



Carenza marziale nell'insufficienza cardiaca: l'importanza della diagnosi e del trattamento

Renzo ROZZINI

Dipartimento di Geriatria - Istituto Ospedaliero Poliambulanza-Brescia
SICGe-SIGG-AIP

Carenza marziale nell'insufficienza cardiaca: importanza della diagnosi e del trattamento

Introduzione: perché un geriatra deve occuparsene

- Prevalenza HF elevata nell'età avanzata
- Associata a mortalità
- Determina disabilità
- Interessa la Qol
- Condiziona l'uso dei servizi sanitari

Considerazioni cliniche

Quali pazienti vanno trattati

Quando e come trattare

Conclusioni

Carenza marziale nell'insufficienza cardiaca: importanza della diagnosi e del trattamento

Introduzione: perché un geriatra deve occuparsene

- Prevalenza HF elevata nell'età avanzata
- Associata a mortalità
- Determina disabilità
- Interessa la Qol
- Condiziona l'uso dei servizi sanitari

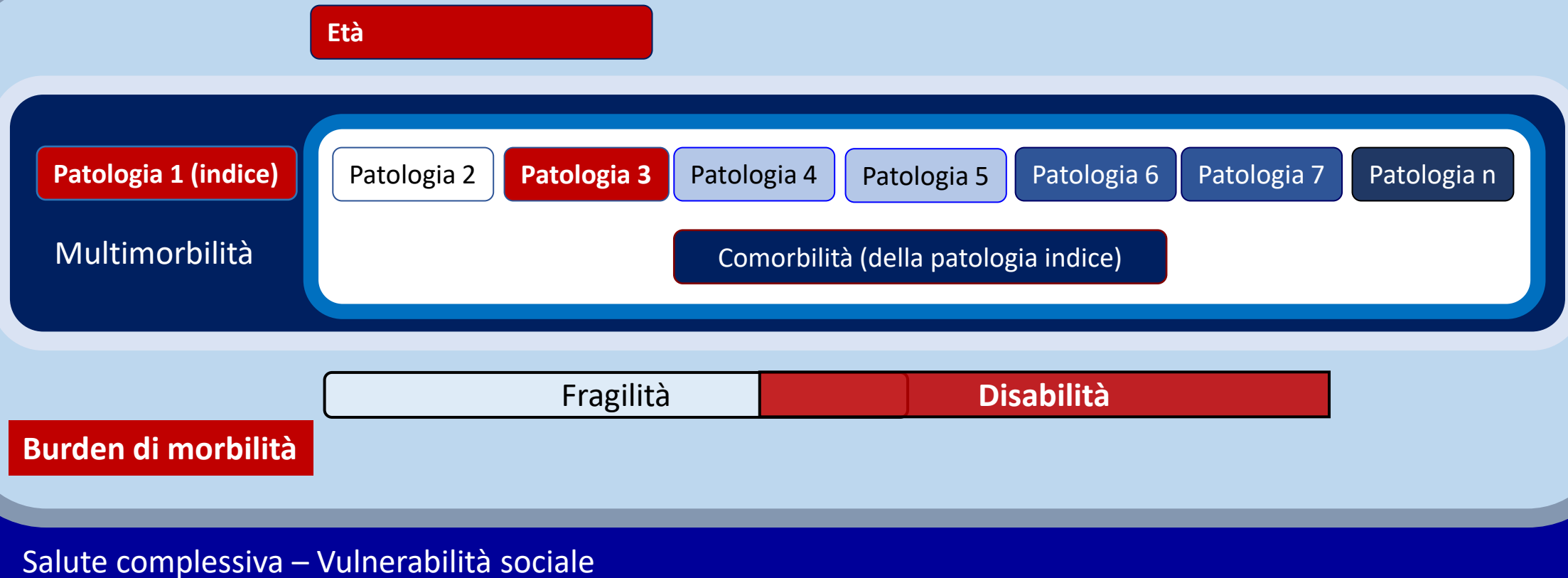
Considerazioni cliniche

Quali pazienti vanno trattati

Quando e come trattare

Conclusioni

Il canone geriatrico (della cronicità): diagramma concettuale



- **Comorbilità:** presenza di una più patologie aggiuntive rispetto a una patologia indice
- **Multimorbilità:** co-presenza di più patologie croniche che possono essere somatiche o psichiche, concordanti o co-occorrenti e non concordanti, più o meno gravi; possono avere un impatto prevalente sulla sopravvivenza oppure sulla disabilità, un'evoluzione breve o lunga, un impatto variabile sull'utilizzo dei servizi sanitari
- **Burden di morbidità:** impatto complessivo della multimorbilità che tiene in conto dell'età, della gravità delle singole malattie, della fragilità e/o della disabilità che ne consegue.
- **Salute complessiva** - fattori extraclinici peso delle diverse patologie, delle loro caratteristiche, di fragilità e disabilità, e dei fattori extra-clinici ad esse correlate

Carenza marziale nell'insufficienza cardiaca: importanza della diagnosi e del trattamento

Introduzione: perché un geriatra deve occuparsene

- Prevalenza HF elevata nell'età avanzata
- Associata a mortalità
- Determina disabilità
- Interessa la Qol
- Condiziona l'uso dei servizi sanitari

Considerazioni cliniche

Quali pazienti vanno trattati

Quando e come trattare

Conclusioni

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association

