

Bedömning och behandling av järnbrist hos hjärtsviktpatienter

FÖRSLAG TILL ALGORITM FÖR ENKLARE HANDLÄGGNING

Stefan Lindgren, professor, överläkare, sektionen för gastroenterologi, Skånes universitetssjukhus Malmö
 ● stefan.lindgren@med.lu.se

Henrik Hjortswang, docent, överläkare, mag-tarmmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Björn Moum, professor, överläkare, gastroenterologisk avdelning, Oslo universitetssykehus, Norge

Peter Vasko, överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Lars H Lund, docent, överläkare, Tema Hjärta och kärl, Karolinska universitetssjukhuset Solna

Trots att flera studier dokumenterat god effekt av behandling med intravenöst järn av järnbrist vid akut och kronisk hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion (EF) (motsvarande »systolisk« hjärtsvikt) går implementeringen av denna kunskap långsamt [1]. Vi har därför utvecklat en enkel behandlingsalgoritm baserad på publicerade data för att förenkla handläggningen i klinisk praktik (Figur 1).

Prevalens, orsaker och mekanismer

Järn, bundet till hem i hemoglobin och myoglobin, är essentiellt för syrgastransport i erytrocyterna samt upplagring av syre och energiproduktion i vävnader, inte minst i muskler [2].

Järnbrist är en viktig orsak till anemi och leder till nedsatt funktion i både myokard och skelettmuskulatur [3].

Vid hjärtsvikt är järnbrist, oberoende av samtidig förekomst av anemi, relaterad till nedsatt livskvalitet, försämrad fysisk prestationsförmåga samt ökad kardiovaskulär och total mortalitet [4]. Vid kronisk hjärtsvikt kan upp till hälften av patienterna ha järnbrist, med eller utan samtidig anemi [5,6]. Förekomsten av järnbrist ökar med stigande NYHA-klass, och den orsakas såväl av absolut järnbrist med tömda depåer som av inflammationsrelaterad järnbrist med låg tillgänglighet till det järn som finns i depåerna (funktionell järnbrist). Absolut järnbrist kan orsakas av ökade förluster genom blödning, lågt intag, nedsatt upptag från tunntarmen eller effekter av trombocyt-hämning och antikoagulantia. Vid systemisk inflammation, vilket är vanligt hos patienter med hjärtsvikt, ökar hepcidinproduktionen i levern, vilket blockerar upptaget av järn från tarmen och frisättningen från depåerna.

Njursvikt är en annan viktig orsak till anemi hos hjärtsviktpatienter, orsakad av en kombination av järnbrist, inflammation och erythropoetinbrist. Den föranleder dock inte samma överväganden om vidare utredning av bakomliggande orsaker och diskuteras därför inte vidare här.

Diagnostik

Serumferritin <30 µg/l tillsammans med transferrinmättnad <16 procent indikerar alltid absolut järnbrist. Vid samtidig inflammation återspeglar ferritinnivåerna i plasma icke-mobiliserbara järndepåer, och ferritin är dessutom en akutfasreaktant, vilket försvårar bedömningen. I kliniska studier av hjärtsviktpatienter har järnbrist ansetts föreligga vid ferritin <100 µg/l, eller vid ferritin <300 µg/l om transferrinmättnaden samtidigt är <20 procent. I svårtolkade situatio-

ner kan analys av löslig transferrinreceptor i serum underlätta, eftersom förhöjda nivåer alltid återspeglar absolut järnbrist, oavsett samtidig inflammation. Europeiska riktlinjer för hjärtsvikt rekommenderar värdering av järnstatus hos alla patienter med hjärtsvikt och behandling med järnkarboximaltos vid järnbrist hos patienter med EF <50 procent. [4]. Men det finns fortfarande osäkerhet i bedömningen av underliggande orsaker utöver hjärtsvikten och bristande rekommendationer avseende den praktiskt kliniska handläggningen. Gastrointestinal cancer tycks vara vanlig vid hjärtsvikt med järnbrist [7], utan säker skillnad mellan patienter med eller utan anemi, definierat som Hb <120 g/l.

