

Studie IRONMAN

Jan Krejčí

- I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny a Masarykovy univerzity v Brně



Úvod

- Nedostatek železa (ID) je jednou z nejčastějších komorbidit u pacientů se srdečním selháním (HF)
- má negativní dopad na funkční stav, kvalitu života, výkonnost a riziko hospitalizace z důvodu HF, a to bez ohledu na přítomnost anémie.
- U stabilního chronického HF je ID je přítomen přibližně u 50 % ambulantních pacientů, u akutního HF se vyskytuje až u 80 % pacientů.

Acta Cardiol. 2018;73(2):115–23.

Int J Clin Pract. 2020;74(10):e13584



Co říkají o diagnostice a léčbě ID HF Guidelines 2021?

- Stávající evidence vychází z řady studií s karboxymaltózou železa (FCM), nejdelší studie má follow-up 1 rok
- ESC HF Guidelines doporučují pátrat po ID u všech nemocných s HF

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that all patients with HF be periodically screened for anaemia and iron deficiency with a full blood count, serum ferritin concentration, and TSAT.	I	C

Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.



Co říkají o diagnostice a léčbě ID HF Guidelines 2021?

- Stávající evidence vychází z řady studií s karboxymaltózou železa (FCM), nejdelší studie má follow-up 1 rok
- ESC HF Guidelines doporučují pátrat po ID u všech nemocných s HF a **také ji léčit**

Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic patients with LVEF <45% and iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100–299 ng/mL with TSAT <20%, to alleviate HF symptoms, improve exercise capacity and QOL.^{720,722,724}

IIa **A**

Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic HF patients recently hospitalized for HF and with LVEF <50% and iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100–299 ng/mL with TSAT <20%, to reduce the risk of HF hospitalization.⁵¹²

IIa **B**

Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.



Studie IRONMAN

Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial

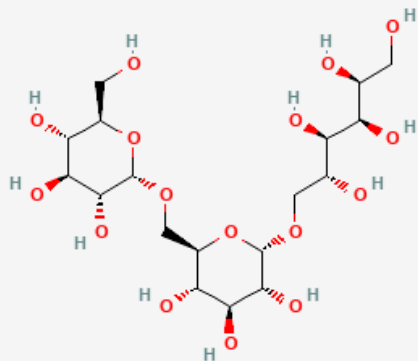
Background For patients with heart failure, reduced left ventricular ejection fraction and iron deficiency, intravenous ferric carboxymaltose administration improves quality of life and exercise capacity in the short-term and reduces hospital admissions for heart failure up to 1 year. We aimed to evaluate the longer-term effects of intravenous ferric derisomaltose on cardiovascular events in patients with heart failure.

Lancet 2022;400:2199-209



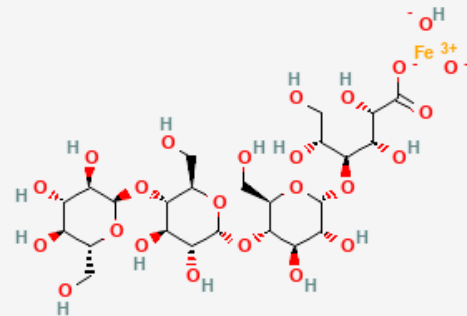
Studie IRONMAN

Derizomaltóza železa



Fe^{3+}

Karboxymaltóza železa



Studie IRONMAN

Prospektivní randomizovaná open-label, zaslepeně hodnocená studie probíhající v 70 nemocnicích ve Spojeném království.

Zařazovací kritéria:

- nemocní s HF s ejekční frakcí levé komory pod 45% starší 18 let a sérovou koncentrací ferritinu nižší než 100 $\mu\text{g/l}$ nebo TSAT nižší než 20 %
- s anamnézou aktuální nebo nedávno prodělané (do 6 měsíců) hospitalizace pro HF nebo se zvýšenou plazmatickou koncentrací natriuretických peptidů (*NTproBNP* > 250 ng/l při sinusovém rytmu, popř. > 1 000 ng/l při fibrilaci síní; nebo BNP > 75 ng/l v případě sinusového rytmu, resp. > 300 ng/l při fibrilaci síní)



Studie IRONMAN

Vyřazovací kritéria:

- koncentrace ferritinu v séru vyšší než 400 $\mu\text{g/l}$ nebo koncentrace hemoglobinu nižší než 90 g/l.
- koncentrace hemoglobinu převyšující 140 g/l u mužů a 130 g/l u žen.



