

Karboxymaltóza železa – slibná molekula v léčbě deficitu železa u pacientů se srdečním selháním

(Ferric carboxymaltose – a promising molecule in the treatment of iron deficiency in patients with heart failure)

Mária Bakošová^{a,b}, Jan Krejčí^{a,b}, Lenka Špinarová^{a,b}

^a I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

^b Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 4. 12. 2021

Přijat: 4. 12. 2021

Dostupný online: 6. 12. 2021

Klíčová slova:

Anémie

Deficit železa

Ferritin

Karboxymaltóza železa

Saturace transferinu

Srdeční selhání

SOUHRN

Autoři shrnují nové poznatky v problematice deficitu železa u pacientů se srdečním selháním nedávno reflektované v nových guidelines pro léčbu srdečního selhání. Vedle rekapitulace dřívější evidence se věnují výsledkům studie AFFIRM-HF, které rozšířily indikaci karboxymaltózy železa i pro nemocné po akutní dekompenzaci srdečního selhání. Bylo prokázáno, že po intravenózní suplementaci železa dochází ke zlepšení symptomů, výkonnosti a snížení počtu hospitalizací pro dekompenzaci srdečního selhání. Text je doplněn kazuistikou popisující případ 60leté pacientky se srdečním selháním ischemické etiologie, u které byl při zhoršení stavu zjištěn deficit železa a po intravenózním podání karboxymaltózy železa došlo k výraznému zlepšení symptomatologie. Kazuistika je doplněna přehledem vlastních zkušeností při sledování a léčbě deficience železa u pacientů se srdečním selháním.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

The authors summarize the new findings on iron deficiency in patients with heart failure recently reflected in the new guidelines for the management of the heart failure. In addition to recapitulating previous evidence, they discuss the results of the AFFIRM-HF trial, which extended the indication of ferric carboxymaltose to patients after acute decompensation of heart failure. It has been shown that after intravenous iron supplementation there is an improvement in symptoms, performance and a reduction in hospital admissions for heart failure decompensation. The text is supplemented by a case report describing the case of a 60-year-old female patient with heart failure of ischemic etiology who was found to be iron deficient when her condition worsened, and there was a significant improvement in symptomatology after intravenous administration of ferric carboxymaltose. The case report is followed by a review of our own experience in monitoring and treating iron deficiency in patients with heart failure.

Keywords:

Anemia

Ferric carboxymaltose

Ferritin

Heart failure

Iron deficiency

Transferrin saturation

Úvod

Deficit železa a anémie je častou komorbiditou u pacientů se srdečním selháním, která se může vyskytovat až u poloviny nemocných se srdečním selháním. Tyto stavy jsou spojeny se sníženou výkonností, častými hospitalizacemi pro dekompenzaci srdečního selhání a vysokou mortality

z kardiovaskulárních příčin i celkovou mortalitou.^{1,2} Deficit železa se nemusí vždy manifestovat anémií, ale může být často přítomný i u jedinců s normální hodnotou hemoglobinu. Podle mezinárodních dat trpí anémií způsobenou nedostatkem železa téměř 1,2 miliardy lidí. U téměř dvojnásobku jedinců může být přítomna deficience železa, aniž by měli přítomnou anémii.^{3,4}

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D., I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 664/53, 656 91 Brno, e-mail: jan.krejci@fnusa.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.137

Deficit železa je spojen se sníženou bioenergetickou rezervou v orgánech vyžadujících vysoký přísun energie, jako je například srdeční sval.⁵ Železo je kromě tvorby hemoglobinu zapojeno v řadě procesů energetického metabolismu. Tělo obsahuje přibližně 3–4 g železa, které z naprosto dominantní části podléhá recyklaci a pouze malá část je doplňována vstřebáváním z gastrointestinálního traktu. Železo je v krvi transportováno ve vazbě na protein transferin, jehož vazebná kapacita je obvykle saturována z 20–40 %. V buňkách je železo skladováno ve vazbě na ferritin. Metabolismus železa v těle je regulován jaterním hormonem hepcidinem, který ovlivňuje vstřebávání a interní recyklaci železa prostřednictvím transmembránového proteinu ferroportinu, přičemž syntéza hepcidinu je stimulována nadbytkem železa.^{6–8}

