



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

Deficit železa u pacientů se srdečním selháním

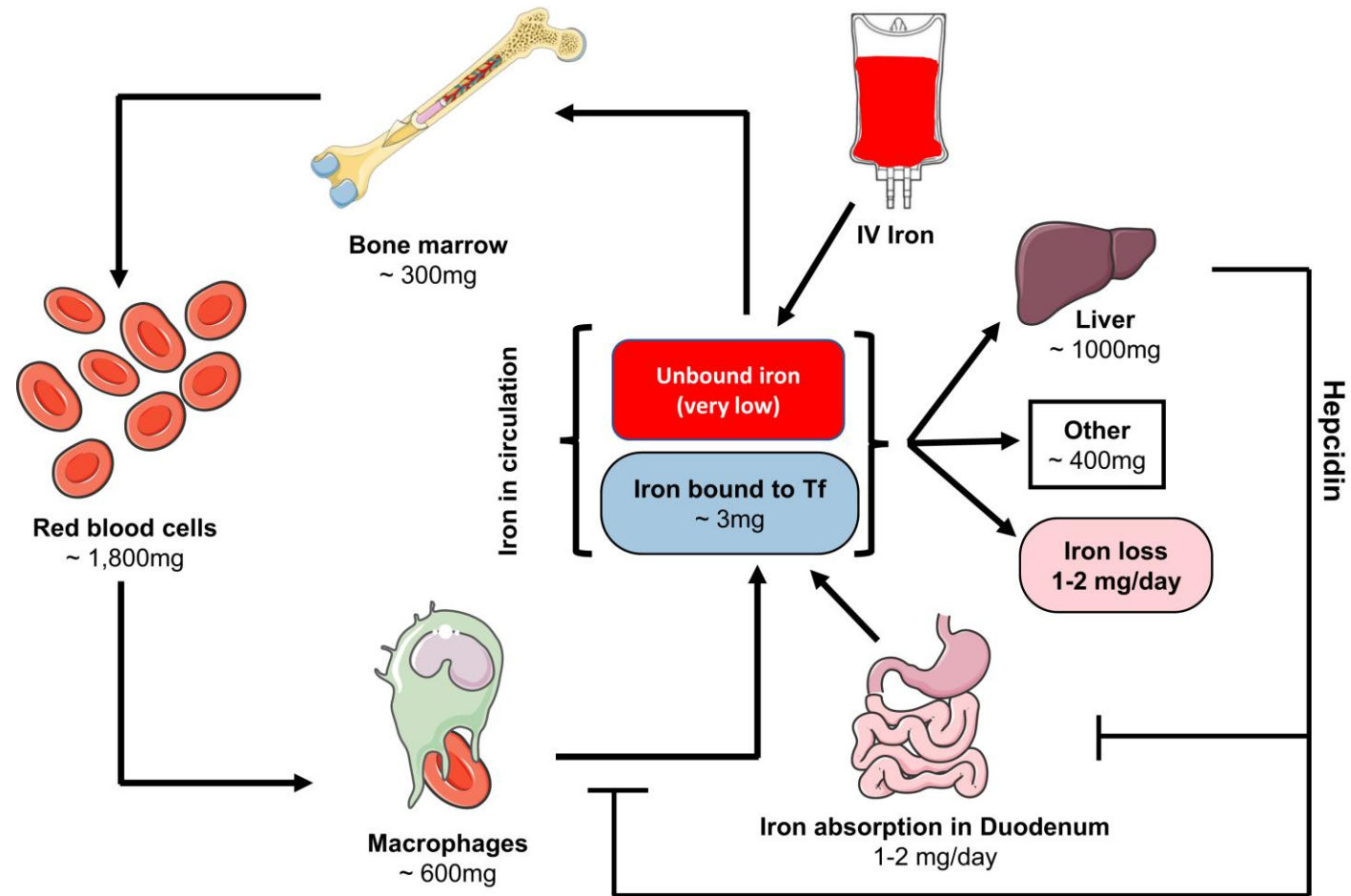
Iveta Svobodová

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN Praha



KOMPLEXNÍ
**KARDIO
VASKULÁRNÍ**
CENTRUM
VFN Praha

Železo a jeho metabolismus



Deficit železa (Iron deficiency, ID)

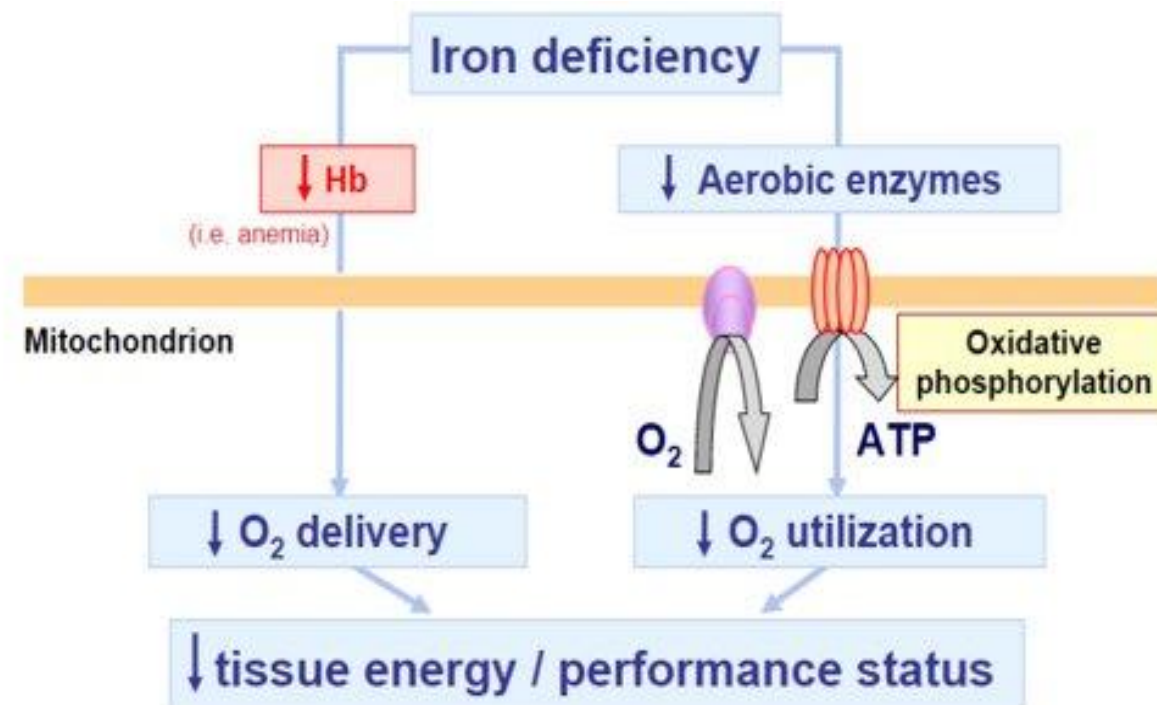
WHO definice: stav, kdy zásoba železa v organismu nepostačuje k pokrytí metabolických potřeb