Studie IRONMAN

	Ferric derisomaltose group (n=569)	Usual care group (n=568)
Age, years	73.2 (66.7–80.1)	73.5 (67.1–79.1)
Gender		
Female	142 (25%)	158 (28%)
Male	427 (75%)	410 (72%)
BMI, kg/m ²	28.5 (24.7–32.6)	28.3 (24.7–32.5)
Race		
White	519 (91%)	524 (92%)
Black	12 (2%)	7 (1%)
Asian	35 (6%)	31 (5%)
Other	3 (1%)	6 (1%)
Recruitment context		
Admitted to hospital for heart failure and expected to survive to discharge	80 (14%)	84 (15%)
Admitted to hospital for heart failure within past 6 months	106 (19%)	102 (18%)
Outpatient with raised natriuretic peptide concentration	383 (67%)	382 (67%)

Lancet 2022;400:2199-209



Studie IRONMAN

	Ferric derisomaltose group (n=569)	Usual care group (n=568)
Age, years	73.2 (66.7-80.1)	73.5 (67.1-79.1)
Gender		
Female	142 (25%)	158 (28%)
Male	427 (75%)	410 (72%)
BMI, kg/m ²	28.5 (24.7-32.6)	28.3 (24.7-32.5)
Race		
White	519 (91%)	524 (92%)
Black	12 (2%)	7 (1%)
Asian	35 (6%)	31 (5%)
Other	3 (1%)	6 (1%)
Recruitment context		
Admitted to hospital for heart failure and expected to survive to discharge	80 (14%)	84 (15%)
Admitted to hospital for heart failure within past 6 months	106 (19%)	102 (18%)
Outpatient with raised natriuretic peptide concentration	383 (67%)	382 (67%)

Left ventricular ejection fraction	32% (25-37)	35% (26-38)
Principal cause of heart failure		
Ischaemic	331 (58%)	316 (56%)
Non-ischaemic	177 (31%)	196 (35%)
Unknown	61 (11%)	56 (10%)
Medical history		
Hospital admission for heart failure	337 (59%)	324 (57%)
De novo hospital admission for heart failure	51 (9%)	64 (11%)
Atrial fibrillation	284 (50%)	250 (44%)
Acute coronary syndrome	292 (51%)	285 (50%)
Hypertension	297 (52%)	315 (55%)
Diabetes	252 (44%)	269 (47%)
Device therapy		
Implantable cardioverter-defibrillator	91 (16%)	72 (13%)
Cardiac resynchronisation therapy	125 (22%)	118 (21%)
Haemoglobin, g/dL	12.1 (11.2-12.8)	12.1 (11.2-12.9)
Transferrin saturation	15% (11-20)	15% (10-19)

Ferritin byl vstupně 70 ± 64 ug/L

Lancet 2022;400:2199-209



Studie IRONMAN

	Ferric derisomaltose group (n=569)	Usual care group (n=568)
Age, years	73.2 (66.7-80.1)	73.5 (67.1-79.1)
Gender		
Female	142 (25%)	158 (28%)
Male	427 (75%)	410 (72%)
BMI, kg/m ²	28.5 (24.7-32.6)	28.3 (24.7-32.5)
Race		
White	519 (91%)	524 (92%)
Black	12 (2%)	7 (1%)
Asian	35 (6%)	31 (5%)
Other	3 (1%)	6 (1%)
Recruitment context		
Admitted to hospital for heart failure and expected to survive to discharge	80 (14%)	84 (15%)
Admitted to hospital for heart failure within past 6 months	106 (19%)	102 (18%)
Outpatient with raised natriuretic peptide concentration	383 (67%)	382 (67%)

