning och till och med koma.

Peroralt järn ska ges med försiktighet till patienter med gastrointestinala sjukdomar, inkluderande inflammatorisk tarmsjukdom och mag- och tarmsår, likväl som till patienter med nedsatt leverfunktion. Järnupptag regleras via akutfasproteinet hepcidin. Vid inflammatoriska tillstånd och levercirrhos kan såväl ökade som minskade serumnivåer av hepcidin förekomma vilket gör att kroppens kontrollmekanism och förmåga att reglera upptaget av järn från tarmen kan vara satt ur spel.

Järnmaltol (Feraccru) är ett nytt peroralt järnpreparat vars verkningsmekanism, effektivitet och säkerhet inte är helt klarlagda. Järnmaltol rekommenderas inte för patienter med pågående skov av inflammatorisk tarmsjukdom och det saknas kliniska data om behov av dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion. Enligt företaget finns enstaka rapporter rörande hypotoni och kollaps vid samtidig administration av järnmaltol och parenteralt järn, varför varningen finns med i produktresumén för järnmaltol.

Vid övergång från peroral till parenteral järnbehandling, **och** kvarstående indikation för järnbehandling, borde ingen signifikant ökad risk för järnöverskott föreligga, och parenteral järnbehandling borde kunna ske direkt, vilket i praktiken sker.

Vid övergång från parenteral till peroral järnbehandling rekommenderas ett tidsspänn på minst fem dagar från den senaste parenterala injektionen, men i praktiken rekommenderas att avvakta till indikation för järnbehandling ånyo föreligger.

## Utredning

### *Bakgrund*

Fritt järn är toxiskt för kroppens celler. Tvåvärt järn kan reagera med väteperoxid och bilda extremt reaktiva syreradikaler som skadar ett flertal biologiska molekyler. I plasma transporteras därför fritt järn bundet till transportproteinet transferrin, och järnöverskott lagras intracellulärt som ferritin och hemosiderin. Kroppen kan inte aktivt eliminera järn och regleringen av absorption av järn från tarmen är därför mycket viktig för att säkerställa rätt nivå. Proteinet hepcidin spelar här en central roll. Vid hög transferrinmättnad i serum ökar syntesen av hepcidin i levern och järn som absorberats av tarmens enterocyter hindras att transporteras vidare ut till blodet. Transferrinmättnaden i serum sjunker. När enterocyterna sedan naturligt stöts bort, efter ett par dagar, följer intracellulärt lagrat järn med i avföringen (1,2).

### *Samtidig administrering av peroralt och parenteralt järn*

I produktresumén för järnmaltol (3) varnas för hypotoni och även kollaps vid samtidig administrering av intravenöst järn och kombinationen bör undvikas. Motsvarande varning och rekommendation återfinns i produktresumén för järnglycinsulfat (Niferex) (4). I produktresumén för järnsulfatheptahydrat (Duroferon) (5) anges parenteral administrering av läkemedel innehållande järn som en kontraindikation.

Generellt avråds från samtidig administrering av järn peroralt och parenteralt på grund av risk för järnöverskott och toxicitet med gastrointestinala och kardiovaskulära symtom, inkluderande hypotoni och chock, samt CNS-depression med medvetandesänkning och till och med koma. Parenteralt järn är sällan indicerat och ska reserveras för patienter som inte har möjlighet att behandlas på andra sätt (6). Efter intag av järn stiger nivåerna i blodet och järn binds till transferrin. Skulle transferrinets järnbindande kapacitet överskridas eller mättas kommer resterande järn att cirkulera i blodet som fritt järn, vilket är toxiskt för kroppens celler. Absorptionen av järn från tarmen kommer nu att minska, via kroppens egen kontrollmekanism, och järn givet peroralt kommer endast öka risken för gastrointestinala biverkningar (7).

