

STUDIUM VZTAHU MEZI SKELETÁLNÍ MYOPATIÍ A SIDEROPENIÍ U PACIENTŮ SE SRDEČNÍM SELHÁNÍM aneb studie „ŽELEZNÁ NOHA“

Katerina Hlavata¹, Petr Sedivy², Monika Dezortova², Barry A Borlaug³, Jiri Petrak, Josef Kautzner¹, Milan Hajek², Voitech Melenovsky¹

¹Department of Cardiology and ²Radiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine – IKEM, Prague, Czech Republic

³Department of Cardiovascular Disease, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

⁴Clinical proteomics Lab, BIOCEV, Czech Republic

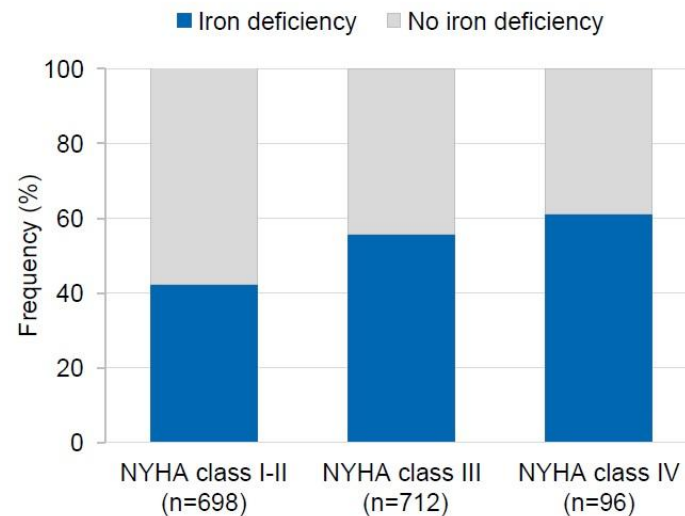
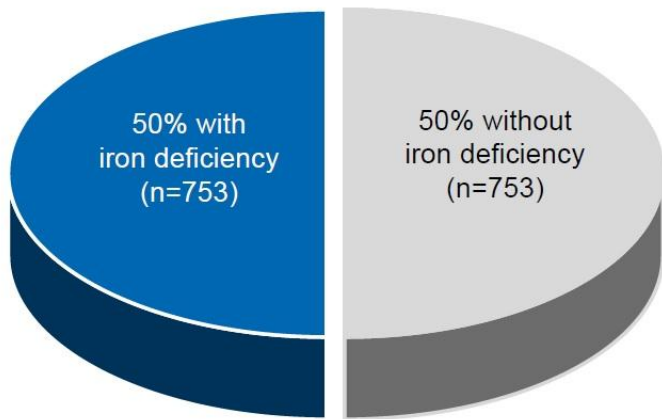


XXV. VÝROČNÍ SJEZD ČKS
BRNO 2017

Sideropenie a srdeční selhání

Co víme?

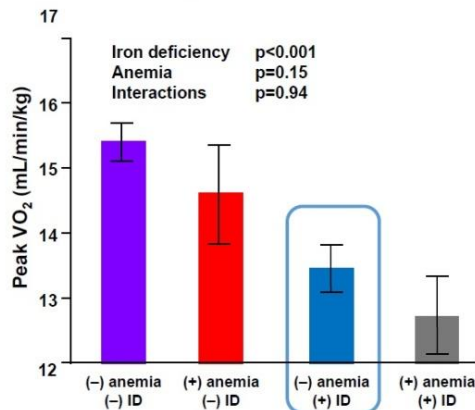
- International cohort of 1506 patients with CHF
 - Prevalence of iron deficiency* = **50%**



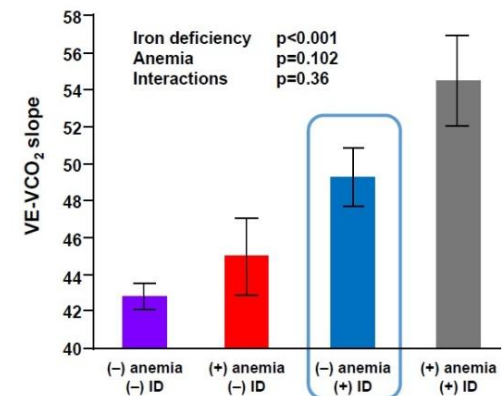
CHF, chronic heart failure; NYHA; New York Heart Association; TSAT, transferrin saturation.
Adapted from Klip IT et al. *Am Heart J.* 2013;165:575–582.e3.

Sideropenie, ale nikoli anémie, je spojena se sníženou kapacitou při zátěži u pacientů s CHSS

Peak oxygen consumption



Ventilatory response to exercise



FAIR-HF Trial: Randomised (N=459), double-blind, placebo-controlled



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.

Thomas F. Lüscher, M.D., Borja
Joanna Niegowska, M.D., Brianna
Barbara von Eisenhart
Philip A. Poole-Wilson, M.D.
for the FAIR-HF Investigators

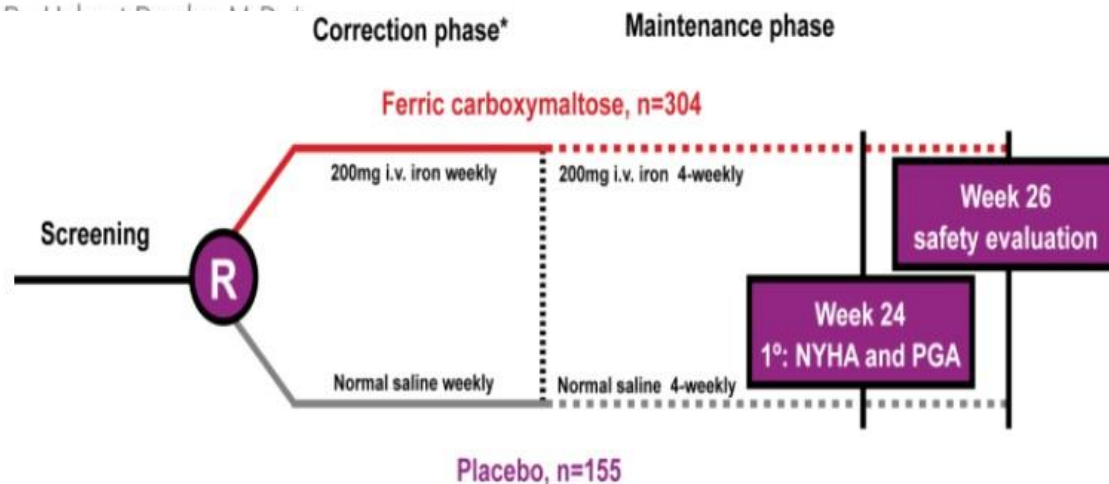
Pacienti: CHSS (NYHA II a III.stupně), EF LK $\leq 40\%$ NYHA II nebo $\leq 45\%$ NYHA III.stupně, sideropenie : ferritin < 100 ug/ml nebo 100-299 ug/ml, pokud TSAT $< 20\%$, hemoglobin 9,5-13,5 g/l

Primární endpoint:

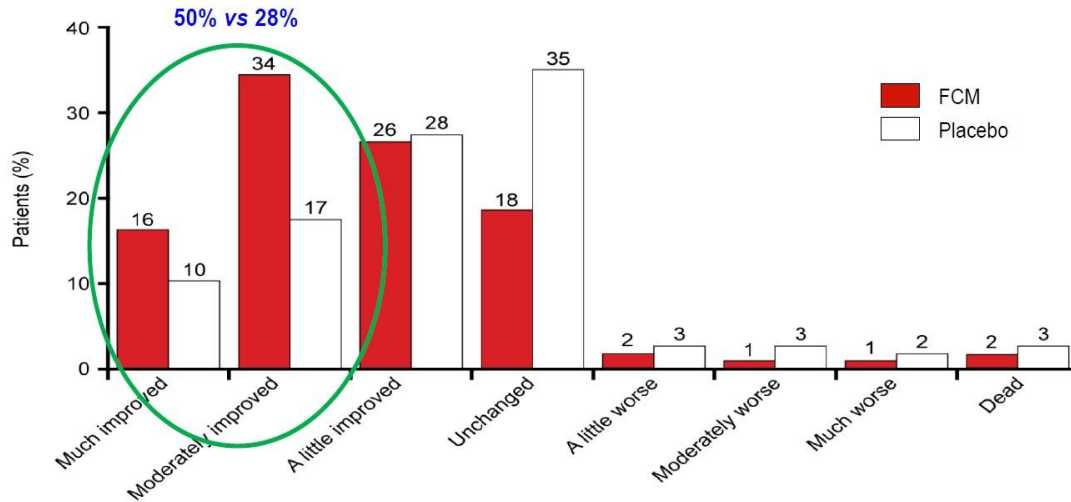
* PGA (patient global assesment) ve 24. týdnu