Left ventricular ejection fraction	32% (25-37)	35% (26-38)
Principal cause of heart failure		
Ischaemic	331 (58%)	316 (56%)
Non-ischaemic	177 (31%)	196 (35%)
Unknown	61 (11%)	56 (10%)
Medical history		
Hospital admission for heart failure	337 (59%)	324 (57%)
De novo hospital admission for heart failure	51 (9%)	64 (11%)
Atrial fibrillation	284 (50%)	250 (44%)
Acute coronary syndrome	292 (51%)	285 (50%)
Hypertension	297 (52%)	315 (55%)
Diabetes	252 (44%)	269 (47%)
Device therapy		
Implantable cardioverter-defibrillator	91 (16%)	72 (13%)
Cardiac resynchronisation therapy	125 (22%)	118 (21%)
Haemoglobin, g/dL	12.1 (11.2-12.8)	12.1 (11.2-12.9)
Transferrin saturation	15% (11-20)	15% (10-19)

	Ferric derisomaltose group (n=569)	Usual care group (n=568)
(Continued from previous column)		
Heart failure medication		
Loop diuretic	458 (80%)	468 (82%)
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	271 (48%)	281 (49%)
Angiotensin receptor blocker	90 (16%)	113 (20%)
Sacubitril-valsartan	130 (23%)	110 (19%)
Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, or sacubitril-valsartan	486 (85%)	498 (88%)
β blocker	500 (88%)	509 (90%)
Mineralocorticoid receptor antagonist	325 (57%)	307 (54%)
Digoxin	70 (12%)	65 (11%)

Lancet 2022;400:2199-209



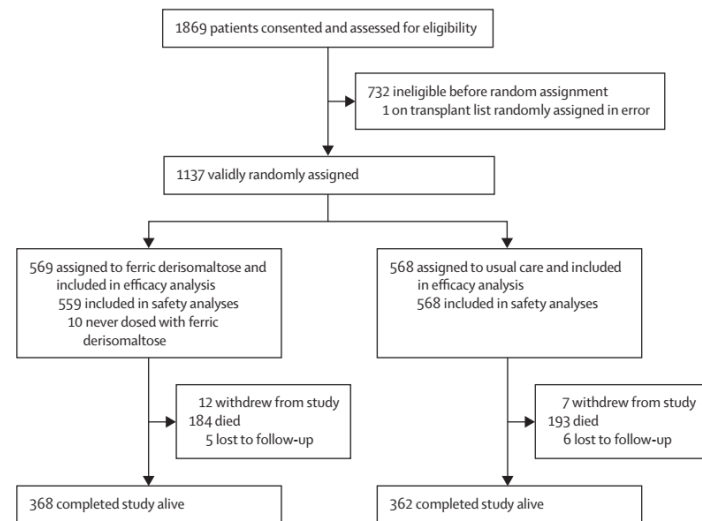
Studie IRONMAN - metodika

- první kontrola za čtyři týdny a potom každé čtyři měsíce.
- Ve skupině nemocných randomizovaných do ramene aktivní léčby byla podávána opakovaná dávka derizomaltózy železa, pokud byla sérová koncentrace ferritinu nižší než 100 $\mu\text{g/l}$ nebo pokud dosahovala hodnot do 400 $\mu\text{g/l}$ při TSAT méně než 25 %.
- Z hlediska statistického hodnocení výsledků je třeba zmínit, že byla naplánována a provedena analýza citlivosti zohledňující covid-19 (k datu prvního lockdownu).