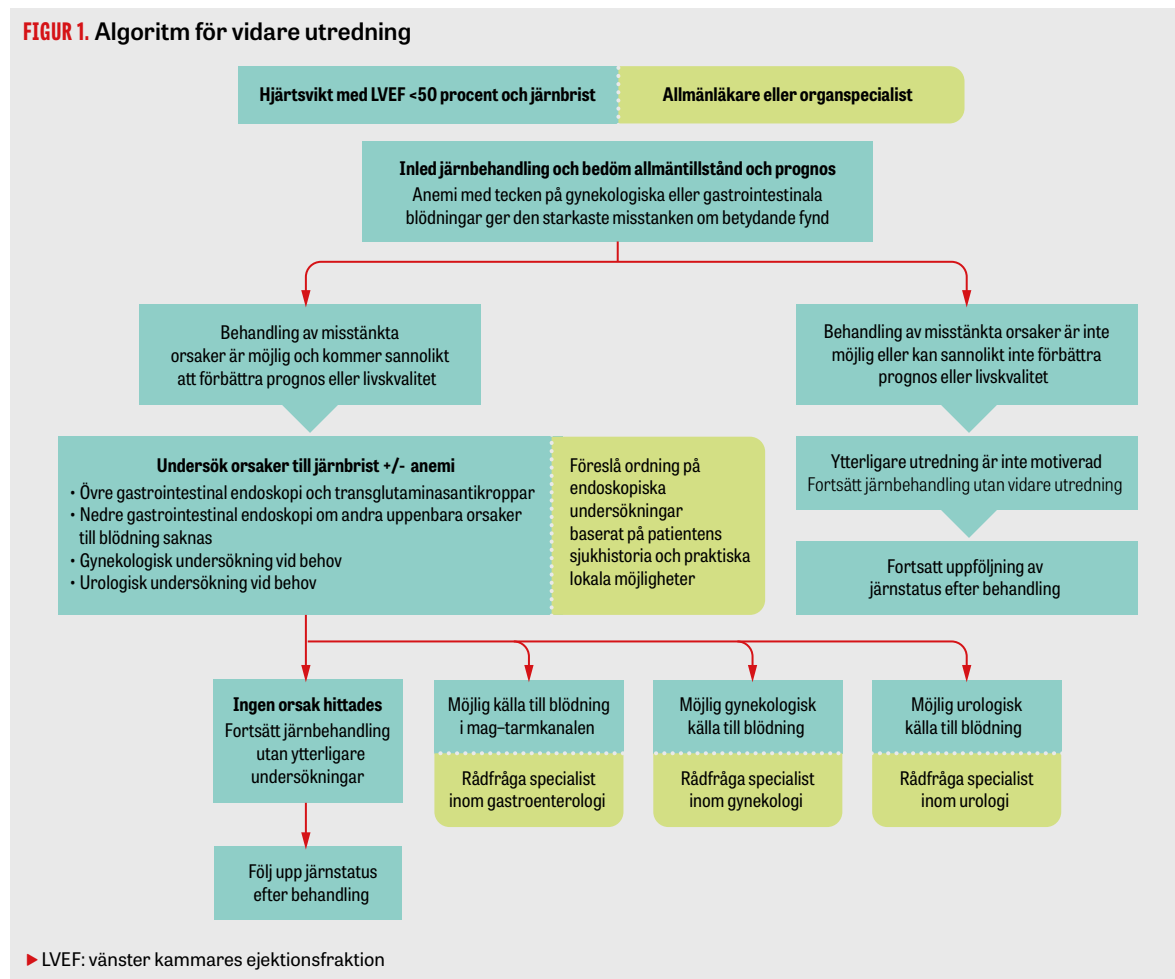
Behandling

Peroral järnbehandling har visat sig sakna effekt avseende studerade variabler vid kronisk hjärtsvikt. Orsaken är en kombination av gastrointestinal intolerans, reducerat upptag på grund av ödem i tunntarmen och systemisk inflammation med hepcidinblockering av järnupptag från tarmen. Flera studier har däremot visat positiva effekter av intravenöst järn på symtom, livskvalitet och funktionsparame-

HUVUDBUDSKAP

- Hos patienter med akut och kronisk hjärtsvikt utgör järnbrist med eller utan samtidig anemi en vanlig komorbiditet kopplad till sämre funktionsklass och prognos.
- Vid hjärtsvikt definieras järnbrist som ferritin <100 µg/l eller som ferritin 100–299 µg/l om transferrinmättnaden samtidigt är <20 procent.
- Svenska och internationella riktlinjer rekommenderar utredning (blodstatus, ferritin och transferrinmättnad) och behandling av järnbrist hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt och reducerad ejektionsfraktion (<50 procent).
- Genomförda studier dokumenterar positiva effekter av intravenös behandling med järnkarboximaltos (Ferinject) på symtom, livskvalitet, funktionella variabler och risk för sjukhusvård för hjärtsvikt. Pågående studier undersöker effekterna avseende mortalitet och effekterna vid hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion (>50 procent) samt effekterna av järnderisomaltos (Monofer).
- Ansvarig läkare ska ta ställning till utredning av bakomliggande orsak till järnbristen mot bakgrund av patientens allmäntillstånd och hjärtstatus.

