

HEART- FID trial:

İV Demir KY'de sadece orta düzeyde bir fayda gösterir

ESC kongresi sunumu: Amsterdam, 26 Ağustos 2023

Çalışmanın Aşağıda verilen 2023 ESC sunumu, yorum ve tartışmaları theheart.org | Medscape Cardiology'den alınmıştır.

HEART-FID çalışmasında, intravenöz (IV) demir takviyesi, yakın zamanda hastaneye yatırılan KY ve demir eksikliği hastalarında orta düzeyde faydalar gösterdi. Ancak çalışma, ölüm, KY nedeniyle hastaneye yatış veya 6- dakikalık yürüme mesafesinden oluşan primer hiyerarşik bileşiğe ilişkin belirtilen daha katı anlamlılık tanımını ($P = 0,01$) karşılayamadı.

- IV Ferrik Karboksimaltoz tedavisini plaseboya karşı araştıran araştırma aynı zamanda esas sekonder son nokta olan kardiyovasküler ölüm veya ilk KY hastaneye yatışına kadar geçen süre açısından da istatistiksel bir fark göstermedi.

KY'de IV demir takviyesini inceleyen bugüne kadarki en büyük çalışma olan HEART-FID'in daha önceki küçük çalışmalarda önerilen faydaları doğrulayacağı umuluyordu; ancak çalışmanın mütevazı sonuçları, demir takviyesinin gerçekten değerli olup olmadığı konusunda daha fazla belirsizliğe yol açmış gibi görünüyor.

HEART-FID çalışması, 26 Ağustos'ta Hollanda'nın Amsterdam kentinde düzenlenen Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2023 Kongresi'nde sunuldu ve eş zamanlı olarak New England Journal of Medicine'de çevrimiçi olarak yayınlandı - bunun özeti aşağıda sunulmuştur.

- ESC Kongresi'ndeki bir başka sunumda, HEART-FID de dahil olmak üzere tüm IV demir takviyesi çalışmalarının toplu bir meta-analizi de rapor edildi:
- Bu, kalp yetersizliği çalışmalarında daha geleneksel ve iyi bilinen son nokta olan ortak primer sonlanım noktalarından birinde (kardiyovasküler [KV] hastaneye yatış/KV ölüm) önemli bir azalma olduğunu gösterdi, ancak diğerinde (KY için hastaneye yatış/KV ölüm) bu azalmayı göstermedi.

Meta-analiz ayrıca 26 Ağustos'ta European Heart Journal'da çevrimiçi olarak yayınlandı(özeti aşağıda sunulmuştur).

Faydanın belirsizliği - tartışılabilirliği

- Aşağıda yayın özetinde de görüldüğü gibi HEART-FID baş araştırmacısı Robert J. Mentz: Tüm kanıtların IV Ferrik Karboksimaltoz ile IV demir takviyesinin klinik

faydalarını gösterdiğini ve İnsanların tüm çalışmalarda görülen gerçek klinik faydalar yerine P değerine odaklanacaklarından endişelendiğini söyledi.

- Mentze göre Teknik olarak bu çalışma primer sonlanım noktası açısından nötrdü, ancak bu yeni havuzlanmış analiz de dahil olmak üzere Ferrik karboksimaltoza ilişkin tüm kanıtlara baktığımızda, bu durum klinik faydaları desteklemektedir.

Bu zorlamaya karşı çalışmanın sunulduğu ESC oturumunun eş moderatörü John McMurray: Çalışmasonuçlarının KY'de demir takviyesi konusunda bilgileri biraz kararttığını düşünüyor. Neticede şu anda demir takviyesi konusunda birkaç ay öncesine göre daha az net bir konumda olduğu söylenebilir. Bunun klinik pratiğe yansımaları bir karmaşaya neden olabilir, örneğin: Demir seviyelerini kontrol etmenin ve düşük olan kişilere demir takviyesi yapmanın doğru şey olduğuna inanan klinisyenler şimdi bir ikileme düşüp bu bulguları yani- kanıta- dayalı doğru yaklaşımı merak edebilir.