Deficit železa u pacientů s chronickým srdečním selháním vzniká v důsledku omezené interní recyklace nebo při sníženém přísunu železa. U srdečního selhání bývá často přítomné nechutenství a také dochází ke zhoršenému vstřebávání železa, což deficit železa dále prohlubuje. Na ztrátách železa se mohou spolupodílet okultní krevní ztráty, které jsou potencovány antikoagulační a zvláště pak intenzivní protidestičkovou terapií, která je podávána narůstajícímu počtu pacientů s kardiovaskulárními chorobami.⁹

U pacientů se srdečním selháním byl na podkladě dříve provedených studií deficit železa definován buď jako přítomnost koncentrace ferritinu v séru < 100 ng/ml, nebo 100–299 ng/ml, pokud je saturace transferinu (T-sat) < 20 %.^{10–12}

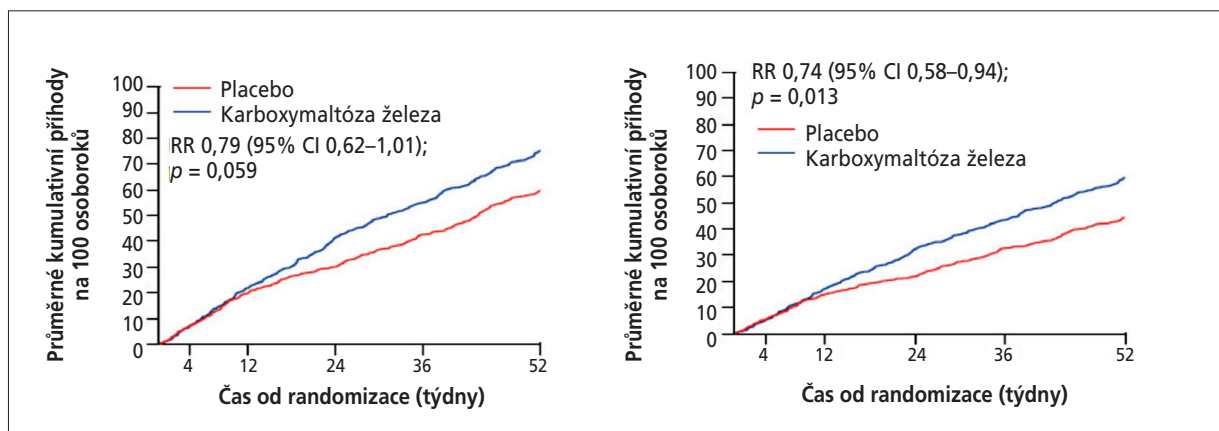
Již v doporučeních pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2016 bylo na podkladě studií FAIR-HF a CONFIRM-HF uvedeno, že u nemocných s výše uvedenými hodnotami ferritinu či saturace transferinu by podání karboxymaltózy železa mělo být zváženo k omezení symptomů, zlepšení výkonnosti a kvality života ve třídě doporučení IIa.¹³ Nové guidelines ESC pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2021 navíc jasně doporučují u všech nemocných se srdečním selháním pátrat po přítomnosti deficiencie železa.¹⁴ Dřívější doporučení byla rozšířena o poznatky reflektující výsledky studie AFFIRM-AHF, která byla zaměřena na nemocné po akutní dekompenzaci srdečního selhání

s přítomnou deficiencí železa. Šlo o paralelní randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii, do které bylo randomizováno 1 132 nemocných ve věku 18 let a starších, kteří byli hospitalizováni pro akutní srdeční selhání (byly přítomné známky akutního srdečního selhání a zvýšené hodnoty natriuretického peptidu), kteří dostali alespoň 40 mg furosemidu intravenózně (nebo jeho ekvivalent) a měli ejekční frakci levé komory < 50 %. Pacienti zařazení do studie měli deficienci železa definovanou sérovou koncentrací ferritinu < 100 ng/ml anebo 100–299 ng/ml se saturací transferinu < 20 %.¹⁵

Cílem studie bylo porovnat efekt intravenózního podání karboxymaltózy železa (FCM) ve srovnání s placebem. Délka sledování byla 52 týdnů, primární složený cílový ukazatel studie byl definován jako celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Výsledky studie potvrdily, že přidání FCM ke standardní léčbě srdečního selhání přineslo statisticky významný benefit vyjádřený 21% redukcí rizika výskytu primárního cílového ukazatele. Tento výsledek byl dosažen zejména díky 26% redukcí rizika hospitalizací pro srdeční selhání, zatímco rozdíl v mortalitě z kardiovaskulární příčiny statisticky významný nebyl (13,8 % ve skupině léčené FCM vs. 14,2 % v placebové větvi) (obr. 1).