FIGUR 1. Algoritm för vidare utredning



trar hos patienter med kronisk hjärtsvikt och reducerad ejektionsfraktion [8]. FAIR-HF inkluderade 459 patienter med hjärtsvikt i NYHA-klass II-III med EF <40-45 procent och järnbrist, med eller utan samtidig anemi [9]. Patienterna randomiserades till placebo alternativt 200 mg järnkarboximaltos intravenöst en gång per vecka tills järnförråden var normaliserade och därefter 200 mg intravenöst var fjärde vecka. Vid uppföljningen efter 24 veckor fann man att intravenöst järn förbättrade livskvaliteten enligt den validerade Kansas City cardiomyopathy questionnaire, NYHA-klassificeringen och 6 minuters gångtest. Resultaten var varken beroende av EF eller Hb-nivåer vid behandlingsstarten.

I CONFIRM-HF-studien randomiserades 304 patienter i NYHA II-III, EF <45 procent och järnbrist till behandling med 500-1000 mg järnkarboximaltos eller placebo under den första behandlingsveckan [8]. Om järnstatus inte normaliserades fick patienterna i den aktiva armen ytterligare intravenöst järn. De totala järndoserna uppgick till 500-3 500 mg. Behandling med intravenöst järn förbättrade 6 minuters gångtest signifikant efter 24 veckor. Den statistiska skillnaden mot placebogruppen kvarstod efter 52 veckor. Dessutom förbättrade järnbehandlingen fatigue, självupplevd hälsa och NYHA-klass samt reducerade antalet inläggningar på sjukhus på grund av hjärtsvikt. I AF-FIRM-AHF randomiserades 1 132 patienter hospitali-

serade med akut hjärtsvikt, EF <50 procent och järnbrist vid hemgång till järnkarboximaltos eller placebo [10]. Behandlingen resulterade i bättre funktion och livskvalitet samt lägre risk för återinläggning på sjukhus på grund av försämrad hjärtsvikt, fortfarande utan skillnader mellan patienter med initialt Hb över eller under 120 g/l.

Behandling med järnkarboximaltos bör därför övervägas för att förbättra symtom, funktionsnivå och livskvalitet samt minska risken för sjukhusvård för hjärtsvikt hos hjärtsviktpatienter med järnbrist och EF <45 procent, respektive patienter med EF <50 procent som nyligen sjukhusvårdats för hjärtsvikt [4]. Flera pågående studier förväntas kunna komplettera bilden avseende mortalitet, eventuell effekt vid bevarad EF (>50 procent) och hälsoekonomi.

Behandlingsrisker

Totalt sett är frekvensen av infusionsreaktioner med moderna intravenösa järnpreparat mycket låg, till och med lägre än för andra intravenösa läkemedelsbehandlingar. Frekvensen av överkänslighetsreaktioner är <1 procent, vilket nyligen konfirmerats i en stor metaanalys [11]. Anafylaktiska reaktioner är mycket sällsynta. Flertalet infusionsreaktioner betingas av interaktion mellan fritt järn och kärlendotel, frisättning av kväveoxid och icke-allergisk komplementaktivering och upphör när infusionen avbryts

[12]. Infusionen kan sedan återstartas efter cirka 15 minuter med en långsammare infusionstakt. Vid misstanke om anafylaktisk reaktion ska behandlingen givetvis inte återupptas.

Hypofosfatemi, som oftast är asymtomatisk, är en biverkan av intravenös järnbehandling som uppmärksammas de senaste åren. Risken är väsentligt större för järnkarboximaltos än för järnderisomaltos. Mekanismen är kartlagd i detalj [13], och hypofosfatemin betingas av en stegring av intakt fibroblasttillväxtfaktor 23, sannolikt medierad av kolhydratkomponenten i järnkarboximaltos. Stegringen åtföljs av förändringar i 1,25-dihydroxivitamin D, kalcium och parathormon, som kan vara långvariga, även efter normalisering av fibroblasttillväxtfaktor 23. Osteomalaci kan i sällsynta fall utvecklas som följd av långvarig hypofosfatemi efter upprepade infusioner, men i övrigt är de kliniska konsekvenserna ännu ej klarlagda.

Algoritm för vidare utredning av patienter

Baserat på tillgängliga data och rekommendationer från ESC föreslår vi att blodstatus, ferritin och transferrinmättnad analyseras regelbundet på alla patienter med hjärtsvikt och EF <50 procent [4]. Behandling med intravenöst järn ska inledas så snart järnbrist påvisats och fortsätta tills järnbristen hävts. Dessutom bör bakomliggande orsaker till järnbristen värderas i enlighet med Figur 1. Beslut att utreda järnbristen vidare ska fattas av ansvarig läkare i samråd med patienten och närstående och baseras på sannolikheten att andra faktorer än hjärtsvikten i sig ligger bakom järnbristen, patientens riskfaktorer och övriga symptom och patientens situation, allmäntillstånd och behandlingsmöjligheter. Utredning av eventuella kroniska blodförluster bör mot bakgrund av klinisk misstanke i första hand inriktas på mag-tarmkanalen [7], men också urinvägar och gynekologiska orsaker. Vidare bör transglutaminasantikroppar analyseras med tanke på eventuell bakomliggande celiaki.