- závažný celosvětový problém
- postihuje 2-4 mld lidí celosvětově, nejen v rozvojových zemích
- často spojen s **anémií z nedostatku železa** (iron deficiency anaemia, ID/A)
- může být přítomen i **bez anémie**

Deficit železa

Negativně ovlivňuje

- transport O₂
- mitochondriální funkce, funkci enzymů Krebsova cyklu
- energetiku kardiomyocytů - snížení kontraktilní rezervy, zvýšení oxid. stresu
- myocyty v kosterních svalech - snížení zátěžové kapacity
- kognitivní funkce



Deficit železa (ID)

- **Koncentrace ferritinu (sF) < 100 µg/l**

(absolutní deficit)

nebo

- **ferritin 100 - 299 µg/l**

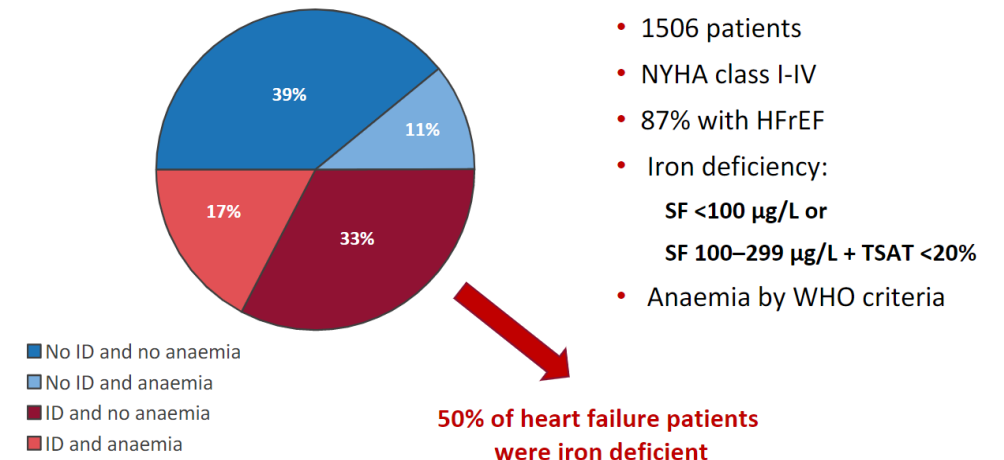
+ saturace transferrinu (TSAT)

< 20% (funkční deficit)

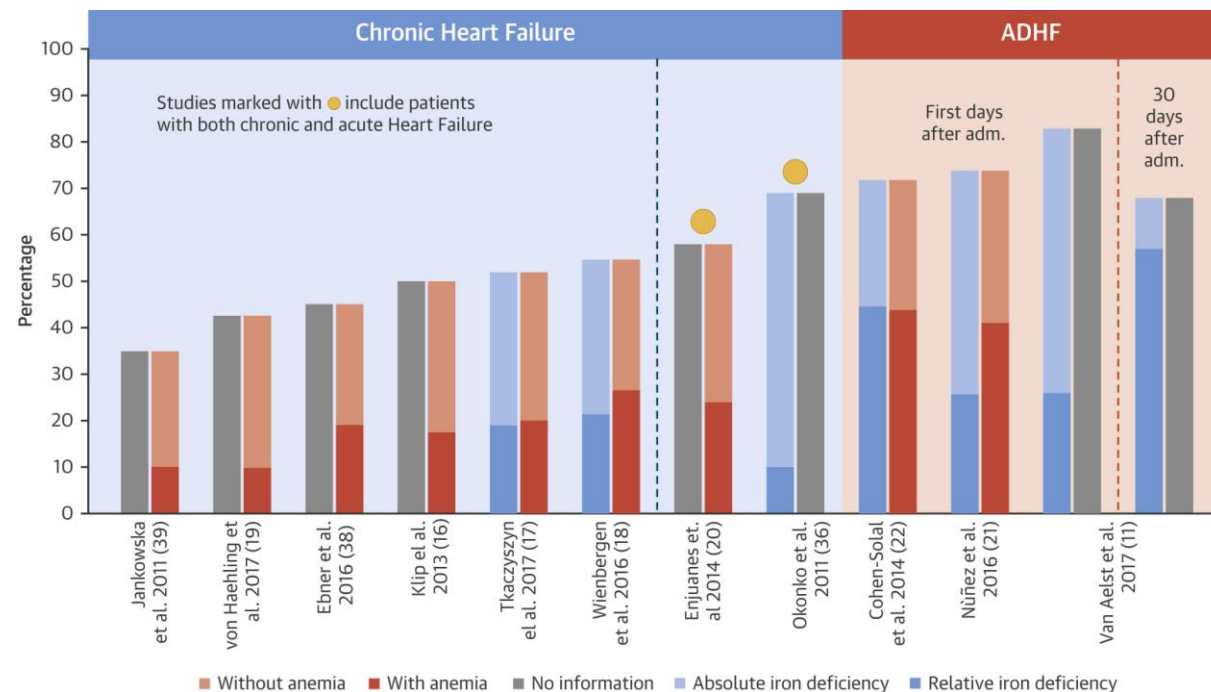
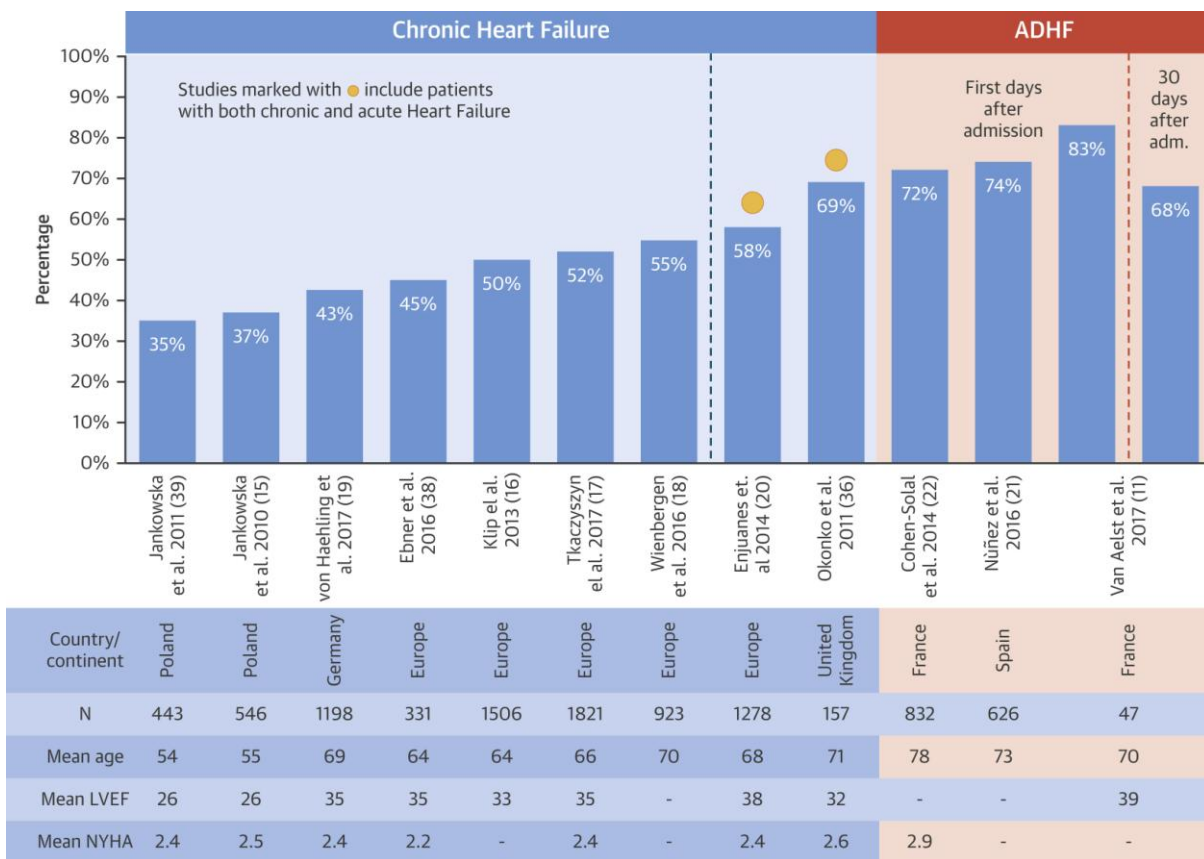
- **Definice anémie dle WHO:**