Studie IRONMAN

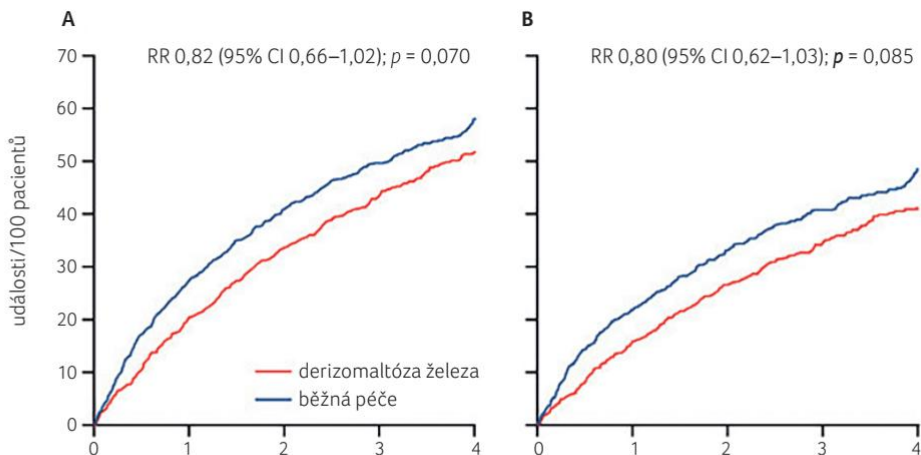
- Z 569 nemocných randomizovaných k podání derizomaltózy železa jich 98 % dostalo alespoň jednu dávku, 40 % dvě dávky, 14 % tři dávky a 6 % čtyři dávky a více.
- Zajímavostí je, že ve skupině „běžné péče“ 17 % nemocných dostalo i.v. suplementaci železa (jinou než studijní)
- Střední doba sledování byla 2,7 roku.



Studie IRONMAN - výsledky

HHF + CV mortalita

hospitalizace pro srdeční selhání



pacienti v riziku
derizomaltóza železa
běžná péče

569	485	405	237	86	569	485	405	237	86
568	483	406	227	87	568	482	405	227	87

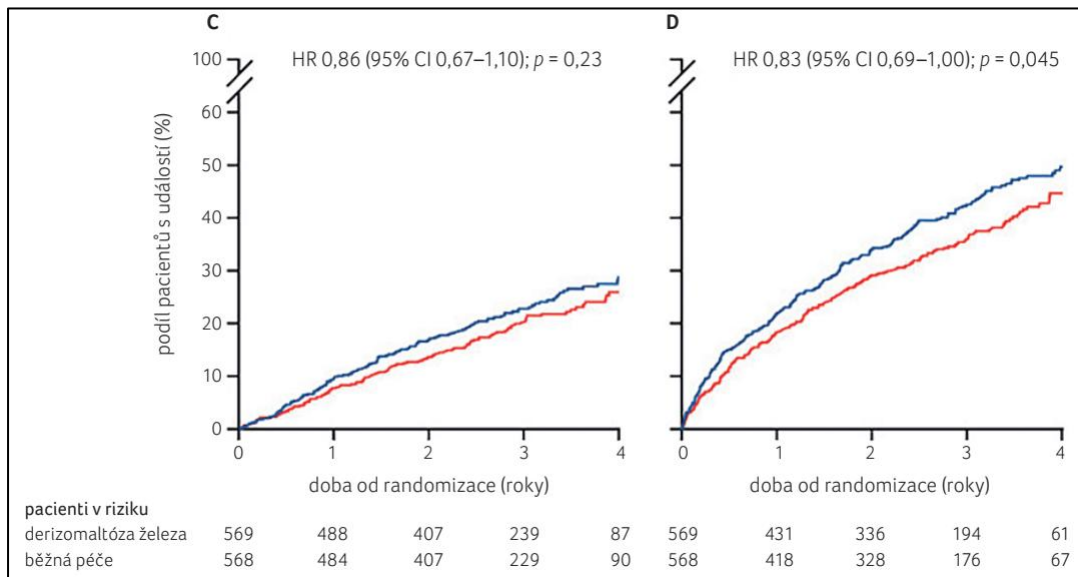
Ferritin se zvýšil z 70 ± 64 ug/L na 514 ± 264 ug/L
TSAT z $16 \pm 8\%$ na $30 \pm 14\%$



