



Deficit železa – diagnostika a přínos léčby



Česká asociace srdečního selhání - Kontroverze v diagnostice a léčbě srdečního selhání

Anna Chaloupka

Ambulance dědičných kardiomyopatií, FNUSA Brno

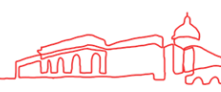
Role železa v organismu



- Železo je klíčové pro:
 - Transport kyslíku do tkání (součást hemoglobinu)
 - Produkci energie v buňkách (dýchací řetězec, Krebsův cyklus) *(Andrews, 2020)*
- V organismu:
 - Část železa je uložena ve formě **feritinu**
 - Část je transportována v plazmě **navázaná na transferin** *(Ganz & Nemeth, 2015)*
- Nejčastější nutriční deficience na světě
- Postihuje více než 5 milionů lidí globálně
- V rozvinutých zemích až 9 % populace *(WHO, 2021)*

Příčiny deficitu železa (ID)

- Nedostatečný příjem
- Krevní ztráty (gastrointestinální, gynekologické)
- Malabsorpce (např. celiakie, po resekcích GIT)
- Zvýšená potřeba (těhotenství, růst, srdeční selhání)
- Chronický zánět
- Zvláště u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) nebo srdečním selháním (HF) *(Jankowska et al., 2023)*