Hb < 120g/l u žen a <130g/l u mužů

Prevalence of iron deficiency in a large heart failure cohort



Deficit železa u pacientů s HF



až 50% pacientů s chronickým srdečním selháním,
u pacientů s HFpEF a HFmrEF vyšší

až 80% pacientů s akutní dekompenzací
chronického srdečního selhání (ADHF)

1. Rocha B, Cunha G, Menezes Falcão L, et al. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2018 Feb, 71 (7) 782–793.
2. Cohen-Solal Q. et al., ESC Heart Failure, 2022;9: 874-884, Iron deficiency in heart failure patients,. The French CARENFER prospective study



Iron deficiency in HF

- In the setting of HF, ID – independent of anaemia – is associated with:



Reduced exercise capacity



Poor QoL



Increased risk of hospitalisation

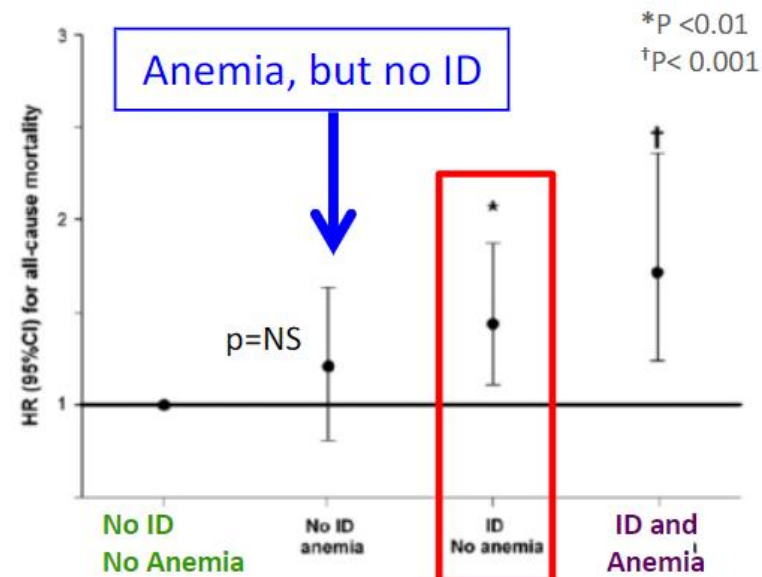
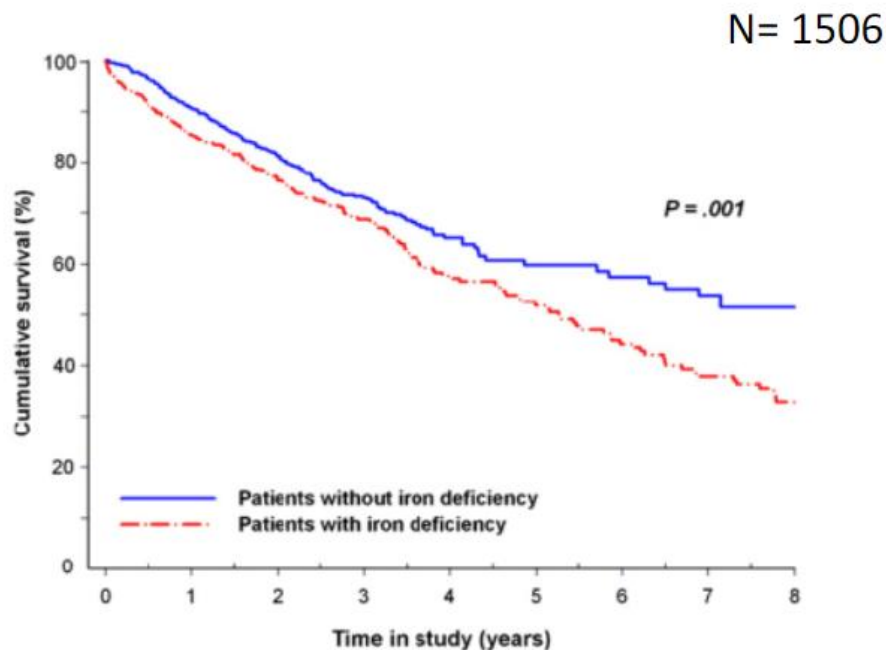