SUMMARY

Older individuals now constitute the predominant population of individuals with CVD; functional impairment is a predictable consequence, particularly because CVD compounds the functional deficits associated with aging. Therefore, optimally managing these patients requires an understanding of the importance and complexities of measuring and modifying functional capacity. The consequences of functional impairment in older adults with CVD include increased morbidity and mortality and reduced ability to perform ADLs, remain independent, and delay disability. Numerous studies have documented the importance of functional capacity as a predictor of outcomes across the spectrum of age, including the very old. Optimization of functional capacity and other measures of physical function and frailty will become even more critical as the population continues to age.

Primary Endpoints

- ❖ Functional Capacity
- ❖ Frailty
- ❖ Disability

Association Between Heart Failure and 6-Month Mortality in 995 Hospitalized Elderly Patients According to Increasing Frailty (Cox Regression Analysis)

Group	No./Events	Crude		Adjusted*	
		RR (95% CI)	<i>P</i> Value for Trend†	RR (95% CI)	<i>P</i> Value for Trend†
A (not disabled and not demented)					
No heart failure	430/13	1.0 (Reference)	.01	1.0 (Reference)	.005
Heart failure (NYHA III-IV)	60/9	4.1 (1.2-13.3)		4.1 (1.3-15.1)	
B (disabled or demented)					
No heart failure	266/26	1.0 (Reference)		1.0 (Reference)	
Heart failure (NYHA III-IV)	36/10	3.1 (1.3-7.4)		2.7 (1.1-6.7)	
C (disabled and demented)					
No heart failure	137/35	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)		
Heart failure (NYHA III-IV)	21/9	1.4 (0.3-5.9)	1.3 (0.3-5.6)		

Abbreviations: CI, confidence interval; NYHA, New York Heart Association; RR, relative risk.

*Confounders: low albumin level (<3.5 g/dL), low serum cholesterol (<160 mg/dL [<4.14 mmol/L]), low hemoglobin level (<12 g/dL), high Acute Physiology Score (>3), and Charlson Index (≥ 8) (heart failure not included).

†Test for the linear decrease of the RR between heart failure and mortality through groups of increasing frailty.

Frailty Is a Strong Modulator of Heart Failure–Associated Mortality

Rozzini et al., Arch Intern Med. 2003; 163:737-738.