McMurray: Hem HEART-FID hem de meta-analizden elde edilen verilere ilişkin ilk izlenimlerin, intravenöz demirin KV ölüm/KY'ye hastaneye yatışta ilk yılda bir miktar fayda sağladığını gösterdiğini, ancak daha uzun süreli takipte bu faydanın daha az belirgin olduğunu kaydetti.

- Bu tutarsızlığın neden ortaya çıktığına daha fazla bakılması gerekiyor: Bu istatistiksel bir olay olabilir veya uzun vadede yeniden dozayararlama sıklığıyla ilgili olabilir.
- KY'de IV demir takviyesi ile ilgili daha önceki birkaç çalışmanın, yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasite konusunda belirgin ikna edici faydalar bildirdiği açıklandı; ancak, IV demir için bir plasebo üretmenin zorluğu nedeniyle bu konuda bazı belirsizlikler oldu.

HEART- FID:

Çalışma metod, bulgular ve Özellikleri

- HEART-FID çalışması, kalp yetersizliği, %40 veya daha az sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve demir eksikliği olan 3065 ambulator hastayı, KY için standart tedaviye ek olarak demir indeksleri ve hemoglobin düzeylerine göre gerektiğinde her 6 ayda bir verilen IV Ferrik Karboksimaltoz veya plaseboya rastgele atadı.
- Primer sonuç, randomizasyondan sonraki 12 ay içindeki ölümün, randomizasyondan sonraki 12 ay içinde KY nedeniyle hastaneye kaldırılmaların veya 6 dakikalık yürüme mesafesinde başlangıçtan 6 aya değişimin hiyerarşik bir bileşimiydi. Anlamlılık düzeyi 0,01 olarak belirlendi
- Sonuçlar Ferrik karboksimaltoz grubunun %8,6'sında ve plasebo grubunun %10,3'ünde 12. aydaki ölümün meydana geldiğini gösterdi; 12. ayda KY için sırasıyla toplam 297 ve 332 hastaneye yatış gerçekleşti; ve 6 dakikalık yürüme mesafesinde başlangıçtan 6 aya kadar olan ortalama değişiklik Ferrik karboksimaltoz grubunda 8 metre ve plasebo ile 4 metre idi. Primer bileşik için P değeri 0,02 idi.
- Çalışma ayrıca ferrik karboksimaltoz grubundaki hiyerarşik bileşik sonucu 1,10 (%99 GA, 0,99 - 1,23) veren plasebo grubuyla karşılaştırmak için başka bir yöntem (eşsiz kazanma oranı) kullandı.
- Takip döneminde KV ölüm veya KY nedeniyle hastaneye kaldırılma (esas sekonder sonuç), Ferrik karboksimaltoz grubunun %31,0'ında ve plasebo grubunun %32,2'sinde meydana geldi (HR= 0,93; %96 GA, 0,81 - 1,06).
- Ferrik karboksimaltozun tekrarlanan dozlarının güvenli olduğu ve çoğu hastada kabul edilebilir bir yan etki profili olduğu görülmüştür. Tedavi periyodu sırasında ciddi olumsuz

olayların meydana geldiği hasta sayısı iki grupta benzerdi (Ferrik karboksimaltoz grubunda %27,0 ve plasebo grubunda %26,2).

Tartışma ve Yorumlar

Sonuçlar Hayal Kırıklığı mı?

ESC oturumunda HEART-FID çalışmasının belirlenmiş tartışmacısı, HEART-FID'i son derece önemli ve iyi yürütülen bir çalışma olarak tanımladı: KY hastalarında demir eksikliğinin son derece yaygın olduğunu, hastaların en az yaklaşık üçte birini etkilediğini ve NYHA sınıfının azalması ve hayatta kalma oranının azalmasıyla ilişkili olduğunu belirtti. Daha önce yapılan daha küçük çalışmalar fayda önermiş ancak primer son noktalarını çok az bir fark ile kaçırmıştı. HEART-FID, demir takviyesinin daha zor klinik son noktaları düzeltebileceği hipotezini test etmek için daha büyük ve yeterince güçlü bir çalışmaydı.