Increased all-cause and CV mortality



Increased costs

ID a mortalita pacientů s HF



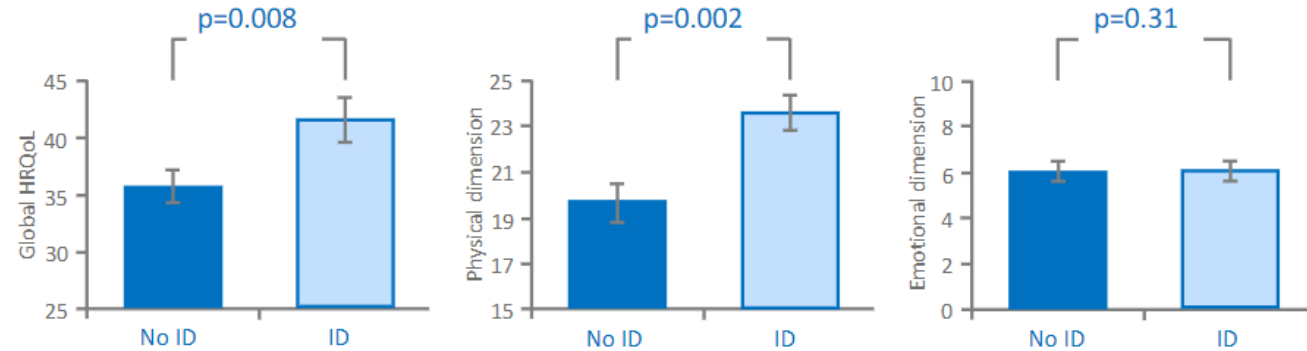
Mortality increases when ID is present

ID is a negative prognostic factor stronger than anemia

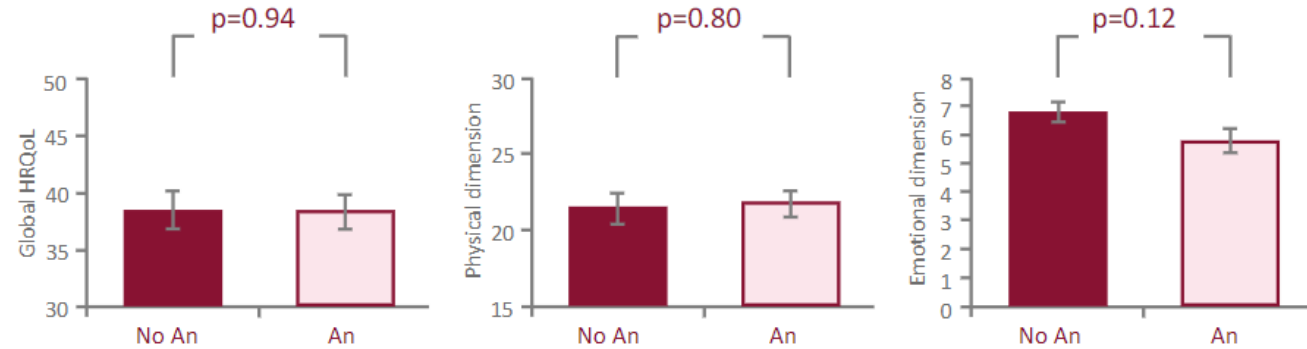
ID a kvalita života pacientů s HF

- HRQoL test: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)
- Results adjusted for anemia, iron deficiency and other covariates

Iron deficiency



Anemia



Léčba deficitu Fe



ID může dosahovat až $\frac{1}{4}$ zásob v těle, tj. přes 1000 mg Fe z 3000 - 4000 mg celkových zásob u dospělého)



K doplnění takového deficitu **p.o.** je třeba **2-9 měsíců** terapie (1)



Studie IRONOUT-HF: **76 % ID** pacientů se srdečním selháním **nedosáhlo po 16 týdnech p.o. léčby terapeutické odpovědi (2)**

Parenterální léčba ID

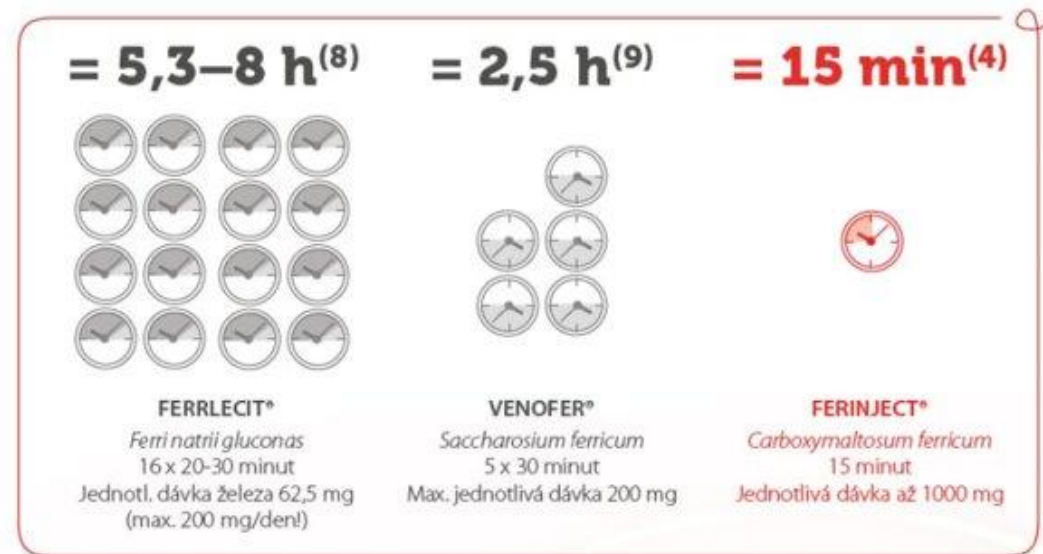
Různé sloučeniny s rozdílnými vlastnostmi (stabilita, kinetika uvolňování železa, stimulace imunitní odpovědi, profil nežádoucích účinků, potenciál pro hypersenzitivní reakci a klinický efekt)

- Ferri natrii gluconas, odp. Fe³⁺
- Ferri oxidum saccharatum Fe³⁺
- Karboxymaltóza železa (FCM) Fe³⁺



karboxymaltóza železa (FCM)

pro i.v. podání 1000 mg Fe můžeme zvolit



1. Ferrlecit. Souhrn údajů o přípravku 2020, 2. Venofer. Souhrn údajů o přípravku 2020, 3. Ferinject. Souhrn údajů o přípravku 2020