Studie IRONMAN - výsledky

CV mortalita

CV mortalita a hosp. pro HF +
CMP + IM



Ferritin se zvýšil z 70 ± 64 ug/L na 514 ± 264 ug/L
TSAT z $16 \pm 8\%$ na $30 \pm 14\%$



Studie IRONMAN – primární analýza

TAB. 1 Primární a sekundární cílové ukazatele ve studii IRONMAN				
	derizomaltóza železa (n = 569)	běžná péče (n = 568)	odhadovaný účinek terapie (95% CI)	hodnota p
primární cílový ukazatel				
úmrť z KV příčin a hospitalizace pro HF, počet příhod (na 100 pacientoroků)	336 (22,4)	411 (27,5)	0,82 (0,66–1,02)*	0,070
sekundární cílové ukazatele				
počet hospitalizací pro HF, počet příhod (na 100 pacientoroků)	250 (16,7)	313 (20,9)	0,80 (0,62–1,03)*	0,085
hospitalizace z KV příčin, n (%)	254 (45 %)	273 (48 %)	0,90 (0,76–1,07)†	0,24
úmrť z KV příčin anebo hospitalizace pro HF, n (%)	198 (35 %)	231 (41 %)	0,84 (0,70–1,02)†	0,081
celkové skóre MLHFQ po 4 měsících (SE)	36,9 (1,2)	40,2 (1,2)	-3,33 (-6,67–0,00)‡	0,050
úmrť z KV příčin, n (%)	119 (21 %)	138 (24 %)	0,86 (0,67–1,10)†	0,23
vizuální analogová škála EQ-5D po 4 měsících (SE)	63,2 (0,9)	63,0 (1,0)	0,20 (-2,47–2,87)‡	0,888
index EQ-5D po 4 měsících (SE)	0,61 (0,01)	0,60 (0,01)	0,01 (-0,02–0,04)‡	0,64
úmrť z KV příčin nebo hospitalizace pro cévní mozkovou příhodu, infarkt myokardu nebo HF, n (%)	209 (37 %)	246 (43 %)	0,83 (0,69–1,00)†	0,045
celková mortalita, n (%)	184 (32 %)	193 (34 %)	0,95 (0,78–1,17)†	0,64
celkový počet hospitalizací, n (%)	351 (62 %)	370 (65 %)	0,91 (0,79–1,05)†	0,21
celková mortalita nebo celkový počet neplánovaných hospitalizací, n (%)	365 (64 %)	392 (69 %)	0,90 (0,78–1,03)†	0,13
tělesná doména MLHFQ po 4 měsících (SE)	18,2 (0,5)	20,2 (0,5)	-1,98 (-3,42–0,54)‡	0,0071
tělesná doména MLHFQ po 20 měsících (SE)	19,4 (0,6)	20,6 (0,6)	-1,16 (-2,93–0,62)‡	0,20
vizuální analogová škála EQ-5D po 20 měsících (SE)	59,9 (1,3)	59,4 (1,3)	0,54 (-2,86–3,94)‡	0,75
index EQ-5D po 20 měsících (SE)	0,57 (0,01)	0,55 (0,01)	0,01 (-0,03–0,05)‡	0,57
celkové skóre MLHFQ po 20 měsících (SD)	40,1 (1,5)	42,7 (1,5)	-2,57 (-6,72–1,59)‡	0,23
podíl dnů s úmrtím nebo hospitalizací po 3 letech, průměr v % (SD)	14,9 (26,8)	17,2 (28,7)	-2,28 (-5,49–0,93)	0,17
podíl kvalitních dní naživo a mimo hospitalizace po 1 roce, průměr v % (SD)	78,4 (16,8)	76,6 (17,7)	1,76 (-0,27–3,73)	0,085
vzdálenost 6min. chůze (m) po 4 měsících (SE)	286,1 (9,6)	287,7 (9,6)	-1,6 (-28,2–24,9)‡§	0,90
vzdálenost 6min. chůze (m) po 20 měsících (SE)	252,9 (13,7)	288,8 (13,9)	-35,9 (-74,4–2,64)¶	0,068