- Tartışmacılar, hiyerarşik bir bileşim ve kazanma oranı nedeniyle primer son noktanın yorumlanmasının zor olabileceği fakat sonuçların en iyi ihtimalle mütevazı olduğunu söylemenin adil olacağını söyledi.
- Bu görüşe paralel kalp yetersizliğinde en çok önemsenen zor son noktalardan biri olan geleneksel kardiyovasküler ölüm/KY hastaneye yatış son noktasına bakıldığında, hayal kırıklığına uğrandığını iddia etmenin zor olduğu yorumu yapıldı.
- Yeni ABD FDA düzenleyici standartlarına dayanan, önem için belirlenen 0,01 eşik değerindeki P değerine atıfta bulunan tartışmacı şunları kaydetti: "Eğer standart bir P = 0,05 eşiği kullanmış olsalardı, bu çalışmanın anlamlı olduğu iddia edebilirlerdi. Bu çalışma primer son noktasına ulaştı. Ancak yine de, anlamlılık eşiği ne olursa olsun, fayda açıkça mütevazıydı.

-

En fazla yanıt verme olasılığı olan alt-grup?

Mütevazı sonuçlar veren tüm çalışmalarda olduğu gibi, bu tedaviye en büyük ölçüde yanıt verme olasılığı en yüksek olan alt gruplara bakmak yararlı olacaktır ve daha sonraki analizlerden bu konuda daha fazla şey öğrenmek beklenmelidir.

New England Journal of Medicine'e eşlik eden bir editoryal, Pieter Martens, ve Wilfried Mullens, daha önceki çalışmalardan elde edilen analizlerin şunu öne sürdüğüne dikkat çekiyor:

Transferrin saturasyonu %20'den fazla olan hastalarda IV demirin tedavi edici etkisi olmadığı görüldü.

HEART-FID çalışmasında Ferrik karboksimaltoz grubunda ortalama Transferrin saturasyonunun başlangıçta %23,9 olduğunu ve bunun önceki çalışmalara göre daha yüksek olduğunu belirtiyorlar.

Gelecekteki analizler, başlangıçtaki transferrin saturasyon değerinin önemini değerlendirmelidir; bunun, KY hastalarında demir eksikliği tanımını yeniden tanımlamaya yardımcı olabilir ve klinisyenlerin hangi hastaların intravenöz demir takviyesinden yararlanabileceğini belirlemesine yardımcı olacağı umuluyor.

KY'de İV. DEMİR Çalışmaları

Meta-analiz

2023 ESC sunumundan theheart.org | Medscape notlarından alınmıştır.

Kalp yetersizliğinde IV demir takviyesi çalışmalarının meta-analizi burada Piotr Ponikowski, tarafından sunulmuştur.

- Analiz, üç çift kör, plasebo kontrollü çalışmadan (CONFIRM-HF 2, AFFIRM-AHF 3 ve HEART-FID) elde edilen bireysel hasta verilerini bir araya getirdi ve 2241'i ferrik karboksimaltoz ve 2234'ü plasebo alan toplam 4475 hasta verdi.
- Önceden belirlenmiş iki bileşik primer son nokta, KV hastaneye yatışlar/KV ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatışlar/KV ölüm idi. Bunlar Ferrik karboksimaltoz ile benzer %13 ila %14 oranında rölatif risk azalması gösterdi, ancak yalnızca ilki istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo: Meta-analiz Ana Sonuçları

Son Noktalar	Ferric Carboxymaltose Grubu	Placebo Grubu	Rate Ratio (95% GA)	P Değeri
KV hastane yatışı/ KV ölüm (%)	27.6	30.5	0.86 (0.75 - 0.98)	.029
KY hastane yatışları/KV ölüm (%)	22.5	25.2	0.87 (0.75 - 1.01)	.076

Kısaltmalar: KV- Kardiyovasküler; KY- Kalp yetersizliği; GA- Güven aralığı.