Metaanalýza studií s FCM

Table 1 Comparison of the trials included in the meta-analysis

Variable	FER-CARS-01	FAIR-HF	EFFICACY-HF	CONFIRM-HF	AFFIRM-HF
Randomization	2:1 (FCM:placebo)	2:1 (FCM:placebo)	1:1 (FCM:placebo)	1:1 (FCM:placebo)	1:1 (FCM: placebo)
Number of patients (FCM/placebo)	30/15	304/155	20/14	150/151	558/550
Centres	Multi-centre	Multi-centre	Multi-centre	Multi-centre	Multi-centre
Study duration (weeks)	12	24	24	52	52
HF diagnosis and its severity	Ambulatory, optimally treated, systolic CHF with ID, NYHA Class II/III, eGFR < 60 mL/min per 1.73m ²	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	Ambulatory, optimally treated, systolic CHF with ID, NYHA Class II/III	Hospitalization for acute HF, treatment with intravenous furosemide at a dose of 40 mg, a LVEF < 50%
Haemoglobin (g/dL)	9.5–13.5	9.5–13.5	<15	<15	<15
Primary endpoint	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	Change in 6MWT from baseline to Week 24	Composite of recurrent events of HF hospitalization and cardiovascular death
Age (years)	NA	68/67	NA	69/70	71/71
Females (%)	NA	52/55	NA	45/49	44/45
NT-proBNP (pg/mL)	NA	NA/NA	NA	2511/2600	4743/4684
LVEF (%)	NA	32/33	NA	37/37	33/33
NYHA class	NA	2.8/2.8	NA	2.5/2.4	2.5/2.6
Ischemic HF	NA	81/79	NA	83/83	47/47
Ferritin (ug/L)	NA	53/60	NA	57/57	84/89
TSAT	NA	18/17	NA	20/18	15/14
Haemoglobin (g/dL)	NA	11.9/11.9	NA	12.4/12.4	12.3/12.1
Anaemia (%)	NA	65/61	NA	53/48	53/57

6MWT, 6 min walk test; CHF, chronic heart failure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FCM, ferric carboxymaltose; HF, heart failure; ID, iron deficiency; LVEF, left ventricular ejection fraction; NA, not available; NT-proBNP, NT-proB-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; PGA, physician global assessment; TSAT, transferrin saturation.

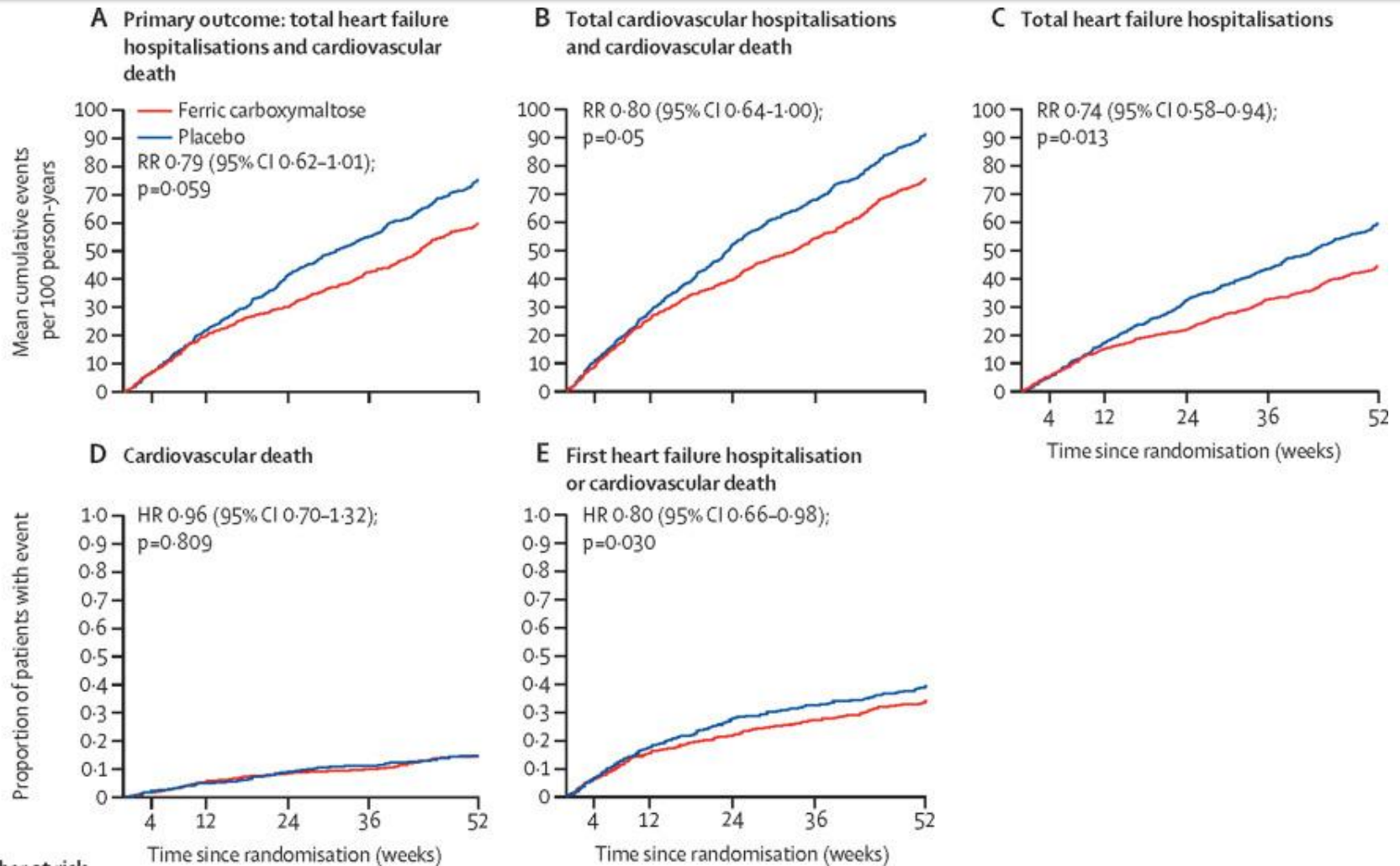
AFFIRM- AHF

Cíl: zhodnocení efektu **i.v. podání karboxymaltózy železa (FCM)** na hospitalizaci a mortalitu u pacientů s deficitem železa přijímaných pro akutní srdeční selhání

Inclusion criteria: Hospitalizace pro akutní srdeční selhání, LVEF <50%, klinicky stabilizovaní před dimisí

- Ferritin v séru <100 ng/ml *nebo* ferritin 100-299 ng/ml a saturace transferrinu (TSAT) <20%
- 1108 pacientů na medikaci
- randomizováni k FCM 500 – 2000 mg FCM (dle váhy a hladiny hemoglobinu, n = 558) vs. placebo (n = 550).
- Sledování 24(52) týdnů, prům. věk 71 let, ženy 44%, diabetes: 41%
- **Prim. outcome:** Hospitalizace pro srdeční selhání a KV úmrtí
- **Secondary outcomes:** Hospitalizace pro srdeční selhání 48.9% vs. 53.5% (p = 0.013)
Smrt z KV příčin: 13.8% v FCM skupině vs 14.2% v placebové (p = 0.89)