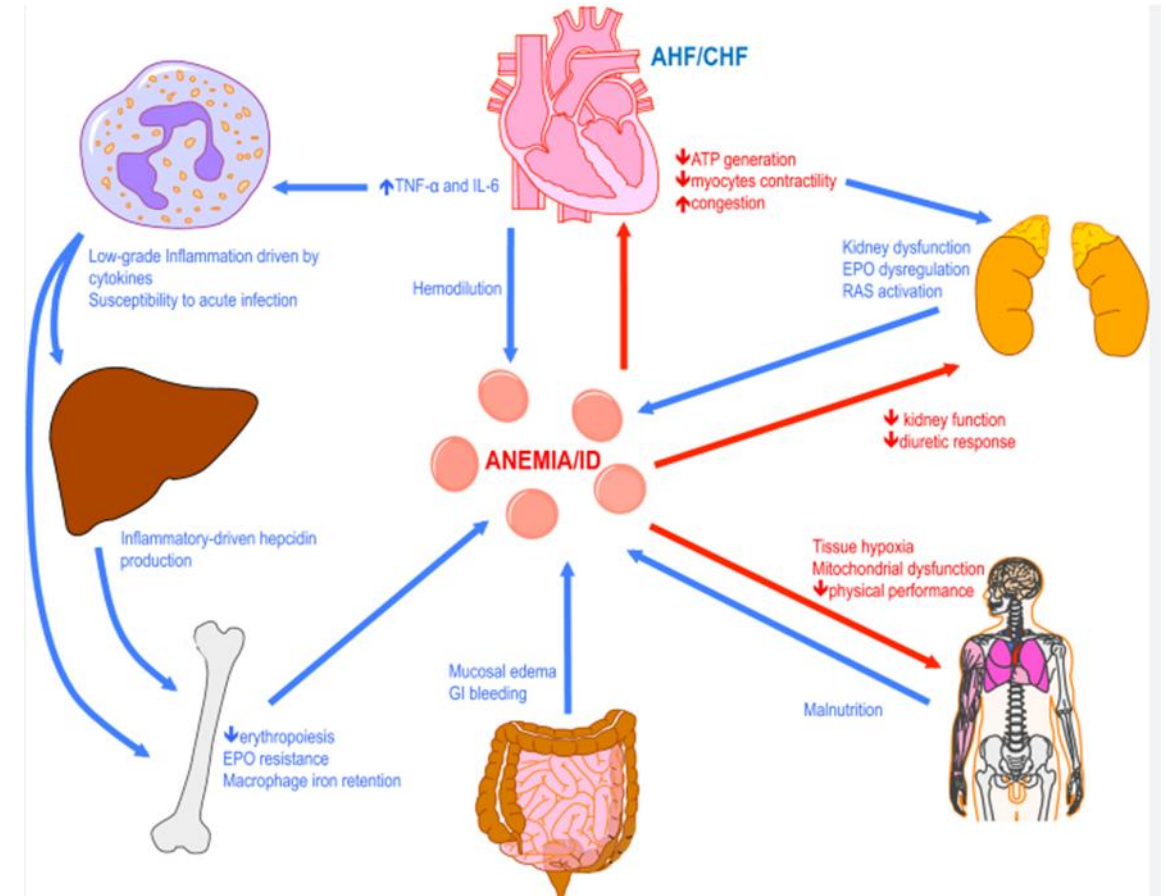


Prevalence ID u HF pacientů

- HFrEF: 43–63 % (*Singh et al., 2023; Sung et al., 2023*)
- HFpEF: 51–61 % (*Lindberg et al., 2023; Esteban-Fernández et al., 2023*)
- Akutní HF: 53–81 % (*Lanser et al., 2023; Park et al., 2023*)
- Častější u žen
- Často přehlížena u neanemických pacientů (*Begrambekova et al., 2023; Park et al., 2023*)
- ID je spojena s:
 - ↓ fyzickou výkonností
 - ↓ kvalitou života
 - ↑ mírou hospitalizací (*Jankowska et al., 2023*)

Mechanismy: Jak deficience železa zhoršuje prognózu srdečního selhání

- 1. Zhoršený transport kyslíku
 - Železo je klíčové pro syntézu hemoglobinu → anémie → ↓ dodávka O_2 do tkání → zhoršení příznaků HF (Martens et al., 2022)
- 2. Mitochondriální dysfunkce
 - Železo je kofaktor mitochondriálních enzymů → porucha produkce ATP → ↓ funkce myokardu a svalů (Enjuanes et al., 2021)
- 3. Zvýšený oxidační stres
 - ID narušuje redoxní rovnováhu → ↑ oxidační stres → nepříznivá remodelace srdce (Anker & Comin-Colet, 2015)
- 4. Neurohormonální aktivace
 - ID aktivuje sympatikus a RAAS → ↑ progresi srdečního selhání (Ponikowski et al., 2020)
- 5. Zánět
 - ID koreluje s ↑ zánětlivých markerů → podporuje remodelaci a progresi HF (Jankowska et al., 2023)



Diagnostická kritéria ID dle ESC HF 2021 / 2023

- ID je přítomna, pokud:
 - **Feritin < 100 ng/mL nebo**
 - Feritin 100–299 ng/mL a **TSAT < 20 %** (Papadopoulou et al., 2023; Jankowska et al., 2023; Singh et al., 2023)
- Tato kritéria byla použita ve studiích: FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF
-   **Limity:**
 - Feritin = reaktant akutní fáze → může být falešně zvýšen
 - TSAT ovlivněn cirkadiánními změnami
- Nové biomarkery (hepcidin, sTfR) jsou přesnější, ale málo dostupné (Lanser et al., 2023; Lindberg et al., 2023; Khanyukov et al., 2023)

Deficit železa
TSAT < 20% nebo feritin < 100 ug/L

Co je nového v 2023 Update ESC guidelines

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that a [redacted] 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

FAKL
NEM
U SV
V BF

ESC
European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) 44, 3627–3639
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>

ESC GUIDELINES

2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Intravenous iron supplementation is recommended in symptomatic patients with HFrEF and HFmrEF, and iron deficiency, [redacted] ^{c 12,41,47–49}	I	A
Intravenous iron supplementation with [redacted] should be considered in symptomatic patients with HFrEF and HFmrEF, and iron deficiency, [redacted] ^{c 12,41,43–46}	IIa	A