•stupeň NYHA po ve 24. týdnu

Sekundární endpoint: 6MWT, QoL



FAIR-HF Trial: Primární endpoint

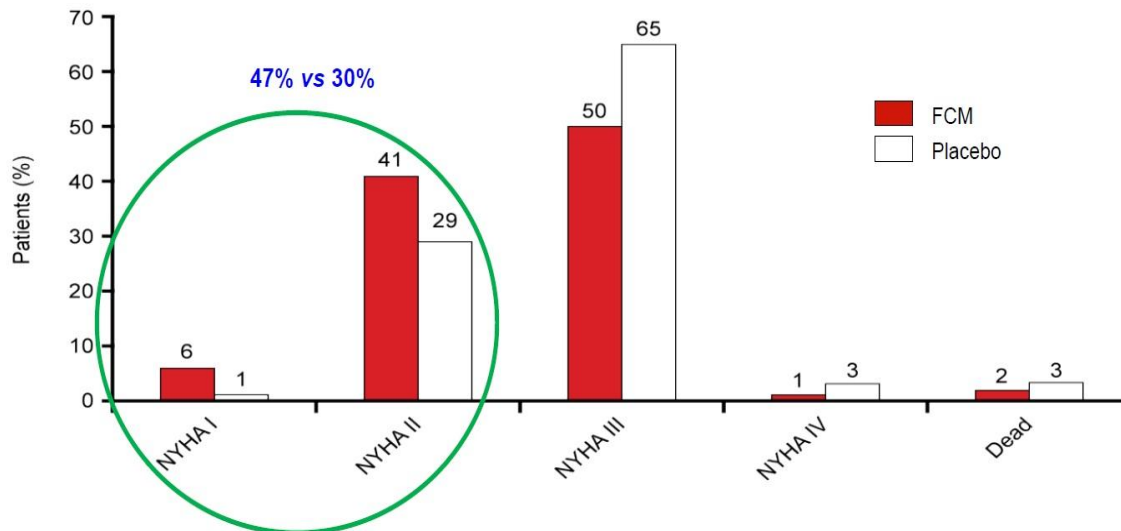


PGA skóre v týdnu 24 po i.v. aplikaci FCM (ferric carboxymaltose)

Odds ratio for better rank: 2,51, (95% CI 1,75, 3,61), $p < 0,001$

CI, confidence interval; FCM; ferric carboxymaltose; IV, intravenous; PGA, Patient Global Assessment

Anker SD, et al. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.



Zlepšení třídy NYHA v týdnu 24 po i.v. aplikaci FCM

Odds ratio pro zlepšení v 1 funkční třídě: 2,40 (95% CI 1,55, 3,71) $p < 0,001^*$

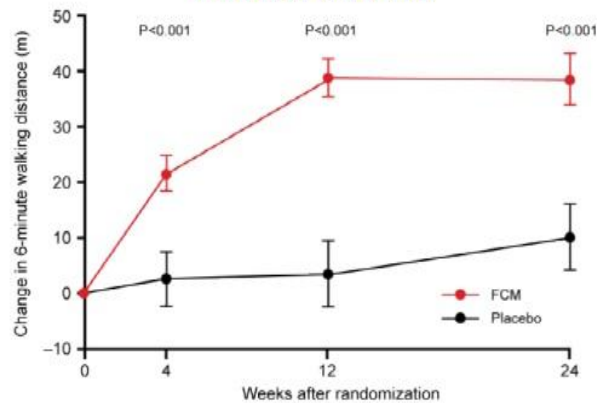
*Adjusted for baseline.

CI, confidence interval; FCM; ferric carboxymaltose; IV, intravenous; NYHA, New York Heart Association

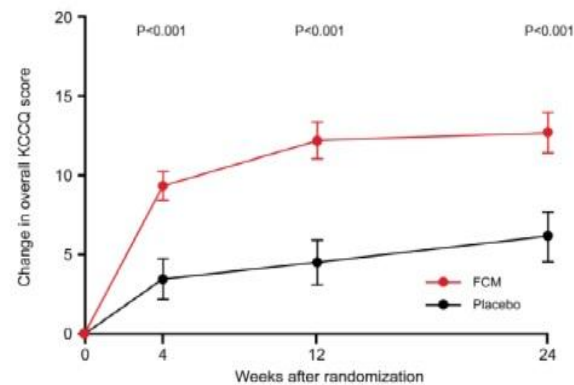
Anker SD, et al. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.

FAIR-HF Trial: Sekundární endpoint

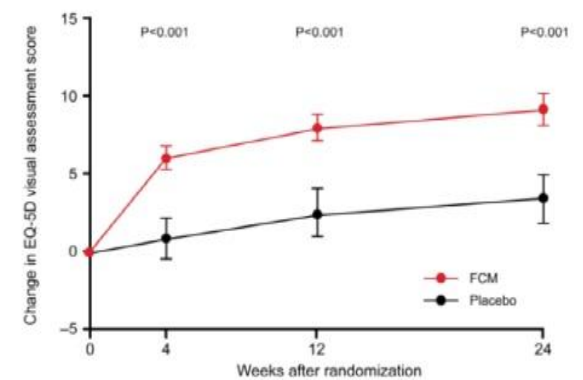
6-minute walk test



KCCQ overall score



EQ-5D VAS score



CI, confidence interval; EQ-5D VAS, European Quality of Life–5 Dimensions visual analog score; FCM; ferric carboxymaltose; IV, intravenous; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA, New York Heart Association

Anker SD, et al. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.

CONFIRM-HF Trial: Randomised (N=304), double-blind, placebo-controlled



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

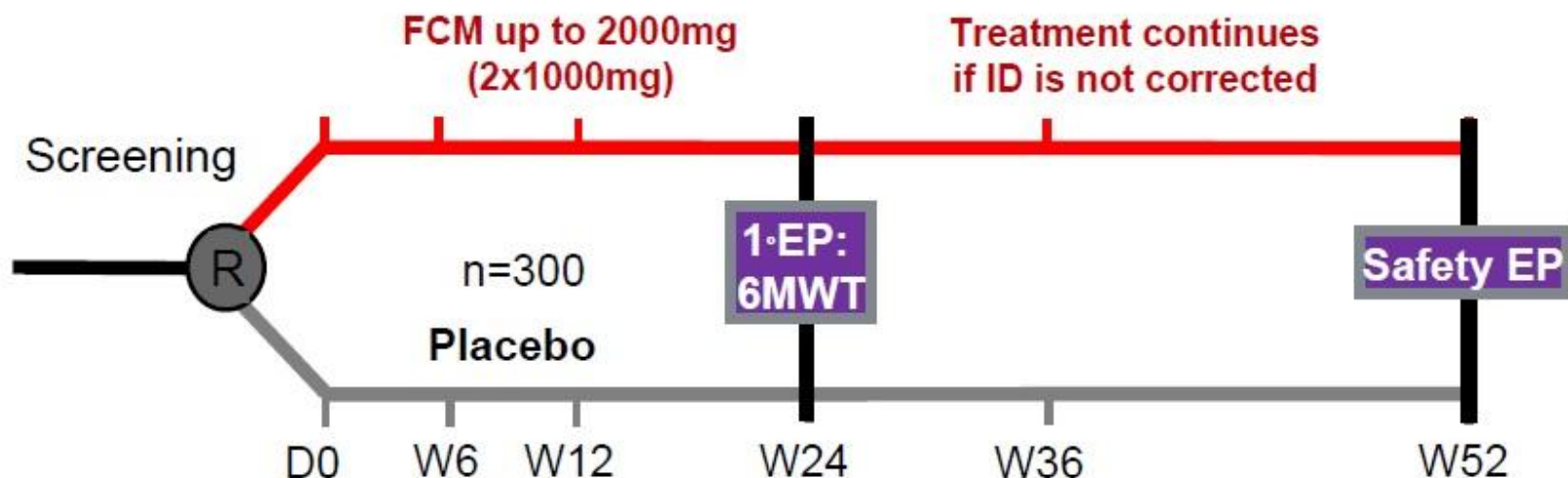
FASTTRACK ESC HOT LINE
Heart failure/cardiomyopathy

Populace: symptomatické srdeční selhání, LVEF \leq 45%, elevace natriuretických peptidů, Sideropenie viz FAIR-HF, Hb \leq 15g/dL
Primární endpoint: změna v 6MWT v týdnu 24

Sekundární endpoint: změna v třídě NYHA, PGA, QoL, Fatigue score, počet hospitalizací pro progresi srdečního selhání

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

Piotr Ponikowski¹,
Michel Komajda⁷,
Luigi Tavazzi¹¹, Vi
Gerasimos Filippat
CONFIRM-HF Inv.