AFFIRM-AHF



Number at risk		Time since randomisation (weeks)				
		4	12	24	36	52
Ferric carboxymaltose		544	509	483	468	289
Placebo		537	511	486	465	285
		519	457	416	381	227
		514	446	389	358	209

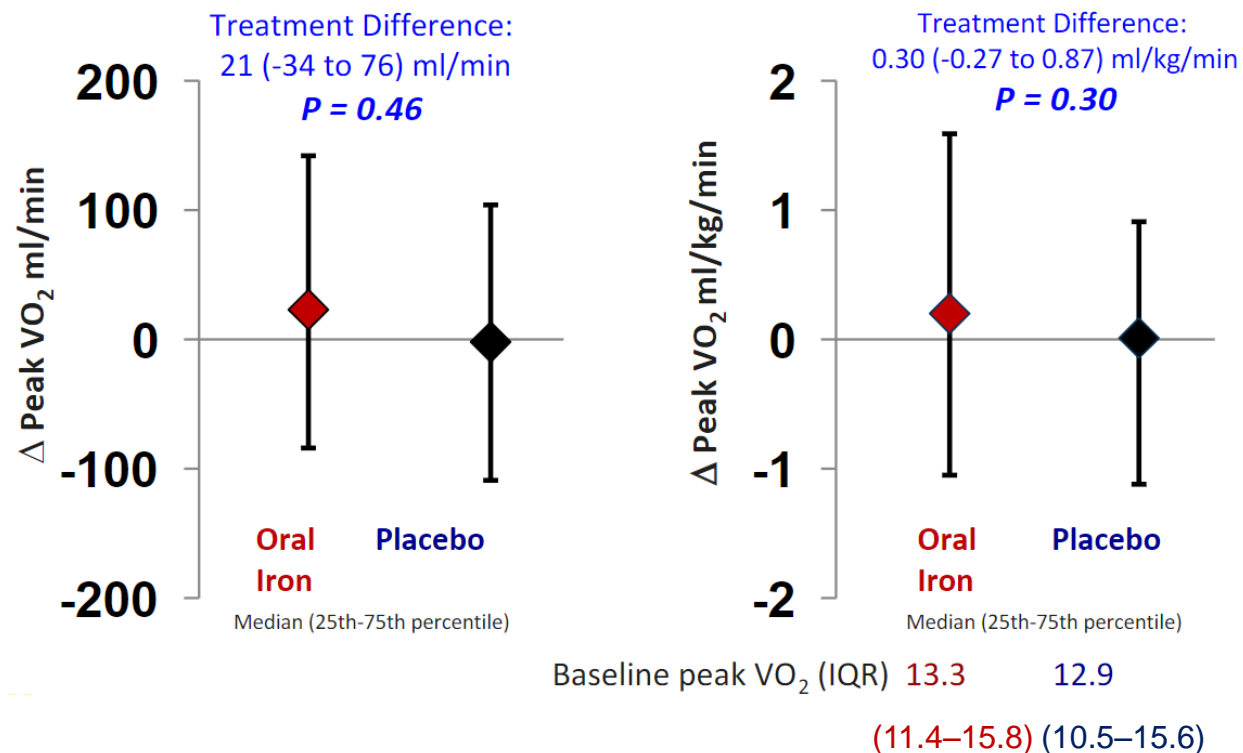
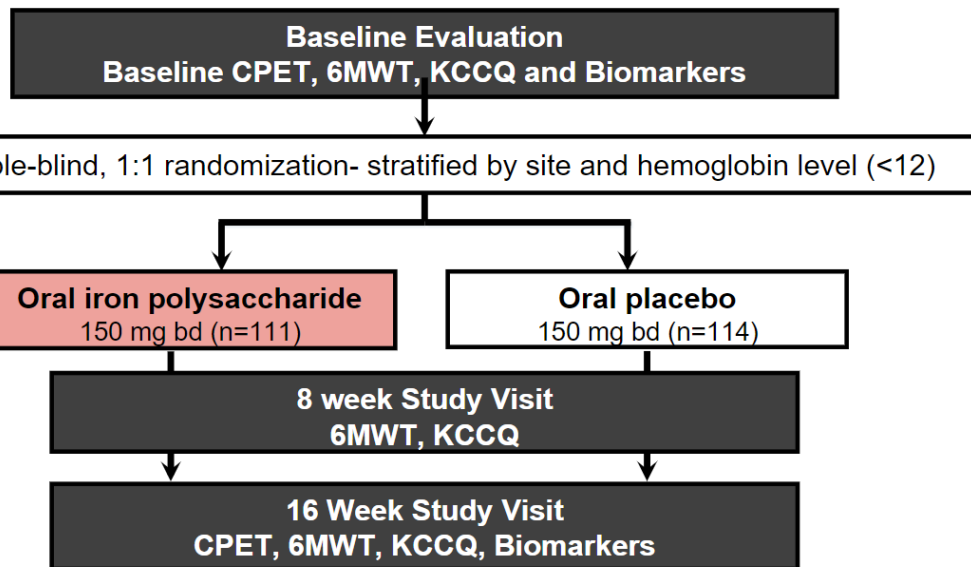
Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al., on behalf of the AFFIRM-AHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet 2020;Nov 13

IRONOUT HF study

IRONOUT HF Primary Endpoint (IIT)

- LVEF<40%, NYHA 2/3, age 63, 36% women, 6MWT 363m
- Ferritin 15-100 or <300 with TSAT<20% & Hb 9–15.0/13.5

- CPET: 10W / min incremental ramp protocol & core lab
- 96 (iron) and 95 (plac) complete study per protocol





2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Recommendations for pre-discharge and early post-discharge follow-up of patients hospitalized for acute heart failure

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
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