© ESC 2023

Deficit železa
TSAT < 20% nebo feritin < 100 ug/L

Intravenózní vs. perorální suplementace

☐ Intravenózní železo

- Biologická dostupnost:
 - Obchází gastrointestinální trakt → přímé podání do krve
- Účinnost:
 - RCT potvrzují zlepšení výkonnosti, kvality života a snížení hospitalizací (*JACC, Kidney Int.*, 2023)
- Bezpečnost:
 - Dobrá tolerance, nutné monitorování hypersenzitivních reakcí

☐ Perorální železo

- Biologická dostupnost:
 - Omezená absorpce ve střevě, ovlivněná zánětem a hepcidinem
- Účinnost:
 - Minimální zlepšení funkční kapacity a kvality života
- Bezpečnost:
 - Časté GIT nežádoucí účinky, nízká adherence (*Kidney Int.*, *JACC*)

AFFIRM-AHF Trial



- Multicentrická, dvojité zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie
- [?] Hypotéza
 - Podání intravenózní karboxymaltózy železa (FCM) u pacientů s akutním srdečním selháním (AHF) a deficitem železa (ID) zlepší klinické výsledky po hospitalizaci.
- [?] Primární cíl
 - Kompozitní endpoint: Celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání + kardiovaskulární úmrtí
- [?] Hlavní výsledky
 - FCM **nesnížila** signifikantně primární kompozitní cílový ukazatel
 - Došlo však ke **zlepšení sekundárních ukazatelů**:
 - ↓ riziko opětovných hospitalizací pro HF
 - ↑ kvalita života (*Filippatos et al., 2023*)
- [?] Subanalýzy
 - Podskupina s Hb <120 g/L: trend k většímu prospěchu z léčby FCM
 - Pacienti s/bez diabetu: účinek FCM byl konzistentní bez interakce s diabetem (*Rosano et al., 2023*)



IRONMAN Trial



- Prospektivní, randomizovaná, otevřená studie
- [?] Hypotéza
 - Podání intravenózní derisomaltózy železa (FDI) zlepší klinické výsledky u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (LVEF $\leq$ 45%) a deficitem železa (ID) TSAT < 20% nebo feritin < 100 ug/L.
 - Převážně ambulantní pacienti (14% během hospitalizace pro HF), medián sledování 2,7 roku
- [?] Primární cíl
 - Snížení míry opakovaných hospitalizací pro HF a kardiovaskulárního úmrtí
- [?] Hlavní výsledky
 - **Rozdíl nebyl statisticky signifikantní** 0,82 (95% CI 0,66-1,02; p 0,07) (*Ludman et al., 2024*)
 - Analýza zohledňující vliv pandemie C-19 prokázala **snížení primárního endpointu KV mortality a hospitalizace pro HF + CMP + IM** (HR 0,76, Ci 0,58-1,00; p 0,047)
 - **QoL statisticky hraničně významný rozdíl** (p 0,05)

FAIR-HFpEF Trial



- Multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie
- [?] Hypotéza
 - Intravenózní karboxymaltóza železa (FCM) zlepší fyzickou výkonnost u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) a deficitem železa (ID).
- [?] Primární cíl
 - Změna vzdálenosti v testu 6minutové chůze (6MWT) od výchozí hodnoty do 24. týdne
- [?] Hlavní výsledky
 - Studie byla předčasně ukončena kvůli nízkému náboru (39 pacientů)
 - FCM vedla ke zlepšení vzdálenosti v 6MWT 95% (CI) 5–93; $p = 0,029$
 - Méně závažných nežádoucích účinků (SAEs) ve skupině s FCM oproti placebu (*Haehling et al., 2023; FAIR-HFpEF, 2024*)

IRONOUT-HF Trial



- Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie
- [?] Hypotéza
 - Perorální suplementace železa zlepší fyzickou kapacitu u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) a deficitem železa (ID).
- [?] Primární cíl
 - Změna vzdálenosti v 6minutovém testu chůze (6MWT) mezi výchozím stavem a koncem sledování
- [?] Hlavní výsledky
 - **Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl** v 6MWT mezi skupinami (perorální železo vs. placebo)
 - **Studie upozornila na limity perorální suplementace:**
 - Nízká adherence
 - Časté gastrointestinální nežádoucí účinky (*Cheema et al., 2024*)

