

# Behandling av järnbrist minskar symtom vid kronisk hjärtsvikt

Vi vet nu väsentligt mer än för några år sedan om hur järnbrist – med eller utan anemi – vid kronisk hjärtsvikt ska behandlas. Intravenöst järn tycks både minska symtom och förbättra funktionsförmåga.

**KARL SWEDBERG**, seniorprofessor, Sahlgrenska akademien; överläkare, VO Medicin, geriatrisk och akutmottagning Östra, Sahlgrenska universitetssjuk-

huset, Göteborg; professor, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London  
karl.swedberg@gu.se

Kronisk hjärtsvikt är vanligt och farligt men behandlingsbart. Komorbiditet är vanligt vid detta syndrom, särskilt KOL, diabetes, njursjukdom och anemi [1]. Riskerna med kronisk hjärtsvikt ökar med förekomst av komorbiditet, inte minst när anemi föreligger. Anemi är vanligt vid kronisk hjärtsvikt, och prevalensen varierar kraftigt beroende på graden av hjärtsvikt men också på andra samtidiga komorbiditeter. Studier anger prevalenser av anemi på mellan 10 och 60 procent beroende på övriga faktorer, och det är uppenbart att anemi vid kronisk hjärtsvikt är mycket beroende av andra tillstånd [2].

Ett viktigt tillstånd för uppkomsten av anemi är graden av njursjukdom eftersom njurfunktionen har betydelse för produktion av erythropoetin. Nedsatt sekretion av erythropoetin och/eller hyporespons i benmärgen får förstås betydelse för erythropoesen [2]. Vid kronisk hjärtsvikt talar man därför om en kardiorrenal axel eftersom hjärta och njurar kommunicerar via flera signalsystem. I sammanhanget är det också viktigt att påpeka att kronisk hjärtsvikt också har en komponent av kronisk systeminflammation. Detta återspeglas av förhöjda blodkoncentrationer av bland annat TNF-alfa och interleukin-1 [2]. Dessa förhållanden inverkar på diagnostiken vid järnbrist och kronisk hjärtsvikt, och diskuteras utförligare av Jens F Dahlerup och medarbetare i detta tema. Vidare är järnmetabolismen förknippad med myokardfunktionen [3], och det har varit känt länge att järnbrist är förenad med myokardhypertrofi hos rätta, vilken influeras av sympatikusaktivering [4, 5].

Järnbrist med eller utan anemi vid kronisk hjärtsvikt har nyligen studerats i olika screeningundersökningar. I RED-HF-studien, där man studerade effekterna av darbepoetin-alfa på icke-järnbristanemi vid kronisk hjärtsvikt, exkluderas 19 procent av de screenade patienterna på grund av järnbrist [6]. I en annan studie fann man att förekomsten av järnbrist var starkt relaterad till graden av kronisk hjärtsvikt bedömd efter NYHA (New York Heart Association)-klass [7]. En genomgång av ett internationellt register visade att anemi förekom bland 28 procent av patienterna med kronisk hjärtsvikt. Järnbrist förelåg hos 50 procent av patienterna [8]. Av patienter med anemi förelåg järnbrist hos 65 procent, medan 45 procent av patienterna utan anemi hade järnbrist. Således är järnbrist vanligt hos patienter med kronisk hjärtsvikt även utan anemi. Förklaringen till denna funktionella järnbrist kan vara gastrointestinala blödningar samt bristande järn-

upptag, delvis på grund av att kronisk inflammation ger en begränsning av återanvändning av järn genom retikuloendoteliala systemet [5, 9].

Huruvida dessa förhållanden även gäller vid kronisk hjärtsvikt med bevarad systolisk funktion (HFPEF) är oklart. Eftersom järnbristen i sig är betydelsefull för symtom och funktion så är det rimligt att tro att den har betydelse även vid HFPEF, men man får här stödja sig på de rekommendationer som Jens F Dahlerup och medarbetare ger i detta tema.

## Behandling

Vid kronisk hjärtsvikt finns således flera mekanismer bakom inte bara anemi utan även järnbrist med eller utan samtidig anemi. Kunskapen kring behandling av anemi respektive järnbrist vid kronisk hjärtsvikt har på senare år utvecklats påtagligt genom flera viktiga studier. Eftersom en mekanism bakom anemi vid kronisk hjärtsvikt är nedsatt produktion av erythropoetin har det förefallit naturligt att behandla med stimulering av erythropoesen i benmärgen genom tillförsel av erythropoetin, i analogi med vad som görs vid behandling av anemi vid njursjukdom.