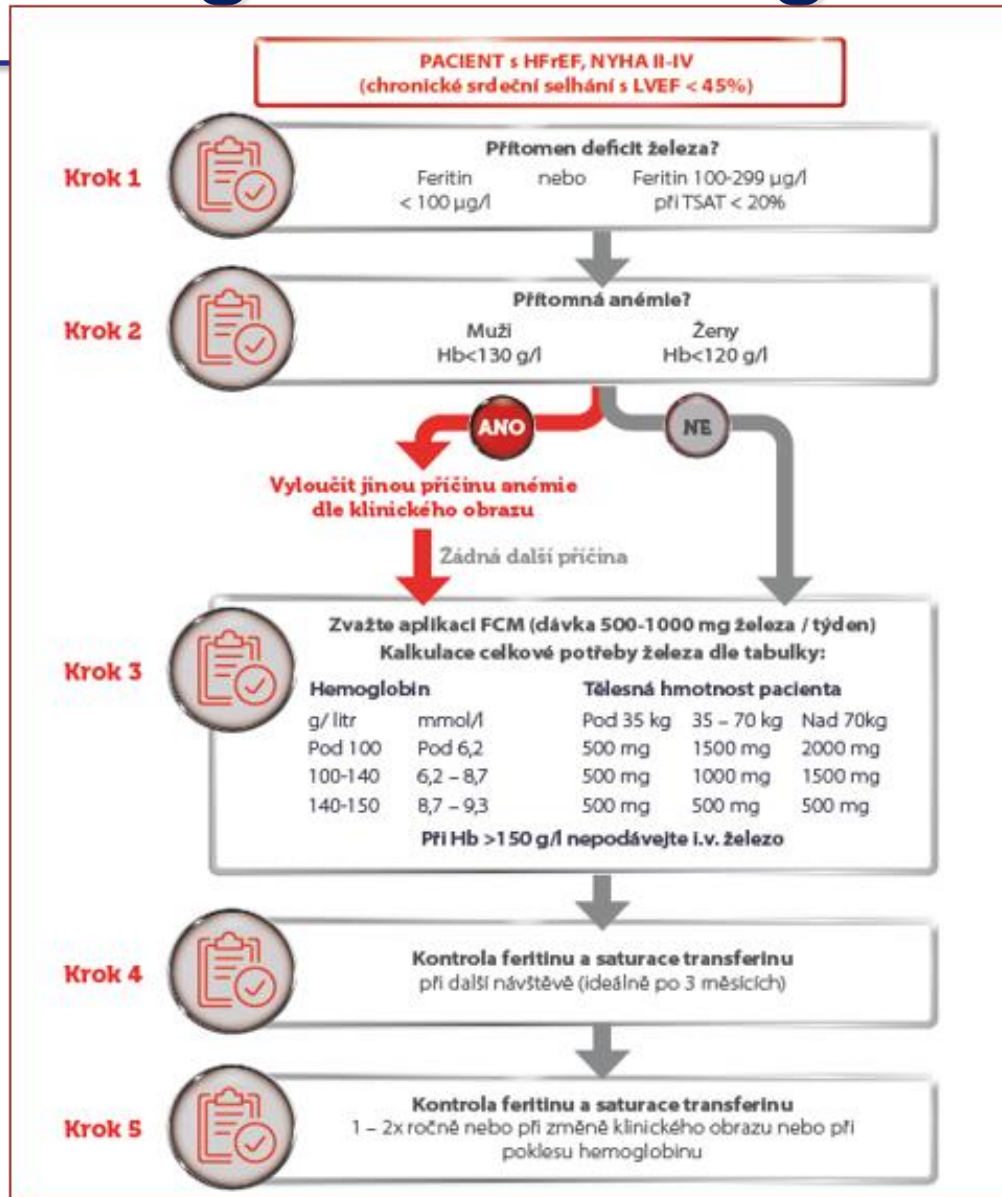
© ESC 2021

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that patients hospitalized for HF be carefully evaluated to exclude persistent signs of congestion before discharge and to optimize oral treatment. ^{427,472}	I	C
It is recommended that evidence-based oral medical treatment be administered before discharge. ^{103,513}	I	C
An early follow-up visit is recommended at 1–2 weeks after discharge to assess signs of congestion, drug tolerance and start and/or uptitrate evidence-based therapy. ^{517,518}	I	C
Ferric carboxymaltose should be considered for iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100–299 ng/mL with TSAT <20%, to improve symptoms and reduce rehospitalizations. ⁵¹²	IIa	B

© ESC 2021



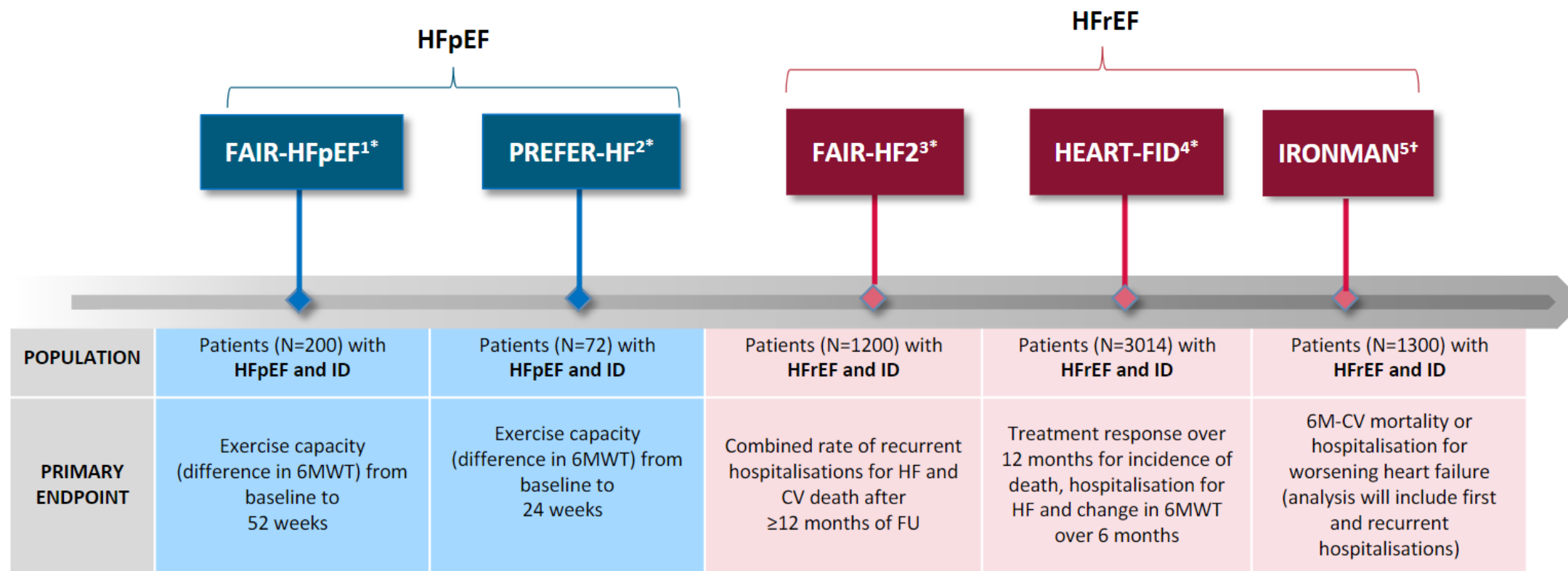
Algoritmus diagnostiky a léčby ID



Zvýšená úhrada ZP v ambulanci:

u pacientů s chr. srdečním selháním tř. NYHA II-III s EF LK < 45%, kteří jsou současně léčeni ACEI.. bez doplatku

