

FAIR-HF2 study ve Met-analiz:

Kalp Yetmezliğinde Demir Eksikliğinin Tedavisi Faydalı Olur mu?

Kalp yetmezliği ve demir eksikliği olan ve damar içi demirle tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler ölüm veya KY için hastaneye yatış oranları daha düşüktü, ancak FAIR-HF2 çalışmasının sonuçları istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Fakat, çalışmanın sonuçları önceki beş çalışmanın sonuçlarına eklendiğinde hastalar için önemli faydalar gösterdi.

FAIR-HF2 denemesinin sonuçları araştırmacı Stefan Anker tarafından ACC Kardiyoloji Koleji Bilimsel Oturumu 2025'te sunuldu ve eş zamanlı olarak JAMA'da yayınlandı. Altı çalışmanın meta-analizi eş zamanlı olarak Nature Medicine'de yayınlandı (çevrimiçi yayınların özet aşağıda sunulmuştur).

FAIR-HF2, altı Avrupa ülkesindeki 70 merkezde yürütüldü ancak sadece 1105 hasta kaydedildi, ancak bu sayı demir ferrik karboksimaltoz infüzyonlarının önemli bir etkisini göstermek için yeterli olmadığı açıklandı, en az 2000 hastaya ihtiyaç vardı.

FAIR-HF2 Study

- Çift kör plasebo kontrollü çalışma, intravenöz demirin kardiyovasküler ölüme kadar geçen süre, kalp yetmezliği için ilk hastaneye yatışa kadar geçen süre ve toplam kalp yetmezliği için hastaneye yatışlar üzerindeki etkilerine baktı. Bu sonuçlarda %20-%21 oranında düzelmeiler gösterdi, ancak hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.
Çalışmada ayrıca kardiyovasküler ölüm süresi ve kalp yetmezliği nedeniyle ilk hastaneye yatış süresi, özellikle demir eksikliğinin daha katı bir tanımı olan atranferrin satürasyonu < %20 olan hastalarda incelendi. Bu hastalardaki tedavi etkisi tüm hastalardakine benzerdi ve bu gruptaki hastaların kalp yetmezliği ve demir eksikliği olan daha geniş hasta grubundan daha fazla tedaviden faydalanabileceği fikrini çürüttü.
- Yetersiz hasta sorununu çözmek için araştırma ekibi, FAIR-HF2 verilerini beş önceki çalışmadan alınan verilere ekledi. Bu çalışmalardan dördü için, bireysel katılımcılara ait ham veriler kullanılabildi; bu da istatistiksel analizi daha sağlam hale getirdi

Etkiler Hasta Sayısıyla Artıyor

7000'den fazla hastada yapılan meta-analiz, intravenöz demirin kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle tekrarlayan hastaneye yatış oranlarını hem ayrı ayrı hem de birlikte önemli ölçüde düşürdüğünü gösterdi. Her türlü nedene bağlı ölümler de anlamlı ölçüde daha düşüktü.

- **Ancak meta-analiz araştırmacılar için bir sürpriz içeriyordu. Belirli hasta gruplarının analizi, kadınların daha düşük ölüm veya hastaneye yatış oranları açısından fayda sağlamadığını gösterdi.** Bu daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyuyor, çünkü cinsiyete göre farklılığın nedeni belirsiz.

- FAIR-HF2 ayrıca intravenöz demirin hastalar için güvenli olduğunu ve yaşam kalitelerini düzelttiğini gösterdi. Hastalar **kendilerini daha iyi hissediyor**. Sonuçta, kalp yetmezliği olan tüm hastalarının kendilerini daha iyi hissetmeleri isteniyor ve veriler bunu destekliyor.