Vi kunde nyligen rapportera resultat från en stor studie med darbepoetin-alfa vid måttlig till svår systolisk kronisk hjärtsvikt [6]. I denna studie inkluderades 2278 patienter med systolisk kronisk hjärtsvikt och Hb 90–120 g/l. Järnbrist var ett exklusionskriterium före randomisering. Behandling med darbepoetin alfa eller placebo under en mediantid av 28 månader gav en skillnad i Hb mellan grupperna på 15 g/l. Effekten av denna anemibehandling på primärt utfallsmått (kardiovaskulär död eller sjukhusvård på grund av försämrad kronisk hjärtsvikt) visade ingen skillnad ( $P=0,87$ ). Det rapporterades signifikant fler tromboemboliska händelser (13,5 procent) i gruppen som erhållit darbepoetin-alfa än i placebo-gruppen (10 procent). Lika många patienter i bägge grupperna (ca 80 procent) behandlades med järnpreparat då de utvecklade järnbrist. Mer än 90 procent av behandlingarna gavs med oralt järn. Konklusionen av denna studie blev följaktligen att anemi utan järnbrist vid systolisk kronisk hjärtsvikt inte ska behandlas med darbepoetin-alfa och sannolikt inte med erythropoetinliknande preparat.

Järnbrist är vanligt vid kronisk hjärtsvikt, men denna komorbiditet är inte särskilt uppmärksammas som en riskfaktor som man ska rikta behandling mot. I våra nationella riktlinjer nämns anemi bara som en riskmarkör, inte mer. I de europeiska riktlinjerna omnämns anemi som komorbiditet.

## SAMMANFATTAT

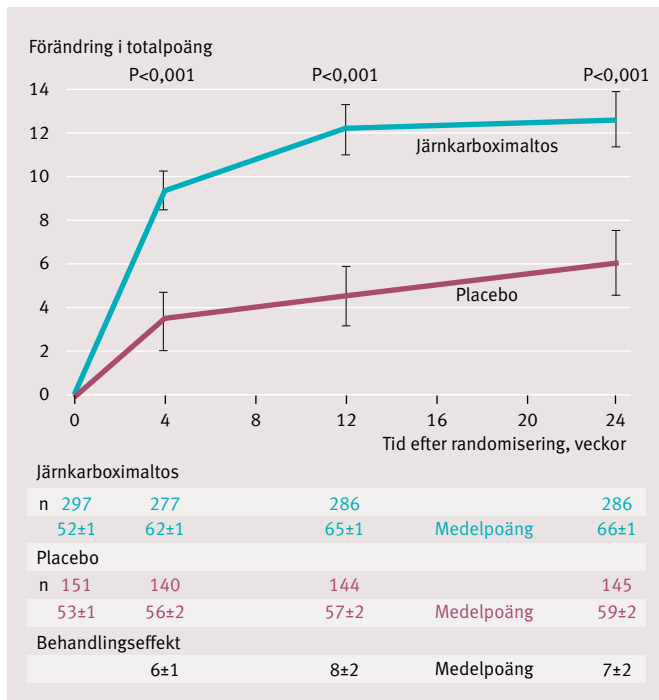
**Anemi vid kronisk hjärtsvikt** ökar sjuklighet och dödlighet. Behandling med stimulering av erythropoetin minskar inte denna risk.

**Järnbrist med eller utan** anemi vid kronisk hjärtsvikt är vanligt.

**Behandling av järnbrist** vid kronisk hjärtsvikt minskar symtom, förbättrar hälsorelaterad livskvalitet och ökar fysisk prestationsförmåga mätt med gångtest.

**Effekterna är oberoende** av hemoglobinkoncentration, det vill säga oavsett om anemi föreligger eller inte.

**Vid utredning av** kronisk hjärtsvikt behöver förekomst av järnbrist kartläggas. Förbättring vid behandling med intravenöst järn vid järnbrist finns dokumenterad. Det är oklart om oralt järn ger effekt vid kronisk hjärtsvikt.



**Figur 1.** Förändring av hälsorelaterad livskvalitet enligt Kansas City cardiomyopathy questionnaire (KCCQ), presenterad som totalpoäng mellan 0 och 100, med högre värden vid bättre livskvalitet. Från [11].