Dördüncü bir deneme olan IRONMAN (açık etiketli bir çalışma) dahil edildiğinde de benzer sonuçlar görüldü. Bu vakada, KY hastaneye yatış/KV ölüm son noktası da Ferrik karboksimaltoz ile anlamlı olmayan bir şekilde azaldı (oran oranı= 0,82; %95 GA, 0,58 - 1,07).

- Alt grup analizi, transferrin saturasyonu yüksek olan hastalarda tedavi etkisinin eksik görüldüğünü, transferrin saturasyonu düşük olanların ise (<%15) önemli tedavi faydaları gösterdiğini ileri sürdü.
- Ferrik karboksimaltozun 6 aylık kümülatif dozunun (muhtemelen yeniden dozlamamanın sonucu) daha yüksek olmasının, 6 ay sonra biraz daha büyük bir tedavi etkisi ile ilişkili olabileceği bildirildi. Bu veriler, gelecekte hastaneye kaldırılma riskini azaltmak için

düşük/hafif düşük SVEF'li KY hastalarında demir eksikliğini tedavi etmek için intravenöz ferrik karboksimaltoz kullanımını desteklemektedir.

ESC oturumundaki meta-analiz sunumunun tartışmacısı Pardeep Jhund:

IRONMAN çalışmasını da ihtiva analizde en çok ilgi duyulan son noktanın KY'nin hastane yatışları/KV ölümü olacağını öne sürdü; ancak bu maalesef istatistiksel anlamlılığı karşılayamadı.

Meta-analiz sonuçlarından sonra bile: Kalp yetersizliğinde morbidite ve mortalite sonuçlarını azaltmada IV demirin rolünün hala tartışmalı olduğunu düşünüyor.

Kanıtın yokluğu, yokluğun kanıtı olmasa da, tedavinin KY için hastaneye yatış/KV ölüm üzerindeki etkisinin geniş güven aralıkları, IV demirin KY hastaneye yatışlarını azaltmadaki etkinliği hakkında çok fazla şüpheye yer bırakıyor.

the HEART-FID: Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency

Robert J. Mentz, Jyotsna Garg, Frank W. Rockhold, Javed Butler, Carmine G. De Pasquale, Justin A. Ezekowitz, Gregory D. Lewis, Eileen O'Meara, Piotr Ponikowski, Richard W. Troughton, Yee Weng Wong, Lilin She, et al., for the HEART-FID Investigators*

This article was published on August 26, 2023, at NEJM.org.

HEART-FID: Demir Eksikliği Olan Kalp Yetersizliğinde Ferrik Karboksimaltoz

Özet

Başlarken- Ferrik karboksimaltoz tedavisi, ejeksiyon fraksiyonu düşük ve demir eksikliği olan KY hastalarında semptomları azaltır ve yaşam kalitesini artırır. Ferrik karboksimaltozun klinik olaylar üzerindeki etkilerine ilişkin ek kanıtlara ihtiyaç vardır.

Metodlar- Bu çift kör, randomize çalışmada, KY'si olan, SVEF'si %40 veya daha az olan ve demir eksikliği olan ambulator hastalara, KY için standart tedaviye ek olarak 1:1 oranında intravenöz ferrik karboksimaltoz veya plasebo tedavisi uygulandı. Demir indeksleri ve hemoglobin düzeylerine göre ihtiyaç halinde her 6 ayda bir ferrik karboksimaltoz veya plasebo verildi.

- Primer sonuç, randomizasyondan sonraki 12 ay içindeki ölümün, randomizasyondan sonraki 12 ay içinde KY nedeniyle hastaneye kaldırılmaların veya 6- dakikalık yürüme mesafesinde başlangıçtan 6 aya değişimin hiyerarşik bir bileşimiydi.
- Anlamlılık düzeyi 0,01 olarak belirlendi.

Bulgular- 1532'si ferrik karboksimaltoz grubuna ve 1533'ü plasebo grubuna rastgele atanan 3065 hastayı kaydedildi.