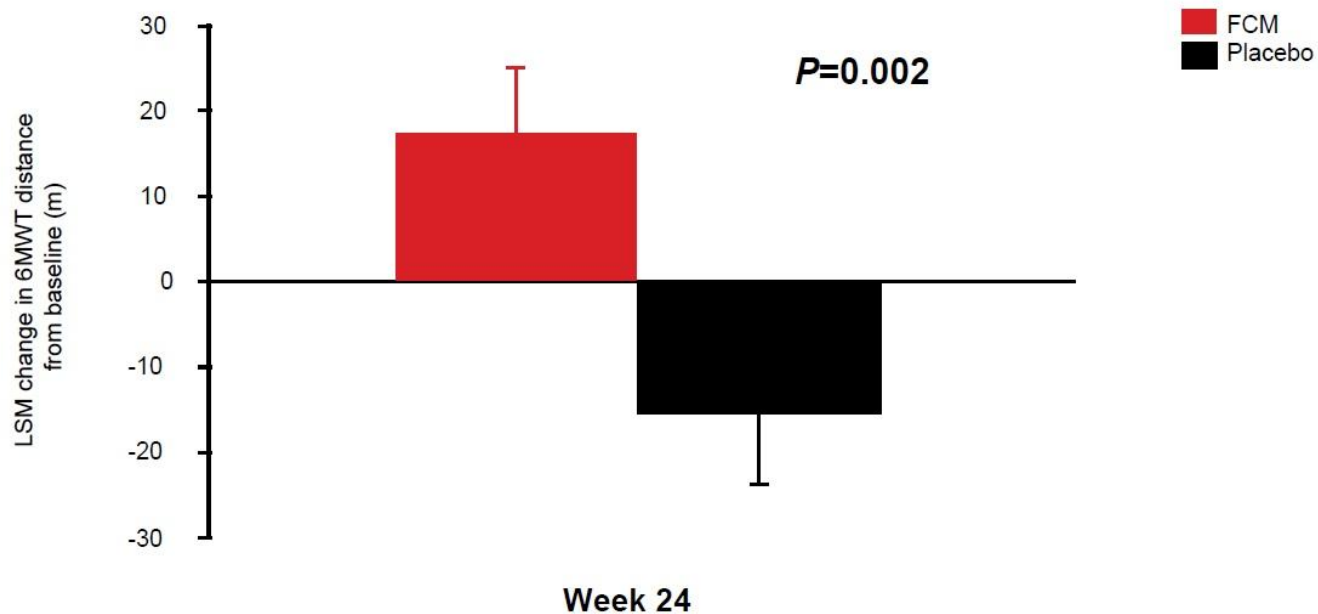


6MWT, 6-minute walking test; EP, endpoint; FCM, ferric carboxymaltose; Hb, haemoglobin; HF, heart failure; ID, iron deficiency; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; PGA, Patient Global Assessment; QoL, quality of life; TSAT, transferrin saturation

CONFIRM-HF: Primární endpoint

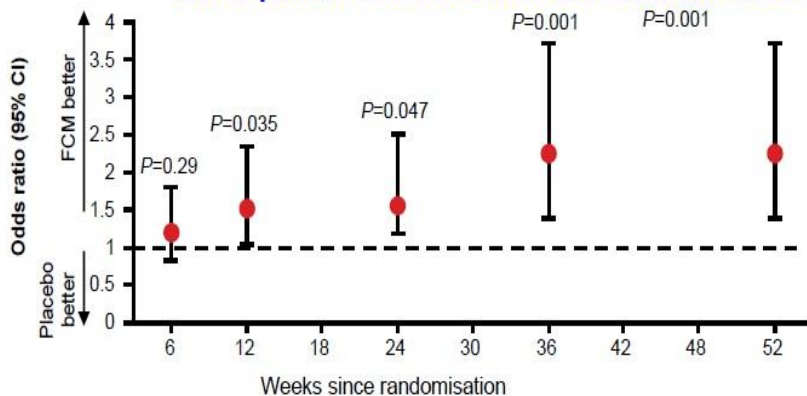
FCM improved 6MWT at Week 24

FCM vs placebo: 33 ± 11 m (LSM \pm SE)

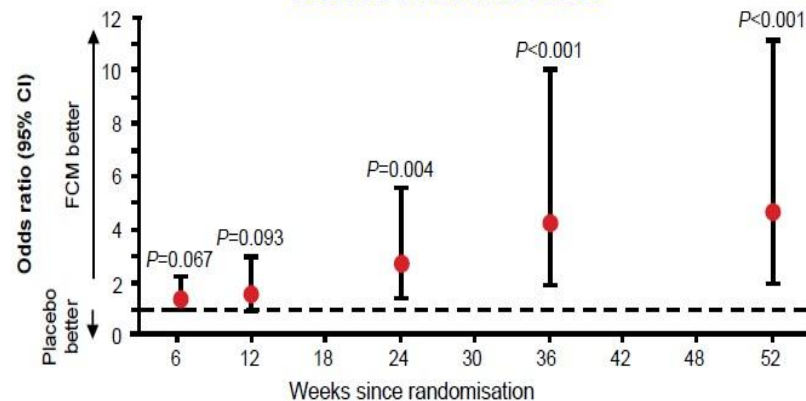


CONFIRM-HF: Sekundární endpoint

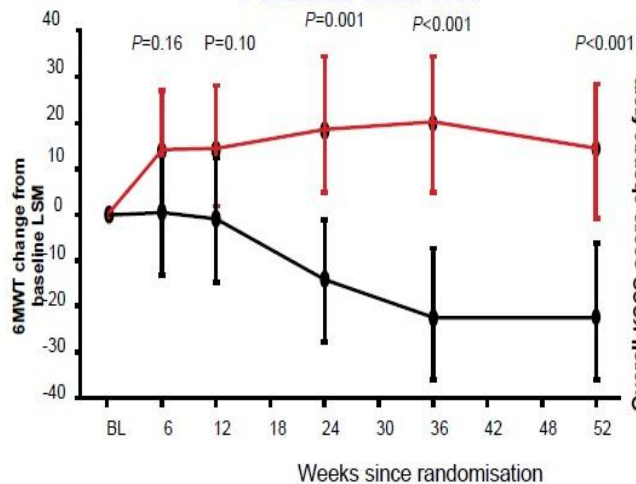
Self-reported Patient Global Assessment score