Případová studie

Naše kazuistika popisuje případ 60leté pacientky, která je na našem pracovišti dlouhodobě sledována se srdečním selháním na podkladě ischemické choroby srdeční. V jejích 40 letech u ní došlo k infarktu myokardu přední stěny pravděpodobně kardioembolizační etiologie při pozitivitě lupus antikoagulans a současně podávané hormonální antikoncepci. Echokardiograficky byla patrná těžká dysfunkce levé komory s ejekční frakcí 30 %, akineze přední stěny, mezikomorového septa a hrotu. Následně se vyvinulo srdeční selhání se snížením tolerance zátěže a objevením se dušnosti po fyzické zátěži (hodnoceno ve třídě II–III), později se přidaly synkopální stavy, které měly vazodepresorickou neurokardiogenní etiologii.



Obr. 1 – Výstupy studie AFFIRM-AHF. (A) Primární výsledný ukazatel: Celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání a celková mortalita z kardiovaskulárních příčin. (B) Celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání. Upraveno podle ¹⁰.

V roce 2008, tj. sedm let po první příhodě, došlo přes zavedenou antikoagulační léčbu k recidivě infarktu myokardu, tentokrát infarktu myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI) dolní stěny při uzavěru gracilní periferie arteria coronaria dextra (ACD), přičemž ramus interventricularis anterior (RIA) a ramus circumflexus (RC) byly hladkostěnné. Přechodně došlo k progresi srdečního selhání s poklesem ejekční frakce levé komory na 20 %. U pacientky bylo v té době zvažováno zařazení na čekací listinu pro srdeční transplantaci, vzhledem ke stabilizaci stavu a zdrženlivému postoji nemocné byla nakonec zvolena konvenční léčba srdečního selhání. V té době již souhlasila s původně odmítnutou implantací implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) z primárně preventivní indikace, která byla následně provedena. Při spiroergometrii byla tehdy naměřena vrcholová spotřeba kyslíku (peak VO_2) 13,6 ml/kg/min, což potvrzovalo subjektivně reportované výrazné funkční omezení. V průběhu dalšího roku se stav subjektivně upravil, mírně se zlepšila i ejekční frakce levé komory na 30–35 %, po optimalizaci léčby došlo i ke zlepšení výsledku spiroergometrického vyšetření na peak VO_2 16,2 ml/kg/min. Klinický stav byl stabilizovaný a pacientka byla nadále ambulantně sledována bez nutnosti hospitalizace pro další dekompenzaci srdečního selhání či koronární příhodu.

Pacientka nás však v létě roku 2021 roku kontaktuje pro zhoršení obtíží charakteru progresu dušnosti do pokročilé třídy NYHA III, dále zvýraznění nevykonnosti a únavnosti. Současně uvádí také oprese na hrudi. Je tedy pozvána k časně hospitalizaci s komplexním přezkoumáním.

Koronarografický nález je příznivý – přetrvává nález hladkostěnné RIA, RC i ramus marginalis sinister (RMS); oproti roku 2008 došlo k rekanalizaci periferie ACD, která je jinak bez stenóz. Echokardiograficky ejekční frakce mírně dilatované levé komory zůstává kolem 30 %, přetrvávají dříve popisované poruchy kinetiky na mezikomorové přepážce (IVS), hrotu a apikálních segmentů přední, spodní a zadní stěny. Pravá komora není dilatovaná, je bez poruchy kontraktility. Laboratorně i klinicky bez známek městnání, hodnota N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) je příznivá (216 ng/l). Pacientce byla provedena pravostranná katetrizace, výsledek bez nálezů klidové plicní hypertenze s redukováným minutovým srdečním výdejem – střední tlak v plicnici 17 mm Hg, tlak v zaklínění 13 mm Hg, minutový srdeční výdej 3,5 l/min, plicní cévní rezistence 1,2 Woodových jednotek.