Studie IRONMAN – primární analýza

Tab. 1 Primární a sekundární cílové ukazatele ve studii IRONMAN

	derizomaltóza železa (n = 568)	běžná péče (n = 568)	odhadovaný účinek terapie (95% CI)	hodnota
--	-----------------------------------	-------------------------	---------------------------------------	---------

primární cílový ukazatel

úmrť z KV příčin a hospitalizace pro HF, počet příhod (na 100 pacientoroků)

336 (22,4)

411 (27,5)

0,82 (0,66–1,02)*

0,070

hospitalizace z KV příčin, n (%)	254 (45 %)	273 (48 %)	0,90 (0,76–1,07)†	0,24
úmrť z KV příčin anebo hospitalizace pro HF, n (%)	198 (35 %)	231 (41 %)	0,84 (0,70–1,02)†	0,081
celkové skóre MLHFQ po 4 měsících (SE)	36,9 (1,2)	40,2 (1,2)	-3,33 (-6,67–0,00)‡	0,050
úmrť z KV příčin, n (%)	119 (21 %)	138 (24 %)	0,86 (0,67–1,10)†	0,23
vizuální analogová škála EQ-5D po 4 měsících (SE)	63,2 (0,9)	63,0 (1,0)	0,20 (-2,47–2,87)‡	0,888
index EQ-5D po 4 měsících (SE)	0,61 (0,01)	0,60 (0,01)	0,01 (-0,02–0,04)‡	0,64
úmrť z KV příčin nebo hospitalizace pro cévní mozkovou příhodu, infarkt myokardu nebo HF, n (%)	209 (37 %)	246 (43 %)	0,83 (0,69–1,00)†	0,045
celková mortalita, n (%)	184 (32 %)	193 (34 %)	0,95 (0,78–1,17)†	0,64
celkový počet hospitalizací, n (%)	351 (62 %)	370 (65 %)	0,91 (0,79–1,05)†	0,21
celková mortalita nebo celkový počet neplánovaných hospitalizací, n (%)	365 (64 %)	392 (69 %)	0,90 (0,78–1,03)†	0,13
tělesná doména MLHFQ po 4 měsících (SE)	18,2 (0,5)	20,2 (0,5)	-1,98 (-3,42–0,54)‡	0,0071
tělesná doména MLHFQ po 20 měsících (SE)	19,4 (0,6)	20,6 (0,6)	-1,16 (-2,93–0,62)‡	0,20
vizuální analogová škála EQ-5D po 20 měsících (SE)	59,9 (1,3)	59,4 (1,3)	0,54 (-2,86–3,94)‡	0,75
index EQ-5D po 20 měsících (SE)	0,57 (0,01)	0,55 (0,01)	0,01 (-0,03–0,05)‡	0,57
celkové skóre MLHFQ po 20 měsících (SD)	40,1 (1,5)	42,7 (1,5)	-2,57 (-6,72–1,59)‡	0,23
podíl dnů s úmrtím nebo hospitalizací po 3 letech, průměr v % (SD)	14,9 (26,8)	17,2 (28,7)	-2,28 (-5,49–0,93)	0,17
podíl kvalitních dní naživu a mimo hospitalizace po 1 roce, průměr v % (SD)	78,4 (16,8)	76,6 (17,7)	1,76 (-0,27–3,73)	0,085
vzdálenost 6min. chůze (m) po 4 měsících (SE)	286,1 (9,6)	287,7 (9,6)	-1,6 (-28,2–24,9)‡§	0,90
vzdálenost 6min. chůze (m) po 20 měsících (SE)	252,9 (13,7)	288,8 (13,9)	-35,9 (-74,4–2,64)¶	0,068