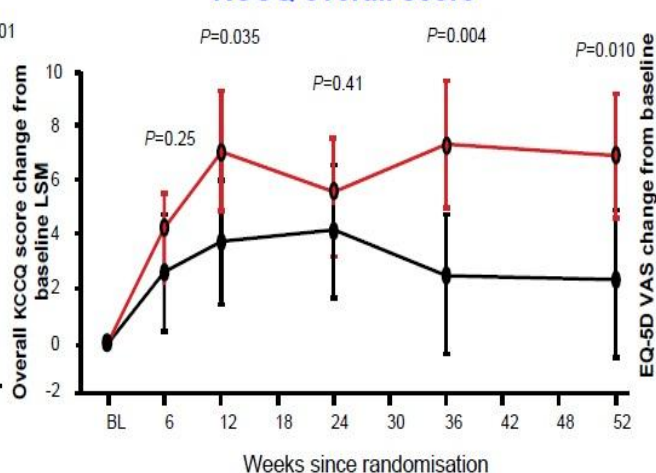
NYHA Functional Class



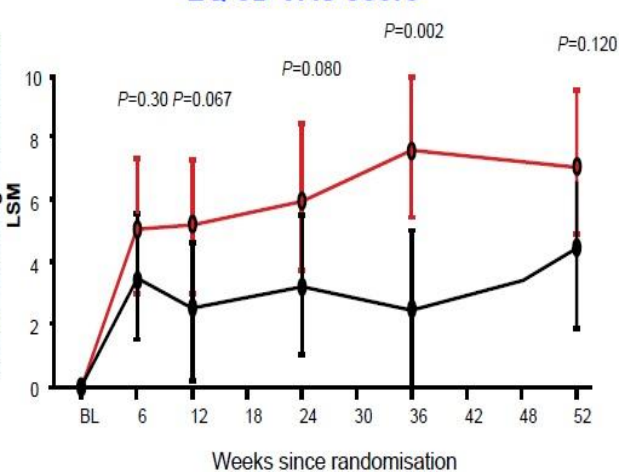
6-minute walk test



KCCQ overall score



EQ-5D VAS score



CI, confidence interval; EQ-5D VAS, European Quality of Life-5 Dimensions visual analog score; FCM; ferric carboxymaltose; IV, intravenous; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA, New York Heart Association

Ponikowski P, et al. *Eur Heart J* 2015;36:657-68.

CONFIRM-HF: Sekundární endpoint

End-point or event	FCM (N=150)		Placebo (N=151)		Time to first event Hazard ratio 95% CI	P-value
	Total events (n)	Incidence/ (100 patient risk-year)	Total events (n)	Incidence/ (100 patient risk-year)		
Death	12	12 (8.9)	14	14 (9.9)	0.89 (0.41–1.93)	0.77
Death for any CV reason	11	11 (8.1)	12	12 (8.5)	0.96 (0.42–2.16)	0.91
Hospitalisation	46	32 (26.3)	69	44 (37.0)	0.71 (0.45–1.12)	0.14
Hospitalisation for any CV reason	26	21 (16.6)	51	33 (26.3)	0.63 (0.37–1.09)	0.097
Hospitalisation due to worsening HF	10	10 (7.6)	32	25 (19.4)	0.39 (0.19–0.82)	0.009

FCM reduced the risk of recurrent hospitalisations due to worsening HF (post hoc):

Incidence Rate Ratio (95% CI) – 0.30 (0.14–0.64), P=0.0019

ESC Guidelines 2016 on diagnosis and treatment of HF: recommendations for diagnostic tests in iron deficiency

All patients with HF are recommended to be screened for iron deficiency based on serum ferritin and TSAT

Recommendations	Class ^a	Level ^b
<p>The following diagnostic tests are recommended/should be considered for initial assessment of a patient with newly diagnosed HF in order to evaluate the patient's suitability for particular therapies, to detect reversible/treatable causes of HF and co-morbidities interfering with HF:</p> <ul style="list-style-type: none">- haemoglobin and WBC- sodium, potassium, urea, creatinine (with estimated GFR)- liver function tests (bilirubin, AST, ALT, GGTP)- glucose, HbA1c- lipid profile- TSH- ferritin, TSAT = $(\text{iron}/\text{TIBC}) \times 100\%$	I	C

ESC Guidelines 2016 on diagnosis and treatment of HF: recommendations for therapy in iron deficiency

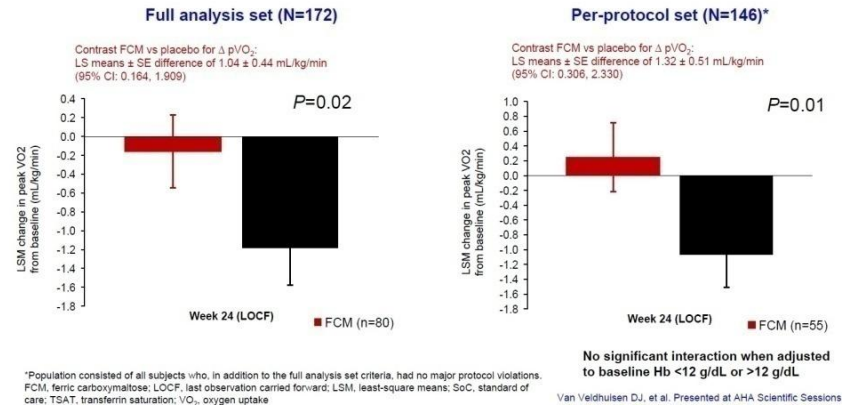
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Iron deficiency			
Intravenous FCM should be considered in symptomatic patients with HFrEF and iron deficiency (serum ferritin <100 µg/L, or ferritin between 100–299 µg/L and transferrin saturation <20%) in order to alleviate HF symptoms, and improve exercise capacity and quality of life.	IIa	A	469, 470

Další randomizované studie se substitucí Fe u pacientů s CHSS

EFFECT-HF : multicentrická, randomizovaná studie

Primární endpoint: změna ve vrcholové spotřebě O₂ adjustováno na tělesnou váhu ode dne 0 po 24. týden

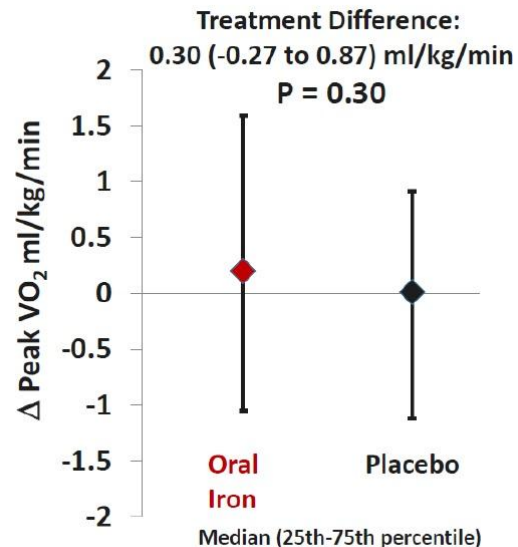
Prokázán signifikantní efekt na peak V_{O2} ve srovnání s kontrolní skupinou



IRONOUT: p.o. iron polysacharid 150mg b.i.d. v.s. placebo

Endpointy: změna pV_{O2} v týdnu 16, 6MWT, KCCQ, CPET, biomarkery

Neprokázán efekt p.o. podání Fe ve zlepšení p V_{O2} u pacientů s HFrEF.



Další randomizované studie se substitucí Fe u pacientů s CHSS

EFFECT-HF : multi

Primární endpoint:

po 24. týden

Prokázán signifikant

ve srovnání s kontr

HMM.....
ale jak to vlastně funguje?

IRONOUT: p.o.

b.i.d. v.s. placebo

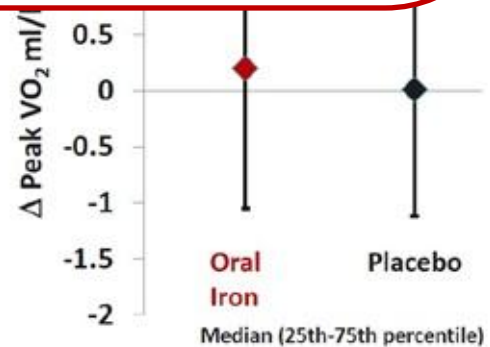
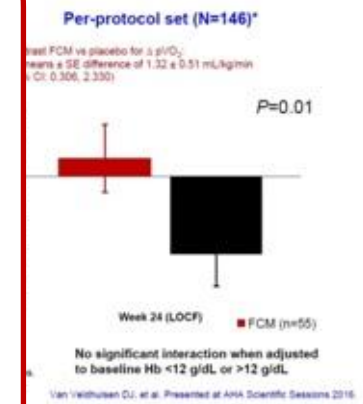
Endpointy: změna