Pacientce byly v rámci zavedeného screeningu odebrány parametry metabolismu železa. Koncentrace železa v séru byla 15,6 $\mu\text{mol/l}$ a saturace transferinu (T-sat) 22 %. Hodnota ferritinu byla 45,7 $\mu\text{mol/l}$ a hemoglobinu 132 g/l. Vzhledem k snížené hodnotě ferritinu a hraniční saturaci transferinu byla dle indikačních kritérií pacientce intravenózně podána FCM s dávkováním dle hmotnosti a hodnoty hemoglobinu (vypočtená dávka 1 000 mg i.v.). Pacientku jsme propustili do ambulantní péče ve stabilním stavu a s doporučením prozatím nadále pokračovat v konzervativní léčbě srdečního selhání.

Za tři měsíce jsme pacientku pozvali k ambulantní kontrole spolu s kontrolou laboratorních nálezů. Subjektivně udávala od doby podání karboxymaltózy železa výrazné

zlepšení symptomů – byla mnohem méně unavená, mohla se více věnovat běžným činnostem a práci, zmírnila se i dušnost a oprese na hrudi zcela vymizely.

Kontrolní odběry za tři měsíce byly výrazně zlepšené; saturace transferinu 39 % a hodnota ferritinu 205,6 $\mu\text{mol/l}$. U pacientky tedy v té chvíli nebylo indikováno opakované podání karboxymaltózy železa, přetrvával příznivý účinek jednorázové aplikace FCM. V plánu je další kontrola parametrů metabolismu železa a klinického stavu pacientky, dle výsledků pak bude zvážena případná aplikace další dávky FCM a další terapeutické kroky.

Diskuse

Na naší klinice přibližně od roku 2018 pravidelně monitorujeme parametry metabolismu železa bez ohledu na přítomnost anémie u pacientů se srdečním selháním, a to jak u dlouhodobě stabilizovaných, tak zejména u pacientů na čekací listině k transplantaci srdce či před implantací levostranné mechanické srdeční podpory (LVAD). Podání FCM je dle guidelines indikováno u pacientů s chronickým srdečním selháním s ejekční frakcí levé komory < 45 %, kteří mají sérovou koncentraci ferritinu < 100 ng/ml anebo 100–299 ng/ml spolu se saturací transferinu < 20 %. Od května do srpna roku 2021 byl na naší klinice vyšetřen metabolismus železa u 62 pacientů s ejekční frakcí levé komory < 45 %. Indikační kritéria podání FCM by naplnilo 29 nemocných (47 %). Nicméně pouze čtyřem z nich byla v tomto období FCM podána, a to převážně z logistických důvodů a kvůli komplikacím s preskripcí.

Celkově byla od roku 2018 na naší klinice FCM podána patnácti pacientům se srdečním selháním a deficiencí železa, přičemž jsme nezaznamenali žádné nežádoucí účinky a u drtivé většiny nemocných jsme pozorovali zřetelné zlepšení symptomů, což vedlo k subjektivně vnímanému výraznému zlepšení kvality života. Vzhledem k malému počtu nemocných prozatím nelze spolehlivě zhodnotit vliv této léčby na počet nutných rehospitalizací pro dekompenzaci srdečního selhání.

Závěr

Lze tedy shrnout, že nejen dle literárních zdrojů, ale i dle našich zatím nevelkých a spíše krátkodobých zkušeností se karboxymaltóza železa jeví jako další zajímavý, bezpečný a efektivní doplněk našeho terapeutického armamentária léčby srdečního selhání. Při pravidelném monitoringu metabolismu železa v duchu současných guidelines bude nepochybně narůstat počet indikovaných nemocných, což vytváří předpoklad pro častější využití FCM v léčbě nemocných se symptomatickým srdečním selháním.

Financování

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Nové trendy v diagnostice a terapii kardiomyopatií“ číslo MUNI/A/1685/2020 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2021.

Literatura

1. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation* 2018;138:80–98.
2. Iorio A, Senni M, Barbati G, et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1257–1266.
3. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123:615–624.
4. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019;133:30–39.
5. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail* 2017;19:522–530.
6. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783–788.
7. Nemeth E, Ganz T. The Role of Heparin in Iron Metabolism. *Acta Haematol* 2009;122:78–86.
8. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparin regulates iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090–2093.
9. van der Wal HH, Grote Beverborg N, Dickstein K, et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J* 2019;40:3616–3625.
10. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1241–1251.
11. McDonagh T, Dancy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1664–1672.
12. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al.; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017;92:1068–1078.
13. Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2016;58:e530–e568.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al., ESC Scientific Document Group. 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. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
15. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial, *Lancet* 2020;396:1895–1904.