Observera också att järnbehandling kan höja järndepåer och hemoglobin och maskera blodförluster och därmed dessa bakomliggande orsaker, även om Hb initialt var >120 g/l.

Behandlingseffekten ska följas upp, och sedan behandlingsmålet uppnåtts bör patientens blod- och järnstatus följas cirka varannan månad samt ny be-

handling med intravenöst järn ges om järnbrist utvecklas på nytt.

Om vidare utredning ej bedöms möjlig eller me-

»Behandling med intravenöst järn ska inledas så snart järnbrist påvisats och fortsätta tills järnbristen hävts.«

ningsfull bör patienten ändå få behandling för sin järnbrist, mot bakgrund av påvisade positiva effekter på livskvalitet och fysisk prestationsförmåga, minskat behov av sjukhusinläggningar samt möjligen även lägre mortalitet [10].

Behandling av järnbrist hos hjärtsviktpatienter med järnkarboximaltos är sannolikt dessutom kostnadseffektiv [14].

Slutsatser

Järnbrist är en vanlig komorbiditet hos patienter med hjärtsvikt. Behandling med intravenöst järn har visat sig kunna förbättra patienternas symptom, funktionsstatus och livskvalitet samt reducera behovet av sjukhusinläggningar för hjärtsvikt. De studier som hittills publicerats är baserade på järnkarboximaltos, men motsvarande studier med järnderisomaltos pågår. Vid konstaterad järnbrist och i samband med järnbehandling är det viktigt att andra orsaker till järnbrist än hjärtsvikten i sig beaktas, särskilt kroniska blodförluster via tarmen, inkluderande maligniteter. Den algoritm vi presenterar ger stöd för handläggning rörande behandling och ställningstagande till vidare utredning av hjärtsviktpatienter med järnbrist och kan sannolikt implementeras utan behov av ytterligare resurstillskott. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Samtliga författare har uppburit arvode för föreläsningar och webbseminarier på uppdrag av Vifor Pharma och Pharmacosmos. Företagen har ej utbetalt ersättning för eller påverkat utformningen av artikeln.

Citera som: *Läkartidningen. 2022;119:22014*

REFERENSER

1. Becher PM, Schrage B, Benson L, et al. Phenotyping heart failure patients for iron deficiency and use of intravenous iron therapy: data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(11):1844-54.
2. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, et al. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397(10270):233-48.
3. Camaschella C. Iron deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1832-43.
4. 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. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
5. Arni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(4):423-29.
6. Mordi IR, Tee A, Lang CC. Iron therapy in heart failure: ready for primetime? *Card Fail Rev.* 2018;4(1):28-34.
7. Martens P, Minten L, Dupont M, et al. Prevalence of underlying gastrointestinal malignancies in iron deficient heart failure. *ESC Heart Fail.* 2019;6(1):37-44.
8. 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.* 2015;36(11):657-68.
9. Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48.
10. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10266):1895-904.
11. Pollock RF, Biggar P. Indirect methods of comparison of the safety of ferric derisomaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(2):187-95.
12. Morales Mateluna CA, Scherer Hofmeier K, Bircher AJ. Approach to hypersensitivity reactions from intravenous iron preparations. *Allergy.* 2017;72(5):827-30.
13. Wolf M, Rubin J, Achebe M, et al. Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. *JAMA.* 2020;323(5):432-43.
14. McEwan P, Ponikowski P, Davis JA, et al. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency in heart failure: a multinational cost-effectiveness analysis utilizing AFFIRM-AHF. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(10):1687-97.

SUMMARY

Iron deficiency in patients with acute and chronic heart failure – a simple algorithm

Iron deficiency, defined as ferritin <100 µg/L or ferritin 100–299 µg/L if the transferrin saturation is <20 %, with or without anaemia is a common comorbidity in patients with acute and chronic heart failure.

International and Swedish guidelines recommend treatment of iron deficiency with intravenous iron in patients with symptomatic heart failure and ejection fraction <50 %. Controlled studies document positive effects from treatment with iron carboxymaltose on symptoms, quality of life, functional parameters and risk of hospitalisation. We present a simple algorithm based on published data to help the responsible physician to manage these patients in clinical practice.