KCCQ, CPET, biomarkery

Neprokázán efekt p.o. por

p V02 u pacientů s HFrF

u váhu ode dne 0



Sideropenie a CHSS



European Journal of Heart Failure (2017) 19, 522–530
doi:10.1002/ejhf.640

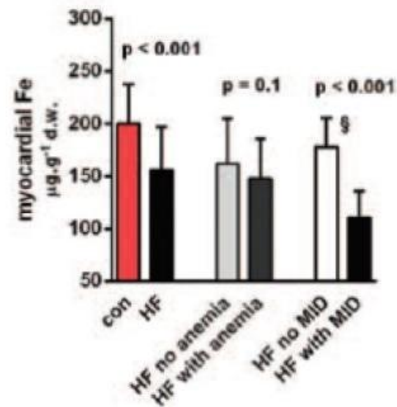
RESEARCH ARTICLE

Mitochondriální obsah železa je snížený a mitochondriální funkce jsou narušené u pokročilého srdečního selhání

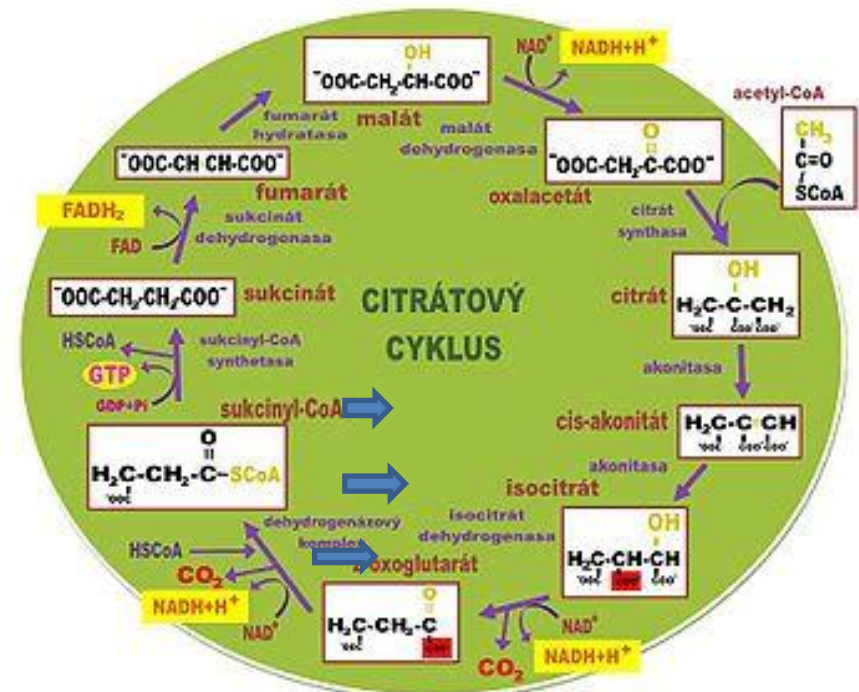
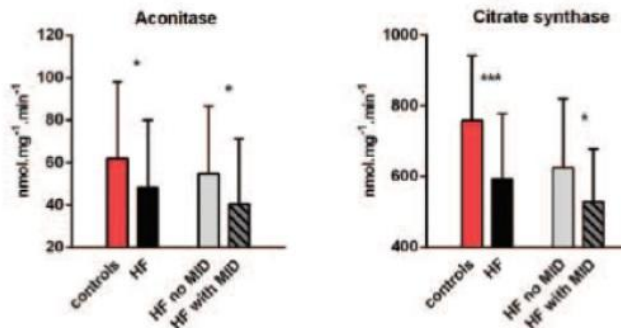
Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis

Vojtech Melenovsky^{1*}, Jiri Petrak², Tomas Mracek³, Jan Benes¹, Barry A. Borlaug⁴, Hana Nuskova³, Tomas Pluhacek⁵, Jaroslav Spatenka⁶, Jana Kovalcikova³,

Myocardial iron content



Citric acid cycle enzyme activities



Cíle studie „Železná noha“

Úvod: Chronické srdeční selhání (CHSS) je často spojeno se sideropenií pacientů. Je známo že CHSS vede k svalové myopatii, charakterizované svalovou atrofií, slabostí a poruchou svalového metabolismu, role deficitu Fe v tomto patofyziologickém mechanismu není znám.

Cíle studie: zjistit zda:

- A) CHSS vede k poruše energetického metabolismu kosterního svalstva v klidu a při zátěži**
- B) jsou tyto abnormality způsobené nedostatkem železa**
- C) korekce sideropenie aplikací i.v. ferric-carboxymaltosy (FCM) zlepší bioenergetiku svalů**

Iron Leg: Metodologie

25 zdravých dobrovolníků

44 pacientů se stabilním CHSS > 6 měsíců,
inclusion a exclusion kritéria jako FAIR HF

Krevní odběry, fyzikální vyšetření, vyplnění Minnesota Living with HF Questionnaire (MLHFQ)

^{31}P MRS m. gastrocnemius (3T MR tomograph Siemens Trio, $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ povrch. duální cívka, celkem 420 MRS spekter)

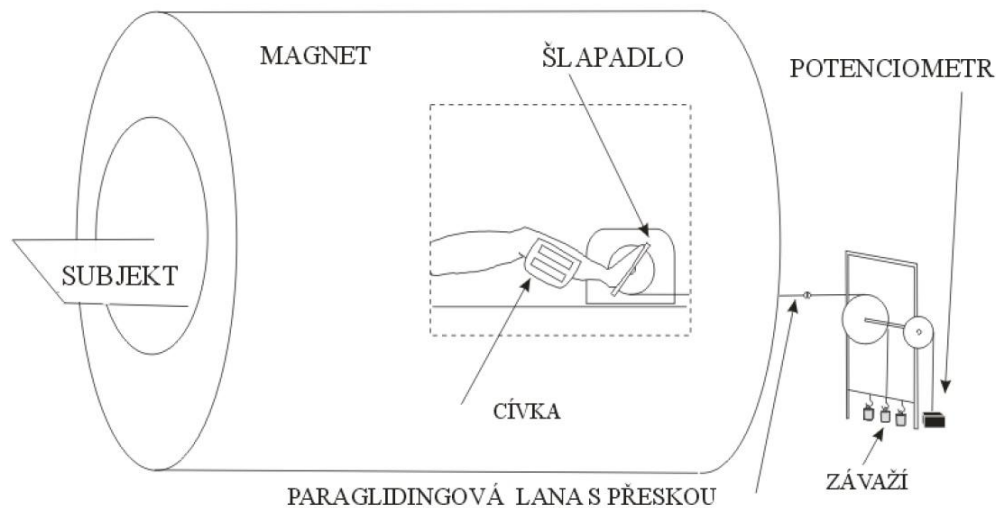
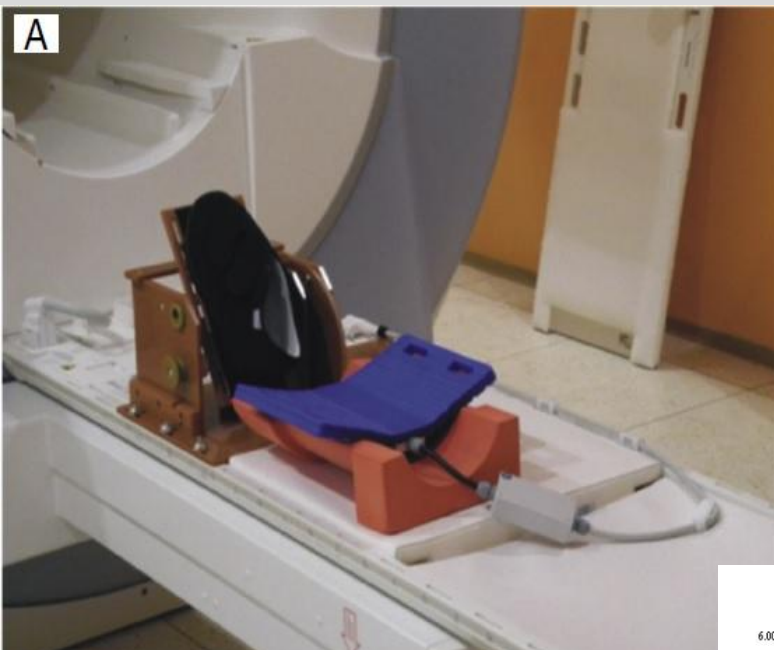
13 pacientů se sideropenií
Ve dni 0 a 14 aplikace 500mg i.v. FCM
(celkem= 1000mg i.v.)
Po 1 měsíci kontrolní vyšetření