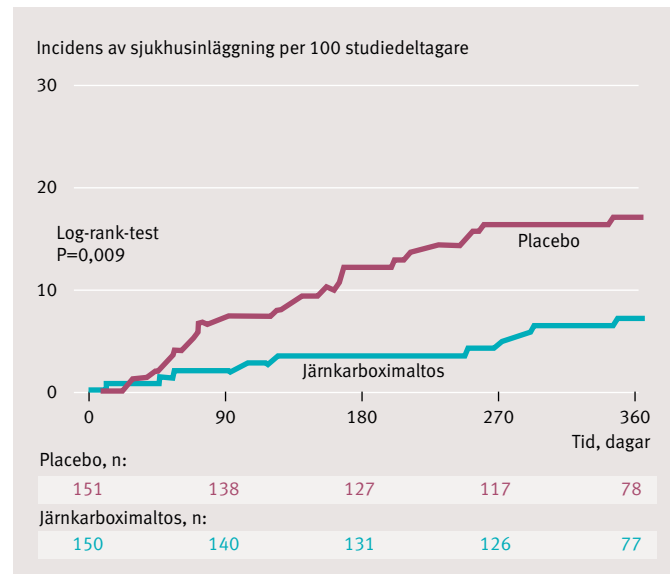
Men ingen rekommendation kring behandling i någon riktning ges [1]. Det finns emellertid underlag för att närmare diskutera ny kunskap inom området järnbrist vid kronisk hjärtsvikt.

I FAIR-HF-studien ingick 459 patienter med kronisk hjärtsvikt samt järnbrist med eller utan anemi (ferritinkoncentration <100 µg/l eller 100–299 µg/l om transferrinmättnaden var <20 procent) [10]. Efter randomisering till två grupper i förhållandet 2:1 gavs intravenöst järnkarboximaltos (Ferinject), 200 mg per vecka tills järnbristen hävts och sedan var fjärde vecka under 24 veckor, respektive placebo. Primärt utfallsmått var självskattad förbättring enligt en sjugradig Likertskala. Sekundära utfallsmått var 6 minuters gångtest samt hälsorelaterad livskvalitet mätt med EQ-5D respektive Kansas City cardiomyopathy questionnaire (KCCQ), bägge vedertagna och validerade instrument.

Resultaten visade en signifikant förbättring i järnkarboximaltosgruppen, där 50 procent angav sig vara mycket eller moderat förbättrade mot 28 procent i placebogruppen (P < 0,001). Förbättringar enligt KCCQ, EQ-5D och gångtest var också tydliga i järnkarboximaltosgruppen (P < 0,001 för alla mått jämfört med placebo), Figur 1. Vad gäller antal utfallshändelser i form av död eller inläggning på sjukhus var det ingen skillnad mellan grupperna. Viktigt att notera är att huvudfynden var oberoende av Hb-koncentrationer, det vill säga förekomst av anemi eller inte. Rapporterade biverkningar var också lika i bägge grupperna.

En kommentar till denna studie är att patienter med kronisk hjärtsvikt har många symtom och stort lidande, och att se så stora förbättringar i hälsorelaterad livskvalitet av en intervention är mycket ovanligt. Dessutom var förbättringen relaterad till järnbristen och inte till anemin.

I en uppföljande studie som nyligen publicerats har samma forskargrupp genomfört en ny liknande studie, CONFIRM-HF [11]. 304 patienter med kronisk hjärtsvikt, järnbrist (samma kriterier som i FAIR-HF), Hb-koncentration <150g/l samt förhöjda blodkoncentrationer av NT-proBNP



**Figur 2.** Tid till inläggning på sjukhus på grund av försämrad hjärtsvikt i CONFIRM-HF-studien, beräknad med Kaplan–Meier-metoden. Från [12].

randomiserades i förhållandet 1:1 till behandling med järnkarboximaltos respektive placebo. Uppföljningstiden var här längre, 52 veckor mot 24 i FAIR-HF. Behandlingen var densamma. Primärt utfallsmått var nu i stället 6 minuters gångtest. Resultaten konfirmerade och utvidgade dem från FAIR-HF. Gångtesten visade en skillnad på 33 meter mellan grupperna vid 24 veckor (P = 0,002). Både förbättring av NYHA-klass och den självskattade patientupplevda förbättringen var signifikant efter 36 och 52 veckor (P < 0,001) i järnkarboximaltosgruppen jämfört med placebogruppen. Förbättringen enligt KCCQ var signifikant efter 12, 36 och 52 veckor (P < 0,05), men inte lika uttalad som i FAIR-HF. Förbättringen enligt EQ-5D var också genomgående men inte lika stor som i FAIR-HF. Vad som däremot framkom nu var en minskning av antalet inläggningar på sjukhus på grund av försämrad hjärtsvikt i järnkarboximaltosgruppen (19,4 procent mot 7,6 procent; P = 0,002). I en post hoc-analys av den sammansatta utfallshändelsen totaldödlighet eller sjukhusvård på grund av försämrad hjärtsvikt förelåg en relativ riskreduktion på 47 procent (från 25,6 till 13,7 händelser/100 patientår; P = 0,03) i järnkarboximaltosgruppen, Figur 2. Återigen var det ingen skillnad i effekt beroende på om anemi förelåg eller inte. Sammanfattningsvis bekräftade resultaten i CONFIRM-HF-studien fynden i FAIR-HF-studien, även om förbättringarna i hälsorelaterad livskvalitet inte var lika uttalade. Mekanismer bakom förbättringarna är oklara och man kan bara spekulera kring dem. Tydligt är dock att järnbrist har betydelse bortom effekterna på själva hemoglobinet. Hur mycket som är kopplat till effekter på myoglobin är oklart men det förefaller sannolikt att det bidrar till resultaten i studierna.