Intravenous Ferric Carboxymaltose in Heart Failure With Iron Deficiency

The FAIR-HF2 DZHK05 Randomized Clinical Trial

Stefan D. Anker, MD, PhD^{1,2}; Tim Friede, PhD^{3,4}; Javed Butler, MD, MPH^{5,6}; et alKhawaja M. Talha, MBBS⁷; Marius Placzek, PhD³; Monika Diek, MA^{1,2}; Anna Nosko, PhD⁸; Adriane Stas, BA^{4,9}; Stefan Kluge, MD⁸; Dominik Jarczak, MD⁸; Geraldine deHeer, MD⁸; Meike Rybczynski, MD^{10,11}; Antoni Bayés-Genís, MD, PhD¹²; Michael Böhm, MD¹³; Andrew J. S. Coats, MD¹⁴; Frank Edelmann, MD^{15,16}; Gerasimos Filippatos, MD¹⁷; Gerd Hasenfuß, MD^{4,18}; Wilhelm Haverkamp, MD^{1,2}; Mitja Lainscak, MD, PhD^{19,20}; Ulf Landmesser, MD^{16,21,22}; Iain C. Macdougall, MD²³; Bela Merkely, MD, PhD, DSc²⁴; Burkert M. Pieske, MD²⁵; Fausto J. Pinto, MD, PhD²⁶; Tienush Rassaf, MD²⁷; Jennifer K. Visser-Rogers, PhD²⁸; Giuseppe Rosano, PhD^{29,30}; Maurizio Volterrani, MD^{29,31}; Stephan von Haehling, MD, PhD^{4,18}; Markus S. Anker, MD^{16,21,22,32}; Wolfram Doehner, MD, PhD³³; Hüseyin Ince, MD²⁵; Friedrich Koehler, MD^{16,34,35}; Gianluigi Savarese, MD³⁶; Muhammad Shahzeb Khan, MD, MSc^{6,37}; Ursula Rauch Kröhnert, MD^{16,21,22}; Tommaso Gori, MD^{38,39}; Teresa Trenkwalder, MD^{40,41}; Ibrahim Akin, MD^{42,43}; Christina Paitazoglou, MD⁴⁴; Iwona Kobielsz-Gembala, MD⁴⁵; Luca Kuthi, MD²⁴; Norbert Frey, MD⁴⁶; Manuela Licka, MD⁴⁶; Stefan Käab, MD⁴⁷; Karl-Ludwig Laugwitz, MD^{41,48}; Piotr Ponikowski, MD, PhD⁴⁹; Mahir Karakas, MD, PhD, MBA^{8,11}

JAMA. Published online March 30, 2025. doi:10.1001/jama.2025.3833

Demir Eksikliği Olan Kalp Yetmezliğinde İntravenöz Ferrik Karboksimaltoz

FAIR-HF2 DZHK05 Randomize Klinik Çalışması

Özet

Önemi- Kalp yetmezliği ve demir eksikliği olan hastalarda intravenöz demirin etkinliği konusunda belirsizlik devam ediyor

Amaç- Kalp yetmezliği ve demir eksikliği olan hastalarda ferrik karboksimaltozun etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek.

Tasarım, Ortam ve Katılımcılar- Bu çok merkezli, randomize klinik çalışmaya, Mart 2017'den Kasım 2023'e kadar 6 Avrupa ülkesindeki 70 klinik merkezinde kalp yetmezliği (*sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu* $\leq 45\%$) ve demir eksikliği (*serum ferritin düzeyi* < 100 ng/mL; *veya transferrin saturasyonu* $< 20\%$) ise, serum ferritin düzeyi 100 ng/mL ile 299 ng/mL arasında olan 1105 hasta dahil edildi. Medyan takip süresi 16,6 ay (IQR, 7,9-29,9 ay)

Girişim- Başlangıçta 2000 mg'a kadar intravenöz dozda verilen ve ardından her 4 ayda bir 500 mg uygulanan (durdurma kriterleri karşılanmadığı takdirde) ferrik karboksimaltozun (n=558) uygulanması ve tuzlu su (*saline*) plasebosunun (n=547) uygulanması.

Ana Sonuçlar ve Ölçütler- Birincil son nokta olayları şunlardı: (1) kardiyovasküler ölüme veya ilk kalp yetmezliği yatışına kadar geçen süre, (2) toplam kalp yetmezliği yatışları ve (3) transferrin satürasyonu %20'den az olan hastalarda kardiyovasküler ölüme veya ilk kalp yetmezliği yatışına kadar geçen süre.

- Tüm son nokta olayları takip boyunca ölçüldü. Son noktalar, aşağıdaki koşullardan en az 1'ini karşılıyorsa istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir: (1) 3 son nokta karşılaştırmasının tümü için $P \leq .05$, (2) 2 son nokta karşılaştırması için $P \leq .025$ veya (3) 3 son nokta karşılaştırmasından herhangi biri için $P \leq .0167$ (Hochberg prosedürü).