RED-HF Trial



- Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie
- [?] Hypotéza
 - Darbepoetin alfa (stimulátor erythropoetinu) sníží riziko kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizací pro zhoršení HF u pacientů se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) a anémií (Hb 90-120g/L)
- [?] Primární cíl
 - Kompozitní endpoint: Kardiovaskulární smrt + hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání
- [?] Hlavní výsledky
 - **Studie nesplnila primární cíl** – darbepoetin alfa nesnížil výskyt kompozitního endpointu
 - **vyšší výskyt trombembolických komplikací** ve skupině léčené darbepoetinem alfa (13,5% vs. placebo (10%) (p 0,01)

Treatment of anaemia in HF with erythropoietin stimulating agents is not recommended in the absence of other indications for this therapy.

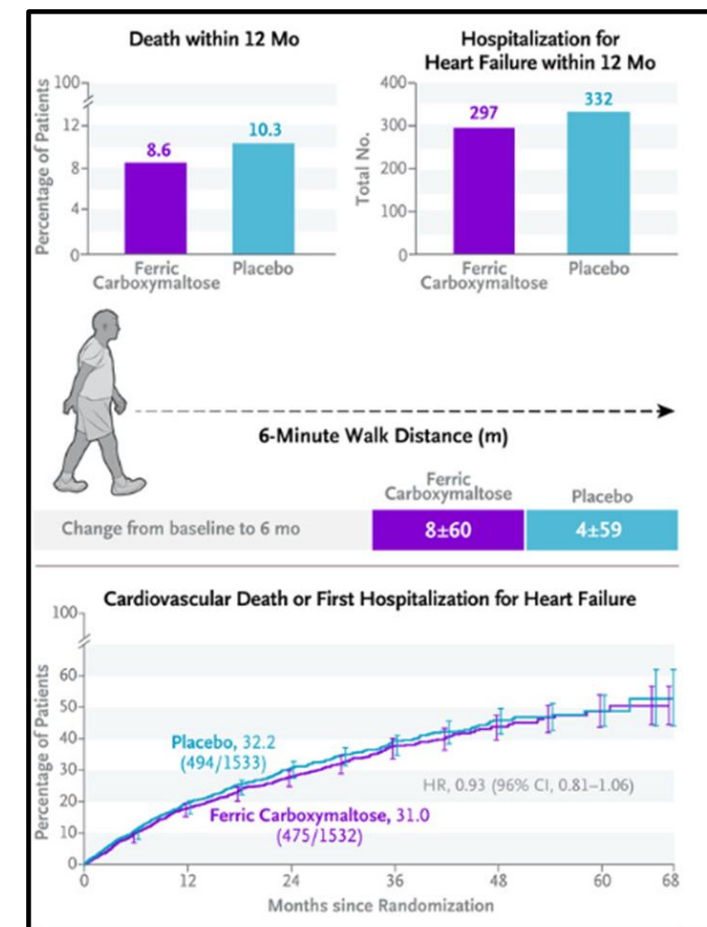
III



HEART-FID Trial



- Největší randomizovaná multicentrická studie zaměřená na dlouhodobé přínosy intravenózního železa
- [?] Hypotéza
 - Intravenózní suplementace železa u pacientů se srdečním selháním (HF) LVEF < 40%, a Hb 90-150, deficitem Fe (feritin <100 nebo 100-300 a TSAT <20%), sníží dlouhodobou kardiovaskulární mortalitu.
- [?] Cíl
 - Posoudit dlouhodobý vliv IV železa na:
 - Kardiovaskulární úmrtnost
 - hospitalizace pro HF v posledních 12M nebo zvýšené natriur. peptidy
- [?] Výsledky
 - **Nebyl prokázán přínos substituce FCM proti placebo**
 - Pacienti byli zařazeni především na základě nízkého feritinu, průměr TSAT ve větvi s karboxymaltózou byl 23,9%



Co nám říkají metaanalýzy z těchto studií?