Základní charakteristika pacientů s CHSS a kontrolní skupiny

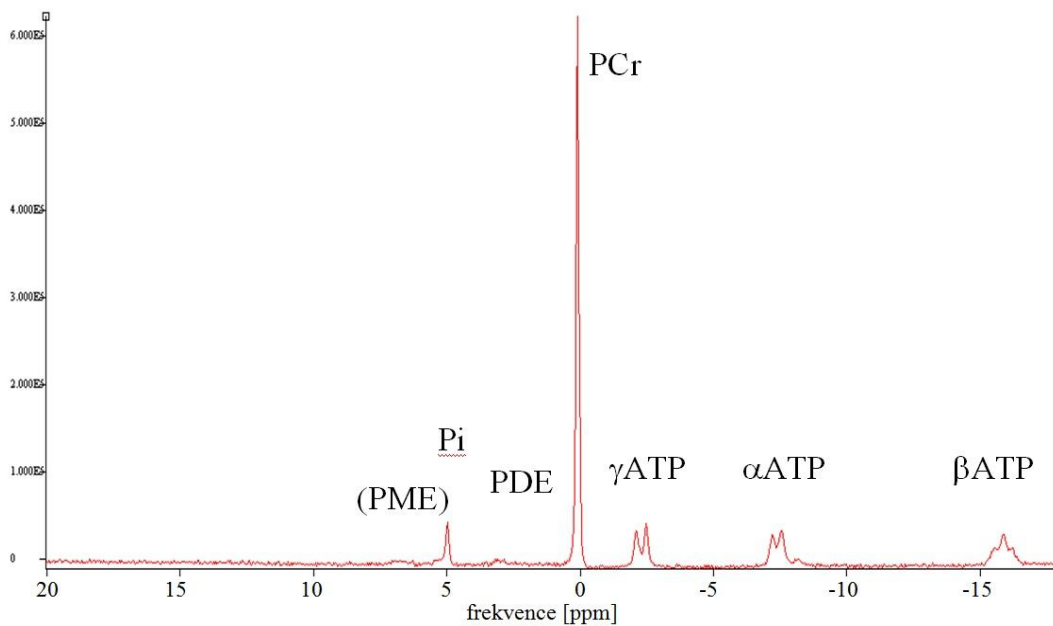
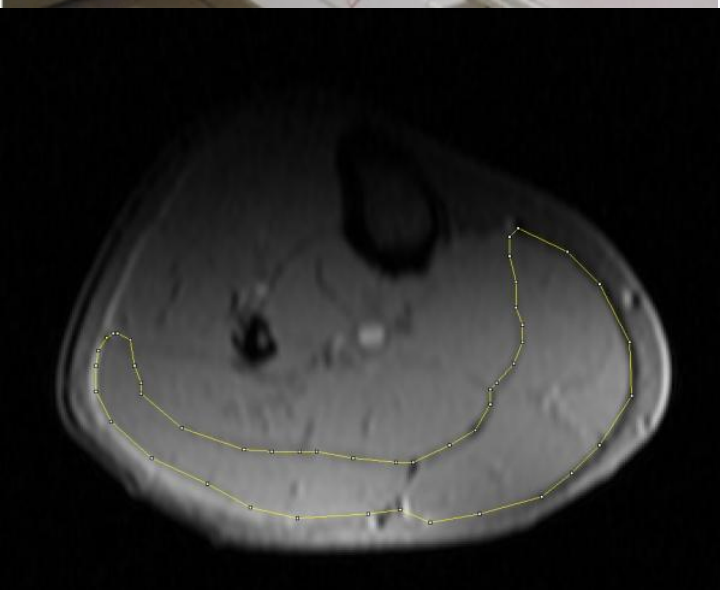
	Controls (n=25)	HF (n=44)	p	HF, no ID (n=12)	HF with ID (n=32)	p
Age, y	49 ± 15	55 ± 16	0.1	56 ± 13	55 ± 17	0.8
Male gender, %	60	75	0.2	83	72	0.4
BMI, kg/m ²	28 ± 4	27 ± 6	0.8	29 ± 8	27 ± 5	0.3
NYHA class	-	2.7 ± 0.7	-	2.8 ± 1.0	2.6 ± 0.7	0.7
Non-CAD HF etiology	-	68	-	67	68	0.9
LV EF %	-	27 ± 9.5	-	29 ± 11	26 ± 9.1	0.5
HF duration, y	-	5.8 ± 7.0	-	7.0 ± 7.9	5.3 ± 6.8	0.5
MLHFQ sum score	-	34 ± 22	-	30 ± 18	36 ± 23	0.4
BNP, ng/L	-	799 ± 850	-	355 ± 381	966 ± 919	0.003
Creatinine, μmol/L	80 ± 14	108 ± 32	< 0.001	105 ± 26	108 ± 35	0.7
Iron metabolism						
Hemoglobin, g/L	145 ± 14	134 ± 18	0.01	146 ± 13	129 ± 17	0.002
MCV, fl	89 ± 3.6	87 ± 5.4	0.1	89 ± 4	86 ± 5	0.07
Ferritin μg/L	-	131 ± 127	-	273 ± 155	77 ± 55	0.001
Transferrin sat.%	-	21 ± 13	-	31 ± 9	17 ± 13	0.0004
Transferrin, g/L	-	3.1 ± 0.7	-	2.6 ± 0.4	3.2 ± 0.7	0.001
Serum Iron, μmol/L	-	15 ± 7.7	-	20 ± 4.4	13 ± 7.9	0.001

HF: heart failure, ID: iron deficiency, BMI: body mass index, MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, NYHA: New York Heart Association Functional Class, CAD: coronary artery disease, BNP: B-type natriuretic peptide, MCV: mean erythrocyte cell volume.