Probíhající studie na léčbu ID



*Study drug: Ferric carboxymaltose

†Study drug: Ferric derisomaltose

1. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02937454; 2. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03833336; 3. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03036462; 4. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03037931; Mentz RJ et al. Circ Heart Fail. 2021;14:e008100; 5. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02642562;

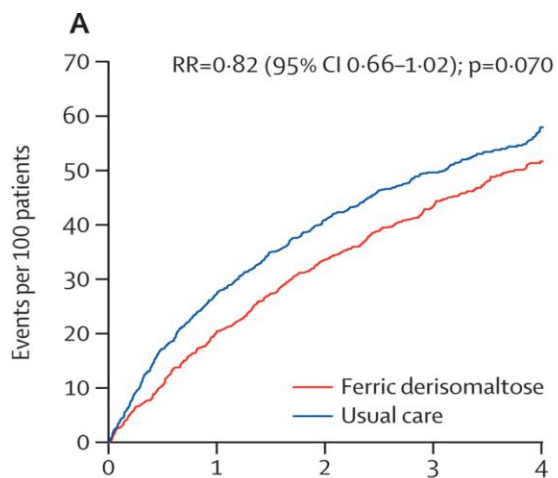
Studie IRONMAN

- 1137 pacientů, 70 nemocnic ve Velké Británii, 8/2016-10/2021
- Pacienti s HF s LVEF $\leq 45\%$ a prokázaným ID, medián věku 73,4 let
- Randomizováni 1:1 k podání **i.v. derizomaltózy železa** i opakovaně nebo **běžné péči**, medián sledování 2,7 let.
- Cílem: snížení počtu rehospitalizací pro srdeční selhání a KV úmrtí, výskyt KV příhod, tolerance zátěže (6MWT), kvalita života dotazníky MLHFQ a EQ-5D, bezpečnost podávání i.v. derizomaltózy železa

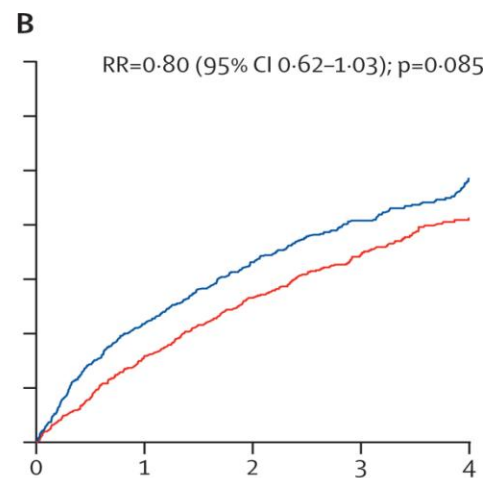
- Výsledky: 336 prim. endpointů ve skupině s derizomaltózou železa a 411 ve skupině s běžnou péčí (rate ratio [RR] 0·82 [95% CI 0·66 to 1·02]; p=0·070)
- V COVID 19 analýze 210 prim. endpointů v léčebné skupině vs. 280 v kontrolní (RR 0·76 [95% CI 0·58 to 1·00]; p=0·047).

Kalra Paul R et al., The Lancet, Nov 2022: 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

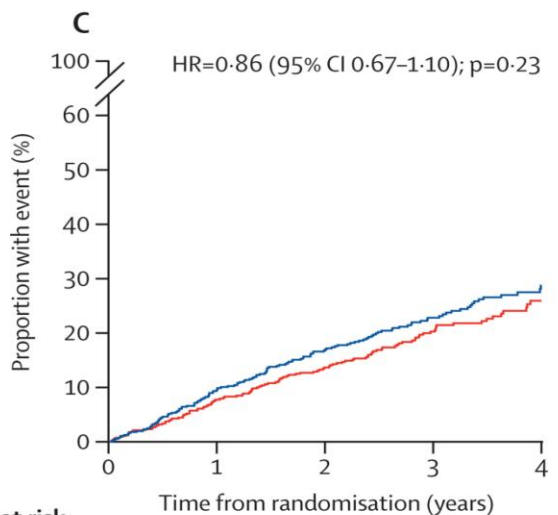
IRONMAN study



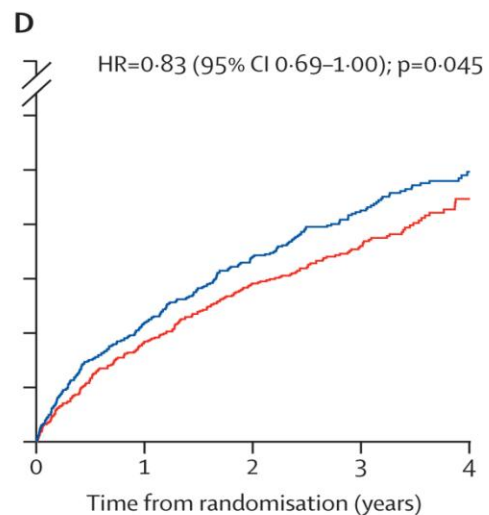
Number at risk		0	1	2	3	4
Ferric derisomaltose	569	485	405	237	86	
Usual care	568	483	406	227	87	



Number at risk		0	1	2	3	4
Ferric derisomaltose	569	485	405	237	86	
Usual care	568	482	405	227	87	



Number at risk		0	1	2	3	4
Ferric derisomaltose	569	488	407	239	87	
Usual care	568	484	407	229	90	



Number at risk		0	1	2	3	4
Ferric derisomaltose	569	431	336	194	61	
Usual care	568	418	328	176	67	

A prim. endpoint: všechna přijetí k hospitalizaci pro HF a KV úmrtí

B hospitalizace pro srdeční selhání

C kardiovaskulární úmrtí

D hospitalizace pro HF, AIM nebo CMP nebo KV úmrtí (1. příhoda)

Závěr:

- deficit železa (ID) se vyskytuje až u 50% pacientů se srdečním selháním a až u 80% pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání a bývá často poddiagnostikován
- bez ohledu na přítomnost anémie je spojen s horší prognózou pacientů se srdečním selháním
- pacienti se srdečním selháním by měli mít pravidelný screening deficitu železa
- i.v. léčba deficitu železa FCM vede ke snížení rehospitalizací a symptomů, zlepšení kvality života, je bezpečná, a měla by být zvažena:
 - u symptomatických pacientů se srdečním selháním s EF LK <45% a deficitem železa
 - u pacientů s deficitem železa recentně hospitalizovaných pro srdeční selhání s EF LK $\leq 50\%$