Studie IRONMAN – COVID19 sensitivity analýza

	Ferric derisomaltose group (n=527)	Usual care group (n=536)	Estimated treatment effect (95% CI)	p value
Primary endpoint				
Cardiovascular death and hospital admission for heart failure, number of events (rate per 100 patient-years)	210 (22.3)	280 (29.3)	0.76 (0.58–1.00)*	0.047
Secondary endpoints				
Hospital admissions for heart failure, number of events (rate per 100 patient-years)	163 (17.3)	218 (22.8)	0.76 (0.56–1.03)*	0.077
Cardiovascular hospital admission, n (%)	177 (34%)	205 (38%)	0.86 (0.70–1.05)†	0.14
Cardiovascular death or hospital admission for heart failure, n (%)	127 (24%)	160 (30%)	0.80 (0.63–1.01)†	0.055
Cardiovascular death, n (%)	67 (13%)	86 (16%)	0.79 (0.57–1.09)†	0.15
Cardiovascular death or hospital admission for stroke, myocardial infarction, or heart failure, n (%)	137 (26%)	175 (33%)	0.78 (0.62–0.98)†	0.030

Lancet 2022;400:2199-209



Studie IRONMAN – srovnání s AFFIRM-AHF

AFFIRM-AHF: prim. cíl HHF + CV mortalita ve 12M:

HR 0,79; p=0,059

COVID sensitivity analýza: HR 0,75; p=0,024

IRONMAN: kalkulace na prim. cíl a 12M follow-up (AFFIRM-AHF):

HR 0,66; p=0,011



Studie IRONMAN – bezpečnost

	Ferric derisomaltose group (n=559)	Usual care group (n=568)	Difference (95% CI)	p value
Serious adverse events by system organ class, n (%)				
All	410 (73%)	435 (77%)	-3.24 (-8.30 to 1.82)	0.21
Cardiac	200 (36%)	243 (43%)	-7.00 (-12.69 to -1.32)	0.016
Infections and infestations	142 (25%)	162 (29%)	-3.12 (-8.30 to 2.06)	0.24
Surgical and medical	80 (14%)	74 (13%)	1.28 (-2.73 to 5.29)	0.53
Gastrointestinal	56 (10%)	64 (11%)	-1.25 (-4.85 to 2.35)	0.50
Injury, poisoning, and procedural	59 (11%)	63 (11%)	-0.54 (-4.16 to 3.09)	0.77
Respiratory, thoracic, and mediastinal	48 (9%)	67 (12%)	-3.21 (-6.74 to 0.32)	0.074
Renal and urinary	55 (10%)	64 (11%)	-1.43 (-5.01 to 2.16)	0.43
General and administration site	57 (10%)	52 (9%)	1.04 (-2.41 to 4.49)	0.55
Nervous system	54 (10%)	45 (8%)	1.74 (-1.57 to 5.04)	0.30
Metabolism and nutrition	31 (6%)	49 (9%)	-3.08 (-6.07 to -0.09)	0.043
Vascular disorders	34 (6%)	42 (7%)	-1.31 (-4.24 to 1.61)	0.38
Neoplasms benign, malignant, and unspecified	22 (4%)	21 (4%)	0.24 (-2.00 to 2.48)	0.83
Musculoskeletal and connective tissue	19 (3%)	25 (4%)	-1.00 (-3.26 to 1.26)	0.38

	Ferric derisomaltose group (n=559)	Usual care group (n=568)	Difference (95% CI)	p value
Prespecified safety endpoints				
Deaths due to infection, n (%)	34 (6%)	28 (5%)	1.22 (0.74 to 2.02)*	0.43
Hospitalisations due to infection, n (rate per 100 patient-years)	175 (11.7)	213 (14.2)	0.82 (0.62 to 1.08)†	0.16

Lancet 2022;400:2199-209



Závěry

- U nemocných s HFrEF a TSAT nižší než 20 % nebo se sérovou hladinou ferritinu nižší než 100 µg/l přinesla léčba derizomaltózou železa snížení výskytu primárního endpointu – HHF a CV mortality – zejména pokud byly zohledněny dopady pandemie COVID-19 dle plánované COVID-19 sensitivity analýzy.
- Výsledky studie IRONMAN jsou konzistentní s předchozími daty s FCM a přinesly další evidenci o přínosu i bezpečnosti intravenózní suplementace železa u pacientů se srdečním selháním a deficitem železa.



Děkuji za pozornost!