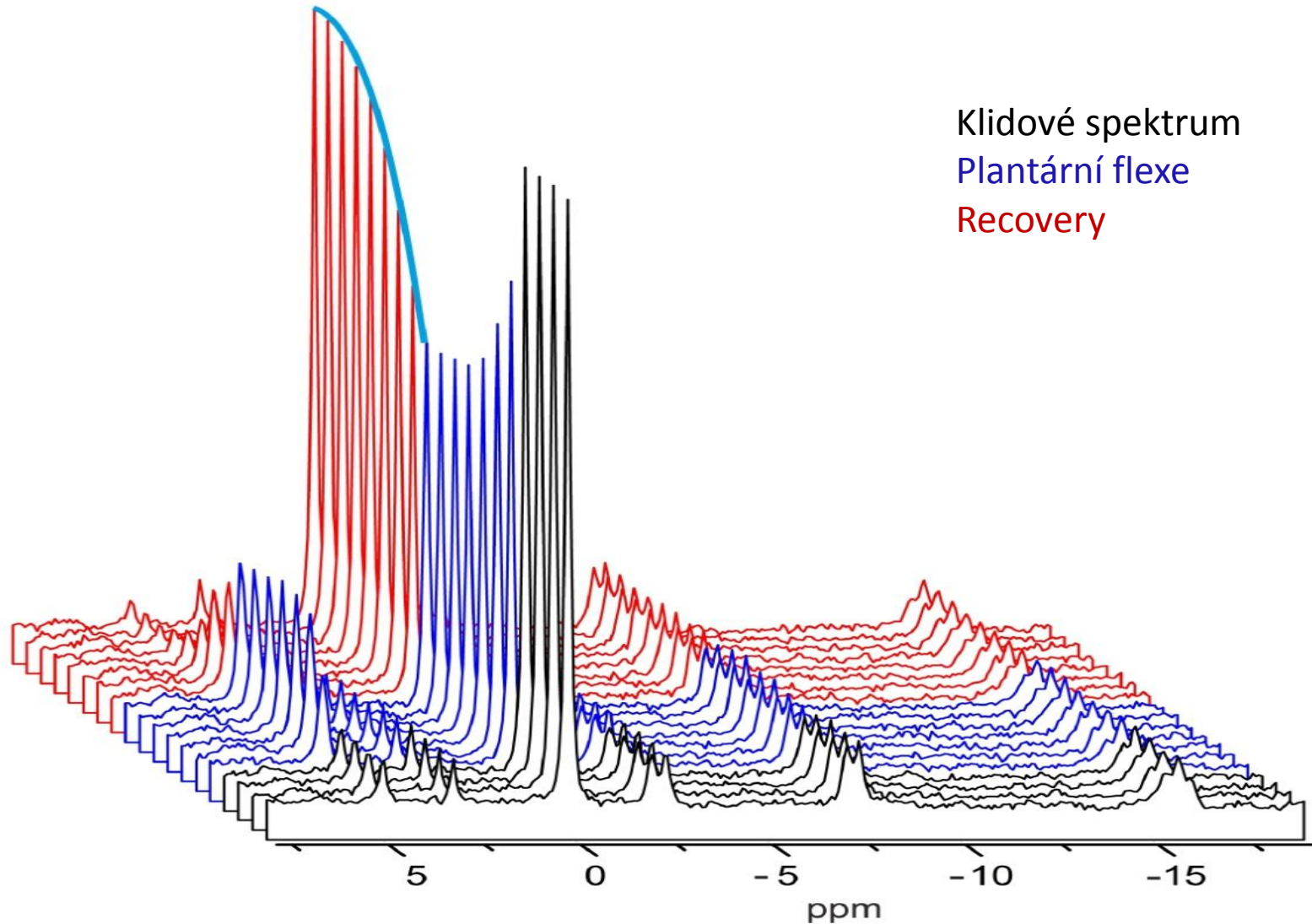
31MR spektroskopie lýtkového svalu



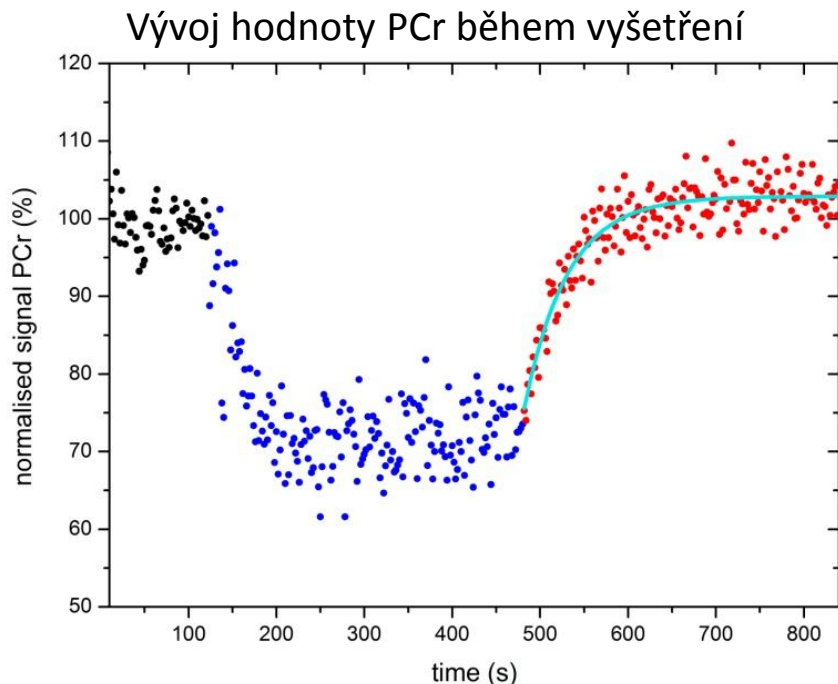
Obr. 18 Zjednodušené schéma experimentu.



Příklad MRS spektra získaného během vyšetření



Fosfátový metabolismus lýtkového svalu



Z klidového ^{31}P MR spektra byly stanoveny fosfokreatinu (PCr), ATP a anorganického fosfátu (Pi) ve vztahu k celkové intenzitě P signálu

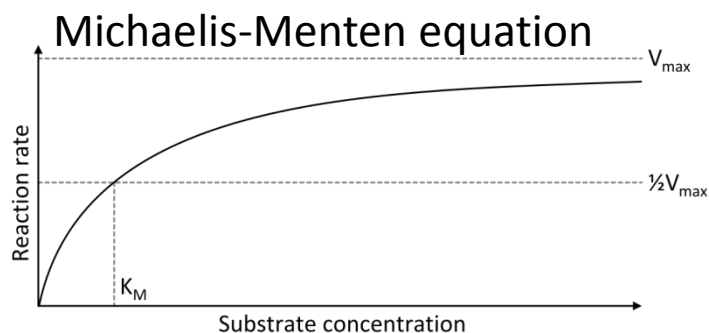
Z MRS při cvičení byly kalkulovány hodnoty: zátěží indukovaný pokles PCr (Δ PCr v % oproti klidové fázi)

Kinetika obnovy PCr ve fázi recovery odráží de-novo ATP syntézu

Časová konstanta obnovy PCr (τ_{PCr})

Iniciální fáze PCr recovery reprezentuje obrát ATP (V_{PCr})

Maximální oxidativní tok, měřítko mitochondriální kapacity, byl vypočítán dle Michaelis-Mentenovy rovnice



Měření vykonané práce (W)

Maximální izometrické síly lýtkového svalu

Svalový metabolismus pacientů s CHSS a kontrolní skupiny

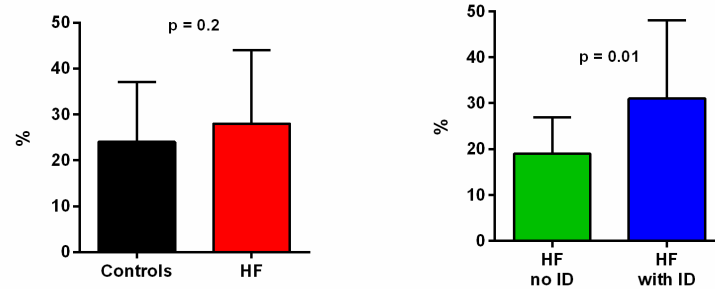
	Controls (n=25)	HF (n=44)	p	HF, no ID (n=12)	HF with ID (n=32)	p
Calf muscle characteristics						
Muscle area, cm ²	24 ± 5.1	19 ± 4.9	0.0002	21 ± 5.7	19 ± 4.5	0.4
Peak isometric force, N	453 ± 151	356 ± 143	0.02	439 ± 125	325 ± 139	0.03
Resting bioenergetics						
PCr	0.51 ± 0.02	0.50 ± 0.04	0.09	0.51 ± 0.04	0.50 ± 0.03	0.7
Pi	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.005	0.07 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.09
ATP	0.09 ± 0.007	0.08 ± 0.01	0.0006	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.7
PCr/Pi	8.2 ± 1.5	7.1 ± 1.8	0.01	8.1 ± 2.3	6.8 ± 1.4	0.09
ATP/Pi	1.5 ± 0.3	1.2 ± 0.4	0.001	1.4 ± 0.5	1.1 ± 0.3	0.1
pH rest	7.02 ± 0.03	7.04 ± 0.03	0.2	7.04 ± 0.03	7.03 ± 0.02	0.6
Exercise bioenergetics						
Work, W	3.8 ± 1.2	2.9 ± 1.8	0.02	2.9 ± 1.5	3.0 ± 1.9	0.9
PCr drop, %	24 ± 13	28 ± 16	0.2	19 ± 7.9	31 ± 17	0.01
PCr drop/work, W ⁻¹	6.4 ± 3.1	12.8 ± 11	0.003	9.4 ± 8.2	13.8 ± 12	0.3
pH end	7.02 ± 0.03	6.97 ± 0.15	0.05	7.04 ± 0.06	6.95 ± 0.17	0.03
ADP end, μM/L	27 ± 8.8	30 ± 9.1	0.2	24 ± 6.6	31.9 ± 9.1	0.01
Recovery bioenergetics						
τ _{PCr} , ms	43 ± 17	66 ± 48	0.01	50 ± 15	71 ± 54	0.06
V _{PCr} , mmol.s ⁻¹	0.27 ± 0.18	0.24 ± 0.12	0.4	0.20 ± 0.04	0.26 ± 0.13	0.04
Q _{max} , mmol.s ⁻¹	0.55 ± 0.23	0.49 ± 0.21	0.3	0.44 ± 0.05	0.50 ± 0.2	0.3

PCr: Phosphocreatine, Pi: inorganic phosphate, ATP: adenosine triphosphate, ADP: adenosine diphosphate, τ_{PCr}: time constant of PCr recovery, V_{PCr}: initial rate of PCr recovery, Q_{max}: maximal oxidative flux.