Järnmaltol rekommenderas inte för patienter med pågående skov av inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) eller till patienter med IBD och Hb under 9,5 g/dl. Det finns inga kliniska data om behov av dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion (3). Patienter med gastrointestinala sjukdomar, inkluderande inflammatorisk tarmsjukdom och mag- och tarmsår, och patienter med nedsatt leverfunktion bör behandlas med försiktighet med järnglycinsulfat respektive järnsulfatheptahydrat (4,5)

Vid inflammatoriska tillstånd stiger nivåerna av akutfasproteinet hepcidin och kan vid vissa tillstånd öka 100-faldigt. Hepcidin minskar transporten av järn från tarmens enterocyter och vidare ut till blodet och följden blir att absorberat järn förblir kvar intracellulärt. Den mest kraftfulla stimulatoren är interleukin-6 (IL-6) (8,9). Järn som inte absorberas av tarmen kan bilda fria syreradikaler och skada tarmslemhinnan hos dessa patienter. Hos patienter med IBD kan skov triggas av icke absorberat järn (10). Även vid kronisk leverskada och/eller levercirrhos påverkas nivåerna av hepcidin (11).

### *Övergång från peroralt till parenteralt järn*

Parenteralt järn blir i praktiken aktuellt först när peroral järnbehandling inte fungerar eller inte ger tillräcklig effekt (6). Vid övergång från peroralt till parenteralt järn föreligger således i praktiken alltid indikation för järnbehandling och risk för järnöverskott till följd av mättat transferrin borde således vara osannolikt, framför allt inte i de fall det peroralt givna järnet hunnit passera duodenum och jejunum där det huvudsakligen absorberas. Parenteral järnbehandling skulle således kunna starta direkt, under förutsättning att indikation för järnbehandling kvarstår och dosering sker enligt beräknat järnbehov. Anna Nilsson, specialistläkare vid hematologen, Sahlgrenska Universitetssjukhus (SU), uppger vid förfrågan att de brukar avvakta ett par dagar medan Sara Lindqvist, MSc vid Pharmacosmos, anger att de i deras studier inte tagit hänsyn till tidigare peroral

behandling utan startat med parenteral behandling direkt. Det har vad hon vet inte tillstött några komplikationer. Ingen av de två har dock någon egentlig erfarenhet av användning av järnmaltol.

### *Övergång från parenteralt till peroralt järn*

Generellt rekommenderas att inte påbörja behandling med peroralt järn förrän tidigast fem dagar efter den senaste parenterala injektionen (12). Absorptionen av peroralt järn minskar vid samtidig administration av parenterala järnpreparat och en för tidig övergång till peroralt järn ökar endast risken för biverkningar från magtarmkanalen. Både Anna Nilsson och Sara Lindqvist rekommenderar att avvakta med ytterligare behandling till dess järnbrist ånyo konstaterats. På hematologen, SU, följs S-ferritin var tredje månad efter parenteral järnbehandling, och vid behov upprepas behandlingen. S-ferritin stiger oproportionerligt mycket veckorna efter insatt järnbehandling och når ett nytt utgångsläge efter 4–6 veckor. Sara Lindqvist rekommenderar provtagning först 4–8 veckor efter behandling för att på så vis bli varse om behov av ytterligare behandling.

### *Järnmaltol (Feraccru)*

Järnmaltol är ett trevärt peroralt järnpreparat godkänt sedan 2016 för behandling av järnbrist hos vuxna (3,13). Järnmaltol skiljer sig från övriga godkända perorala järnpreparat och kunskapen avseende verkningsmekanism och effekt på kroppens egen järnmetabolism är inte fullständig. Teoretiskt skulle maltol och andra lipofila järnkelatkomplex kunna tas upp genom passiv transport över cellmembran i tarmen och nå blodbanan utan att påverka eller behöva använda kroppens normala absorptionsväg för järn. Lipofila kelatorer har i äldre djurstudier visats öka transporten av järn över cellmembran och i magtarmkanalen, samtidigt som studierna indikerar att järn från järnmaltol använder sig av kroppens normala absorptionsväg för järn vid peroral tillförsel (2). Komplexet antas dissociera precis före upptaget av magtarmkanalens enterocyter. Järn som inte absorberas fortsätter att vara bundet till komplexet järnmaltol och utsöndras via avföringen, vilket i så fall skulle kunna minska risken för gastrointestinala biverkningar och toxiska skador på tarmslemhinnan jämfört med andra perorala järnpreparat (10). I en nyligen publicerad översiktsartikel om järnmaltol och andra lipofila järnkelatkomplex poängteras dock bristen på kunskap vad gäller interaktioner mellan maltol och dess järnkomplex med proteiner involverade i kroppens järnmetabolism (2).