- Ferrik karboksimaltoz grubunda 131 hastada (%8,6) ve plasebo grubunda 158 (%10,3) hastada 12. aya kadar ölüm meydana geldi; 12. ayda KY için sırasıyla toplam 297 ve 332 hastaneye yatış gerçekleşti; ve 6 dakikalık yürüme mesafesinde başlangıçtan 6 aya kadar ortalama ($\pm$ SS) değişiklik sırasıyla 8 ± 60 ve 4 ± 59 m idi (Wilcoxon-Mann-Whitney $P=0,02$; eşsiz kazanma oranı, 1,10; %99 güven) aralık, 0,99 ila 1,23).
- Ferrik karboksimaltozun tekrarlanan dozlanması, hastaların çoğunda kabul edilebilir bir yan etki profiliyle güvenli olduğu ortaya çıktı.
- Tedavi periyodu sırasında ciddi olumsuz olayların meydana geldiği hasta sayısı iki grupta benzerdi (ferrik karboksimaltoz grubunda 413 hasta (%27,0) ve plasebo grubunda 401 hasta (%26,2)).

Sonuçlar- EF'si düşük ve demir eksikliği olan KY'li ayaktan hastalar arasında ferrik karboksimaltoz ile plasebo arasında ölüm, KY için hastaneye yatışlar veya 6 dakikalık yürüme mesafesinin hiyerarşik bileşimi açısından belirgin bir fark yoktu.

Efficacy of Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta analysis

Piotr Ponikowski, Robert J. Mentz, Adrian F. Hernandez, Javed Butler , Muhammad Shahzeb Khan, Dirk J. van Veldhuisen , Bernard Roubert, Nicole Blackman, Tim Friede, Ewa A. Jankowska, Stefan D. Anker, et al.

European Heart Journal, ehad586, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad586>

Demir eksikliği olan kalp yetmezliğinde Ferrik karboksimaltozun etkinliği: bireysel hasta verileri meta analizi

Özet

Arka plan ve Amaçlar- Demir eksikliği (ID) ve kalp yetmezliği (HF) olan hastalarda intravenöz ferrik karboksimaltozun (FCM) semptomlar ve egzersiz kapasitesi üzerindeki yararlı etkisi tutarlı bir şekilde kanıtlanmış olmasına rağmen, tedavinin klinik olaylar üzerindeki etkileri araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Bu meta-analiz, FCM tedavisinin hastaneye yatışlar ve mortalite üzerindeki etkilerini karakterize etmeyi amaçladı.

Metodlar- ≥ 52 haftalık takip süresine sahip HF ve ID'li yetişkinleri içeren randomize, plasebo kontrollü FCM çalışmalarından elde edilen hasta düzeyindeki veriler analiz edildi.

- Ortak birincil etkililik sonlanım noktaları, (1) 52 hafta boyunca toplam/tekrarlayan kardiyovasküler hastaneye yatışlar ve kardiyovasküler ölümün birleşimi ve (2) toplam KY nedeniyle hastaneye yatışlar ile kardiyovasküler ölümün birleşimidir.
- Anahtar sekonder son noktalar, bireysel bileşik son nokta bileşenlerini içeriyordu. Olay oranları negatif binom modeli kullanılarak analiz edildi. Tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar da incelenmiştir.

Bulgular- Toplam 4501 hastayı içeren üç FCM çalışması dahil edildi.

- FCM, önemli ölçüde azalmış ortak primer son nokta 1 (oran oranı [RR] 0,86; %95 güven aralığı [CI] 0,75-0,98; $P=0,029$; Cochran Q: 0,008), ortak primer son nokta 2'de azalma eğilimi ile (RR 0,87; %95 GA 0,75-1,01; $P=0,076$; Cochran Q: 0,024) riskiyle ilişkilendirildi.
- Tedavi etkilerinin, hayatta kalma oranının artmasından değil, hastaneye yatış oranlarının azalmasından kaynaklandığı ortaya çıktı.

Tedavinin iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu ve iyi tolere edildiği görüldü.

Sonuç- Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu azalmış KY'li demir eksikliği olan hastalarda, intravenöz FCM, KY ve kardiyovasküler nedenler nedeniyle hastaneye başvuru riskinde anlamlı derecede azalma ile ilişkiliydi; mortalite üzerinde belirgin bir etkisi yoktu.