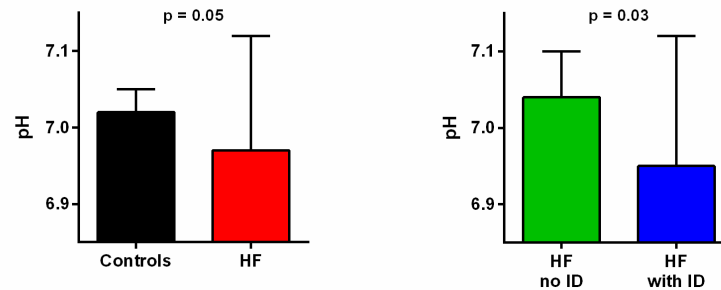
PCr, Pi and ATP are expressed in relative units (fraction of the total spectral intensity), ADP in absolute units; p-value < 0.05 was considered significant

Změna τ_{PCr} , konečného pH a pokles koncentrace PCr mezi kontrolní skupinou a pacienty s CHSS (s nebo bez sideropenie)

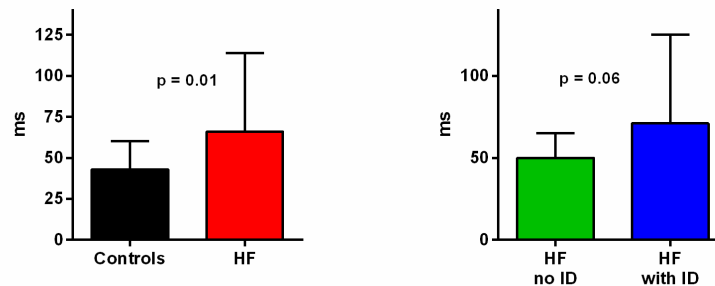
Exercise-induced drop of PCr concentration (% of baseline)



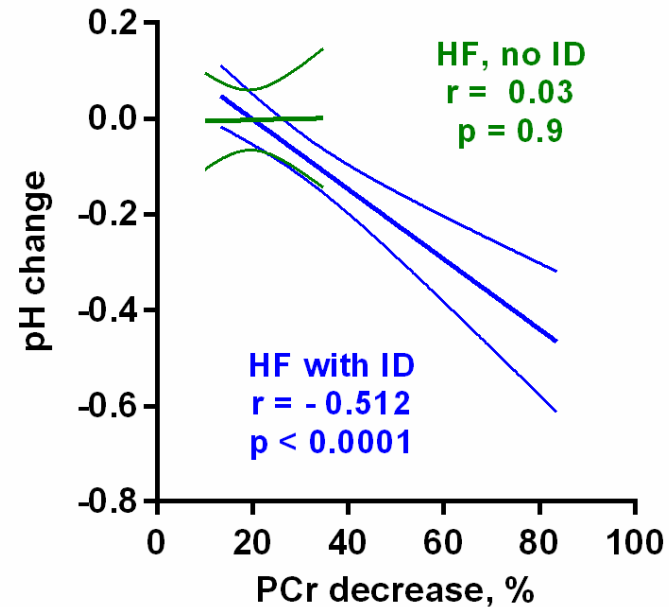
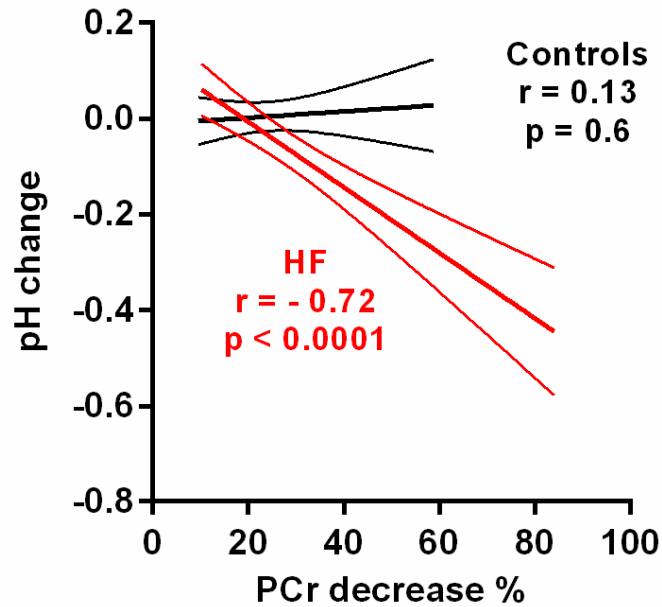
Intracellular pH at the end of exercise



PCr recovery time constant (τ_{PCr})



Vztah CHSS a sideropenie na cvičením indukovanou energetickou depleci a acidifikaci lýtkového svalu



Efekt substituce Fe

	pre-Fe HF	post-Fe HF	p
NYHA	2.5 ± 0.5	2.2 ± 0.6	0.04
inability to walk (q3)	2.5 ± 1.6	1.5 ± 1.3	0.002
inability to work (q4)	2.0 ± 1.9	1.3 ± 1.4	0.005
dyspnoea (q12)	2.6 ± 1.6	1.7 ± 1.6	0.004
MLHFQ sum	26 ± 14	22 ± 15	0.08
LV EF %	29 ± 11	28 ± 13	0.7
BNP	1134 ± 1028	1156 ± 831	0.2
Iron metabolism			
Hgb, g/L	125 ± 13	133 ± 15	0.01
MCV, fl	87 ± 5.5	90 ± 3.7	0.004
Ferritin µg/L	83 ± 61	403 ± 309	0.003
Transferrin, g/L	3.1 ± 0.5	2.7 ± 0.4	0.0002
Transferrin sat. %	12 ± 6	18 ± 12	0.004
Serum Iron, µmol/L	11 ± 6.7	15 ± 7.4	0.01
Rest bioenergetics			
PCr	0.50 ± 0.03	0.50 ± 0.02	0.6
Pi	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.6
ATP	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.7
ATP/Pi	1.03 ± 0.24	1.00 ± 0.27	0.5
pH rest	7.03 ± 0.02	7.03 ± 0.03	0.8
Exercise and recovery bioenergetics			
work, W	2.6 ± 1.1	2.7 ± 1.4	0.7
peak isometric force, N	360 ± 115	406 ± 127	0.03
PCr drop, %	37 ± 22	35 ± 17	0.6
τ_{PCr} , ms	81 ± 72	76 ± 45	0.6
V_{PCr} , mmol/s	0.28 ± 0.16	0.28 ± 0.17	0.9
Q_{max} , mmol/s	0.53 ± 0.27	0.52 ± 0.28	0.7
pH end	6.90 ± 0.20	6.93 ± 0.17	0.4
ADP end, µM/L	34 ± 11	34 ± 12	0.8

VÝSLEDKY

Pacienti s CHSS ve srovnání s kontrolami měli:

- nižší obsah vysoce energetických fosfátů ve svalu
- nižší pH při zátěži
- pomalejší obnovu PCr po cvičení

Pacienti se sideropenií (Si) měli ve srovnání s nonsideropenickými pacienty (nonSi):

- nižší svalovou sílu
- výraznější pokles PCr a Ph při cvičení
- pokles PCr při cvičení významně koreloval s poklesem pH u pacientů s CHSS ($r=-0,71$, $p<0,05$), ale nekoreloval u kontrol ($r=0,13$, $p=0,6$)

Parenterální substice Fe koriguje sideropenii, ale efekt na zlepšení svalového metabolismu hodnoceného 1 měsíc po substituci nebyl prokázán.

Závěr

- Naše studie demonstruje, že svalová myopatie u pacientů s CHSS je výraznější u pacientů se sideropenií
- Nebylo prokázáno snížení mitochondriální kapacity u pacientů s CHSS
- U pacientů s CHSS + Si došlo k významnějšímu poklesu PCr a pH než u nonSi s CHSS,
Větší acidifikace svalu na vrcholu zátěže může přispívat k únavě a zhoršení svalového výkonu
- Zlepšení bioenergetiky kosterního svalu u pacientů s CHSS+Si vyžaduje delší čas léčby k nasycení celk. zásob Fe a doplnění červené krevní řady



Děkuji za pozornost