Norgine Sweden AB, företaget bakom järnmaltol (Feraccru), uppger att man fått in enstaka rapporter från patienter som reagerat med hypotoni och kollaps vid samtidig administration varför varningen finns med i produktresumén som en säkerhetsåtgärd. Företaget kunde inte ge någon mer medicinsk information avseende dessa fall, varken indikation, bakomliggande sjukdomar eller huruvida järnmaltol gavs före, efter eller samtidigt som parenteralt järn.

### **Konsultation**

Norgine Sweden AB (Feraccru)

UCB Nordic (Niferex)

Avia Pharma (Duroferon)

Sara Lindqvist, MSc, Medical Manager, Pharmacosmos

Anna Nilsson, specialistläkare, hematologen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Sara Sjöberg, apotekare, klinisk farmakologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

### **Referenser:**

1. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 15 augusti 2014;307(4):G397–409.
2. Kontoghiorghes GJ, Kolnagou A, Demetriou T, Neocleous M, Kontoghiorghes CN. New Era in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia Using Trimaltol Iron and Other Lipophilic Iron Chelator Complexes: Historical Perspectives of Discovery and Future Applications. *Int J Mol Sci.* 24 maj 2021;22(11):5546.

3. Norgine. Feraccru (järn(iii)maltol), Produktresumé (SPC) [Internet]. Uppsala: Läkemedelsverket; 09 februari 2022 [citerad 15 december 2022]; Tillgänglig vid: <https://www.fass.se>
4. Niferex - FASS Vårdpersonal [Internet]. [citerad 15 december 2022]; Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19990827000063&docType=6>
5. Duroferon® - FASS Vårdpersonal [Internet]. [citerad 15 december 2022]; Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19701120000014&docType=6&scrollPosition=426.399993>
6. Martindale och Sweetman - 2009 - Martindale The complete drug reference.pdf [Internet]. [citerad 03 april 2023]; Tillgänglig vid: [https://vnras.com/wp-content/uploads/2018/04/Martindale-The-Complete-Drug-Reference\\_-36th-Edition.pdf](https://vnras.com/wp-content/uploads/2018/04/Martindale-The-Complete-Drug-Reference_-36th-Edition.pdf)
7. Yuen HW, Becker W. Iron Toxicity. I: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citerad 21 maj 2023]; Tillgänglig vid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459224/>
8. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 01 augusti 2003;102(3):783–8.
9. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, m.fl. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 01 maj 2004;113(9):1271–6.
10. Schmidt C, Allen S, Kopyt N, Pergola P. Iron Replacement Therapy with Oral Ferric Maltol: Review of the Evidence and Expert Opinion. *J Clin Med*. 28 september 2021;10(19):4448.
11. Sharma R, Zhao W, Zafar Y, Murali AR, Brown KE. Serum hepcidin levels in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 07 augusti 2023;
12. FASS Vårdpersonal - Startside [Internet]. [citerad 15 december 2022]; Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/startpage;jsessionid=node01rznzcticb9ssebrm2ashm0jl866452.node0?userType=0>
13. EMA. Feraccru [Internet]. European Medicines Agency. 17 september 2018 [citerad 15 december 2022]; Tillgänglig vid: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/feraccru>