### Implikationer

Vilka är de kliniska implikationerna av järnbrist vid kronisk hjärtsvikt? Först och främst att utredning av kronisk hjärtsvikt kräver att man bedömer inte bara om anemi föreligger utan även om patienten också har järnbrist. Det är viktigt eftersom järnbrist som orsak tycks vara behandlingsbar med riktad åtgärd. Dessutom tycks det vara så att järnbrist även bortom anemi är betydelsefull att behandla då det finns en väsentlig symtomatisk effekt av en sådan åtgärd. Resultaten vad gäller utfallshändelser i CONFIRM-HF-studien är inte lika definitiva eftersom studien inte var planerad för att undersö-

ka dessa effekter, men de stödjer att behandling av järnbrist kan vara indicerad. Dessa fynd skulle behöva konfirmeras i en ny större studie.

Kan motsvarande resultat uppnås genom att i stället ge oralt järn? Detta kan förstås inte besvaras utifrån de två studierna som diskuterats ovan utan man får spekulera utifrån andra observationer. Studier på råttor med hjärtsvikt och järnbrist tyder på nedsatt absorption av järn från tarmen. Hepcidin är en peptid som produceras i levern och är centralt inblandad i regleringen av järnupptag och utveckling av järnbrist och anemi vid kroniska inflammatoriska sjukdomar [12]. Emellertid kunde man hos patienter med kronisk hjärtsvikt inte se något samband mellan blodkoncentrationer av hepcidin, grad av hjärtsvikt och järnbrist [12]. Detta tyder på andra och mer komplicerade regleringar av järnbrist vid kronisk hjärtsvikt. Behandling av järnbrist vid kronisk hjärtsvikt innebär dock att man behöver tillföra stora doser oralt järn under lång tid för att nå en absorption av i storleksordningen 1000 mg järn. Huruvida detta är ett alternativ har inte undersökts i någon större studie, men en sådan är planerad. Under tiden får man som kliniker ta ställning till bästa möjliga behandling av symtomen orsakade av järnbrist vid kronisk hjärtsvikt. Under alla omständigheter vet vi nu väsentligt mer än för några år sedan om hur patienter med järnbrist, med eller utan anemi, vid kronisk hjärtsvikt ska behandlas. Riktlinjer för behandling av dessa patienter behöver därför uppdateras med rekommendationer kring behandling av järnbrist för att förbättra symtom och funktionsförmåga.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har fått konsultarvoden som rådgivare till Vifor Pharma och Amgen.*

#### REFERENSER

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803-69.
- Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006;113:2454-61.
- Merle U, Fein E, Gehrke SG, et al. The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation. *Endocrinology.* 2007;148:2663-8.
- Turner LR, Premo DA, Gibbs BJ, et al. Adaptations to iron deficiency: cardiac functional responsiveness to norepinephrine, arterial remodeling, and the effect of beta-blockade on cardiac hypertrophy. *BMC Physiol.* 2002;2:1.
- Jankowska EA, Ponikowski P. Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency. *Heart Fail Clin.* 2010;6:295-304.
- Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368:1210-9.
- Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1241-51.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165:575-82.e3.
- Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2485-9.
- Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436-48.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* Epub 31 aug 2014. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385.
- Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34:827-34.

#### SUMMARY

Anemia as a comorbidity in chronic heart failure (CHF) is common and increases the risk for morbidity and mortality. Treatment of anemia without iron deficiency with erythropoietin stimulation has no effect. Iron deficiency is common in CHF and should be investigated. Treatment of iron deficiency in CHF improves symptoms and functional capacity. The effects are independent of hemoglobin, i.e. the presence of anemia or not. Treatment recommendations need to be updated based on these studies.