- Meta-analýza 14 RCT (n=3 597): i.v. suplementace
 - ↓ CV úmrtí nebo hospitalizace pro HF OR: 0,55 (95% CI: 0,45–0,67); $p < 0,001$
 - ↓ Hospitalizace pro HF OR: 0,49 (95% CI: 0,32–0,75); $p < 0,001$ (Jaiswal et al., 2023)
- Meta-analýza 16 RCT (včetně HEART-FID, AFFIRM-AHF a CONFIRM-HF (n=4 376):
 - ↓ Hospitalizace pro HF – OR: 0,73 (95% CI: 0,56–0,96); $p = 0,026$
 - ↑ Výkonnost (6MWT) – MD: +20,02 m (95% CI: 8,16–31,87); $p = 0,0009$ (Oli et al., 2023; Hamza et al., 2023)
 - v podskupinové analýze se prokázalo, že **suplementace Fe má přínos jen ve skupině pacientů s TSAT < 20%. Nízký feritin naopak nebyl prognostickým faktorem** (IRONMAN - pacienti s nejnižším feritinem (<30 ug/L) měli nejlepší klinický profil)



Intravenous iron, only for those in need

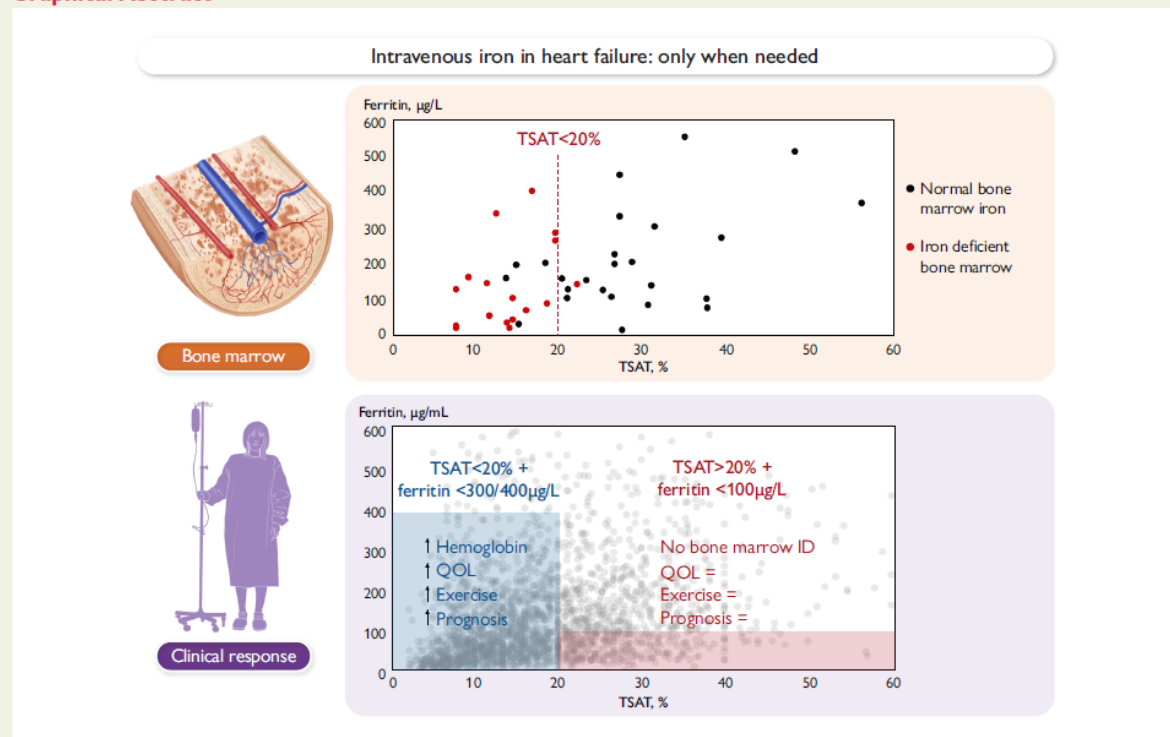
Peter van der Meer * and Niels Grote Beverborg 