Bulgular- 1105 katılımcıdan (ortalama yaş, 70 yıl [SD, 12 yıl]; %33'ü kadındı), kardiyovasküler ölüm veya ilk kalp yetmezliği hastaneye yatışı (ilk birincil sonuç) ferrik karboksimaltoz grubunda 141'inde, plasebo grubunda ise 166'sında meydana geldi (tehlike oranı(*Hazard Ratio*)= 0,79 [95% CI, 0,63-0,99]; $P = 0,04$). İkinci birincil sonuç (toplam kalp yetmezliği hastaneye yatışları) ferrik karboksimaltoz grubunda 264 kez, plasebo grubunda ise 320 kez meydana geldi (oran oranı (*Rate ratio*)= 0,80 [95% CI, 0,60-1,06]; $P = 0,12$). Üçüncü birincil sonuç (transferrin satürasyonu <%20 olan hastalarda kardiyovasküler ölüm veya ilk kalp yetmezliği hastaneye yatışı), ferrik karboksimaltoz grubundaki 103 hastada, plasebo grubundaki 128 hastada meydana geldi (tehlike oranı (*Hazard ratio*)= 0,79 [95% CI, 0,61-1,02], $P = 0,07$). Ferrik karboksimaltoz grubundaki benzer sayıda hastada (269; %48,2) plasebo grubundakine (273; %49,9) göre en az 1 ciddi yan etki görüldü ($P = 0,61$).

Sonuçlar ve Önem Kalp yetmezliği ve demir eksikliği olan hastalarda ferrik karboksimaltoz, genel kohortta veya transferrin satürasyonu %20'den az olan hastalarda; ilk kalp yetmezliği hastaneye yatışına kadar geçen süreyi veya kardiyovasküler ölümü önemli ölçüde azaltmamış veya kalp yetmezliği hastaneye yatışlarının toplam sayısını plaseboya göre azaltmamıştır.

Nature medicine <https://doi.org/10.103>

Systematic review and meta-analysis of intravenous iron therapy for patients with heart failure and iron deficiency

Stefan D. Anker1*, Mahir Karakas2*, Robert J. Mentz3, Piotr Ponikowski4, Javed Butler5-6, 23 Muhammad Shahzeb Khan6-7, Khawaja M Talha8, Paul R. Kalra9, Adrian F. Hernandez3, 24 Hillary Mulder3, Frank W. Rockhold3, Marius Placzek10, Christian Röver10, John G.F. Cleland11**, 25 Tim Friede10,12

Kalp yetmezliği ve demir eksikliği olan hastalarda intravenöz demir tedavisinin sistematik incelemesi ve Meta-analizi

Özet

Kalp yetmezliği (KY) ve demir eksikliği olan hastada intravenöz (IV) demir uygulamasının sonuçlar üzerindeki etkisi konusunda belirsizlik devam etmektedir.

- Burada, 7.175 hastayı içeren altı denemeden (FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF, IRONMAN, HEART-FID ve FAIR-HF2) elde edilen IV demirin etkinliği ve güvenliği özetleniyor. Önceki analizlerle karşılaştırıldığında, bu meta-analiz FAIR-HF2'den yeni veriler ekliyor, uyumlu ve sağlam bir Bayes yaklaşımı kullanıyor ve 5 denemeden bireysel katılımcı verilerini içeriyor.
- IV demir tedavisine atanan hastalar, plaseboya atanan hastalarla karşılaştırıldığında, tekrarlayan KY hastaneye yatışları ve 12 ayda kardiyovasküler mortalite bileşik sonlanım noktası (RR 0,72 [95% CI 0,55-0,89]) ve takip süresinin tamamı boyunca (RR 0,81 [95% CI 0,63-0,97]) daha düşük oranlara sahipti.
- Primer son noktanın her bir bileşenine, hem 12 ayda hem de takibin tamamı boyunca IV demirin faydalı etkisine katkıda bulundu: tekrarlayan KY hastaneye yatışları (sırasıyla RR 0,69 [95% CI 0,48-0,88] ve RR 0,78 [95% CI 0,55-0,98]) ve kardiyovasküler mortalite (sırasıyla HR 0,80 [95% CI 0,61-1,03] ve HR 0,87 [95% CI 0,73-1,04]).
- 12 ayda ve takip süresinin tamamında her nedene bağlı ölüm oranı (HR: 0,82 [95% CI 0,65-1,03]) ve 0,92 [95% CI 0,80-1,07], sırasıyla) IV demir tedavisinin genel güvenliğini gösterdi.
- Tedavi etkileri, **IV demir dozlarının en yüksek olduğu** randomizasyondan sonraki ilk yılda en yüksekti. Bu bulgular, KY'li hastalarda demir eksikliğinin tedavi edilmesinin kardiyovasküler olayları önemli ölçüde azalttığını ve IV demirin optimal dozajının daha fazla araştırılmasını önermektedir