Department of Cardology, University Medical Center Groningen, Hanzplein 1, 9700 RB, Groningen, The Netherlands

Online publish-ahead-of-print 13 March 2024

This editorial refers to 'Intravenous iron for heart failure, iron deficiency definitions, and clinical response: the IRONMAN trial', by J.G.F. Cleland *et al.*, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae086>.

Graphical Abstract



Iron deficiency can be defined using circulating plasma or serum parameters, bone marrow iron staining, and clinical response to intravenous iron. When we compare the two most often used circulating parameters, transferrin saturation (TSAT) and ferritin, with bone marrow iron staining and clinical response to intravenous iron, two important observations can be made. (i) Top panel: a deficiency of iron in the bone marrow is observed in patients with a transferrin saturation (TSAT) <20%, independent of ferritin; an isolated low ferritin level does not predict bone marrow iron shortage. (ii) Lower panel: patients with a TSAT <20% (and a ferritin <300/400 µg/L, depending on the specific randomized controlled trial) improve in terms of biomarkers, quality of life (QOL), exercise capacity, and prognosis when treated with intravenous iron. Those with an isolated low ferritin, however, do not show clinical improvements.

- Deficit železa může být definován plazmatickými parametry (ferritin, TSAT), barvením Fe v kostní dřeni (zlatý standard) a klinickou odpovědí na substituci Fe.
- Deficit Fe v kostní dřeni koreluje s TSAT < 20%, ne s nízkým ferritinem.
- Pacienti s TSAT < 20% mají klinický benefit ze substituce Fe, zatímco pacienti s izolovaně nízkým ferritinem ne.

Léčebná strategie



- Symptomatický pacient s HFrEF nebo HFmrEF (LVEF < 50%)
- TSAT < 20% NEBO ferritin < 100 ug/L a Hb < 150 g/L
- Podáváme vypočtenou dávku carboxymaltózy železa dle Hb a váhy pacienta
- max 1000mg v infuzi / týden
- kontrola za 3 měsíce
- Podmínky zvýšené úhrady: EF LK < 45% a NYHA II-III, léčen ACEI

Consider single doses of ferric carboxymaltose (500–1000 mg iron) to correct iron deficiency*

Calculate total iron need using the table:

Haemoglobin		Patient body weight		
g/dL	mmol/L	<35 kg	35 kg to <70 kg	≥70 kg
<10	<6.2	500 mg	1500 mg	2000 mg
10 to <14	6.2 to <8.7	500 mg	1000 mg	1500 mg
≥14 to 15	≥8.7 to 9.3	500 mg	500 mg	500 mg

ZKVALITNĚTE ŽIVOT VAŠIM PACIENTŮM SE SRDEČNÍM SELHÁNÍM

Jednou z nejčastějších komorbidit u pacientů se srdečním selháním je deficit železa. Pokud je prokázán, je indikována intravenózní substituce železa. Ta vede ke zvýšení výkonnosti, zlepšení kvality života pacientů a snížení počtu hospitalizací.



Odeberte parametry železa

Dle ESC Guidelines je doporučeno pátrat po deficitu železa u pacientů se srdečním selháním, hodnotit se ferritin a saturace transferinu (T-sat). Upozorňujeme, že deficit železa nemusí být vždy provázen anémií.

Potřebuje můj pacient železo?

Podání karboxymaltózy železa je indikováno:

- pokud je T-sat < 20 %
- anebo ferritin < 100 ug/l
 - Hemoglobin > 150 g/l je kontraindikací k podání železa.

Kolik se podává?

Dávka intravenózního železa se počítá dle váhy pacienta a hemoglobinu. V jedné infuzi je možno podat max. 1000mg, což je také maximální dávka na týden.

Zavolejte nám!

Pokud nemáte ve Vaší ambulanci prostor na intravenózní podání železa, kontaktujte nás, a my podání zajistíme.

01

02

03

04

54318 2202

maria.bakosova@fnusa.cz



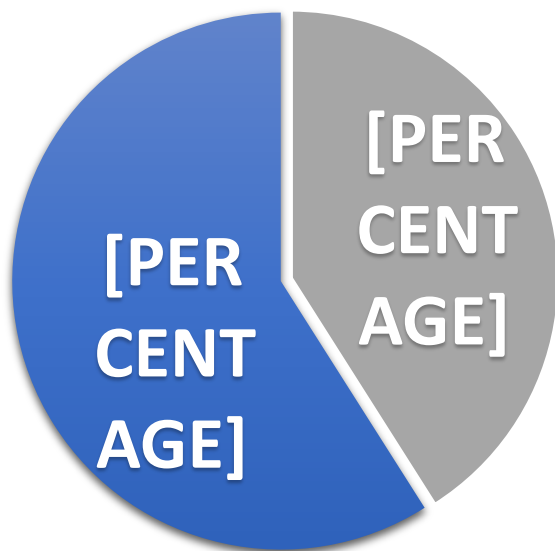
Kolik pacientů má deficit železa?

(M. Bakošová, FNUSA, Brno)

AMBULANTI

■ Without ID according to Guidelines 2023

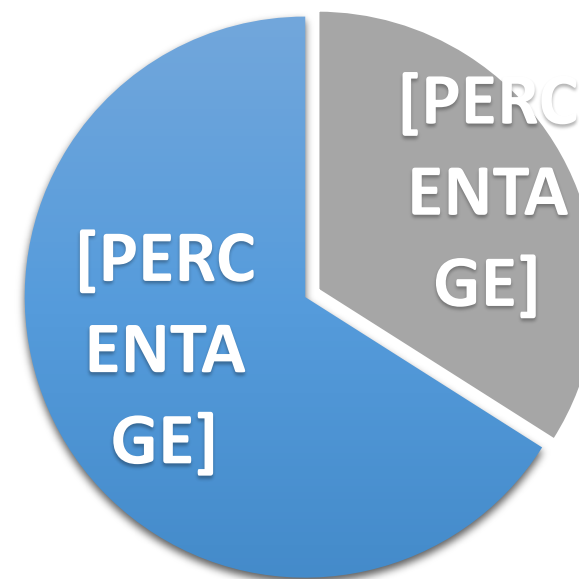
■ ID according to Guidelines 2023 (T-sat < 20% or ferritin < 100 µg/l)



HOSPITALIZOVANÍ

■ Without ID according to Guidelines 2023

■ ID according to Guidelines 2023 (T-sat < 20% or ferritin < 100 µg/l)



Shrnutí a vize do budoucna – deficit železa

- velmi častý a ovlivnitelný rizikový faktor u pacientů s HF se sníženou a mírně sníženou EF zhoršující jejich symptomy, kvalitu života (IA) a zvyšující riziko hospitalizací pro HF (IIA)
- i bez přítomnosti anémie
- doporučeno (IA) cíleně vyšetřovat – min. 1x ročně – krevní obraz, Hb, feritin a saturace transferinu (TSAT)
- **TSAT < 20% NEBO feritin < 100 ug/L**
- **Intravenózní infuze karboxymaltózy železa**
- Dle nových metaanalýz se ukazuje, že TSAT < 20% je lepším ukazatelem opravdového deficitu železa a příznivého klinického přínosu suplementace, naopak samostatně nízký feritin spíše naopak, to se zatím ještě nepromítlo do guidelines.



Děkuji za pozornost!