Carenza marziale nell'HF: importanza della diagnosi e del trattamento

-La carenza di ferro è una comorbidità frequente nei pazienti con HF

-La correzione della carenza di ferro con Fe ev si associa a: miglioramento dei sintomi dello scompenso cardiaco, dello stato funzionale, della QoL e a riduzione delle ospedalizzazioni ripetute

-La carenza di ferro è sottodiagnosticata e sottotrattata

-La maggior parte dei pazienti con HF sono gestiti principalmente dai MMG che svolgono (possono svolgere) un ruolo cruciale nello screening, nella diagnosi e nel successivo trattamento della carenza di ferro



European Heart Journal (2021) 42, 3599–3726
doi:10.1093/eurheartj/ehab368

ESC GUIDELINES

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)

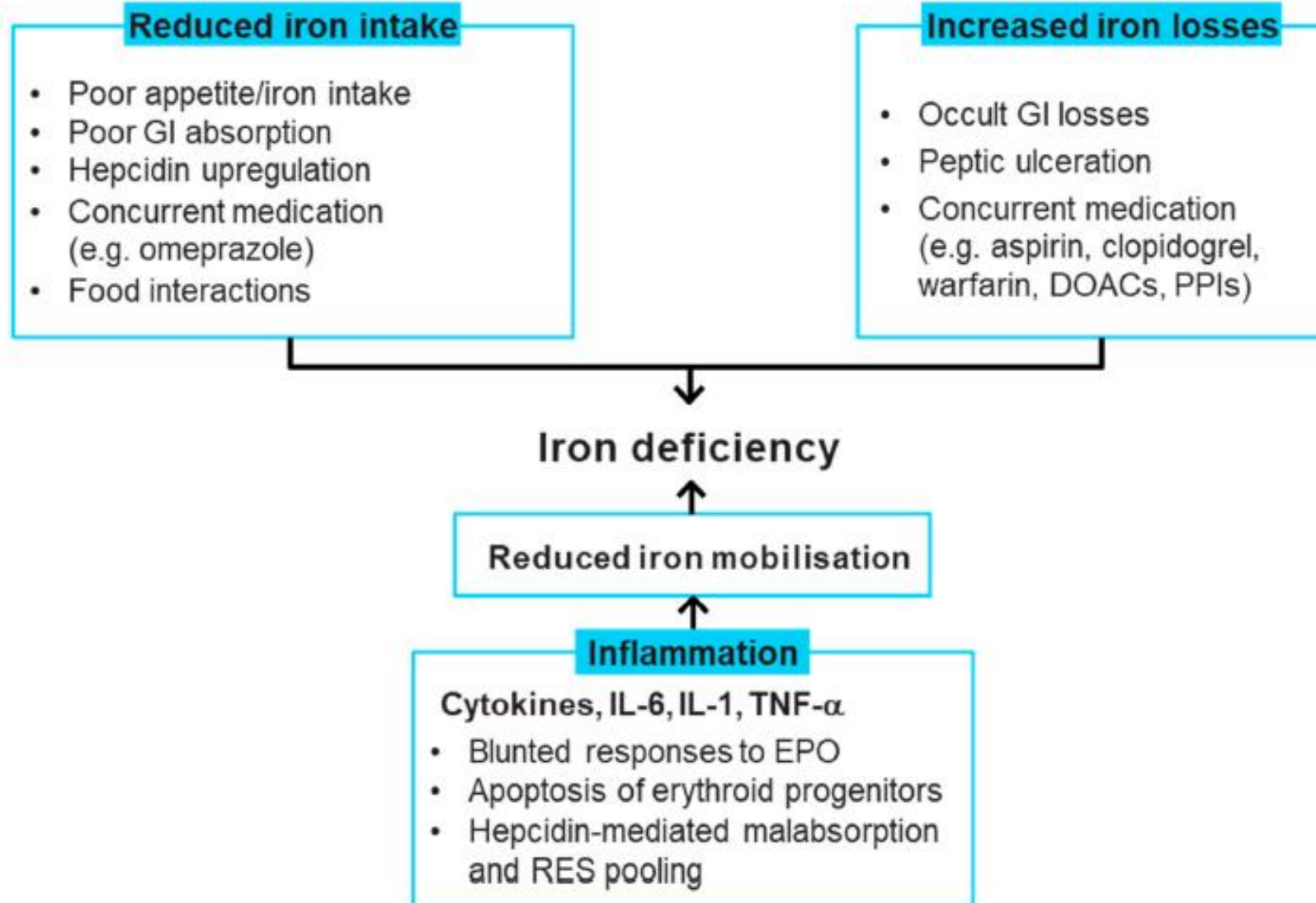
With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

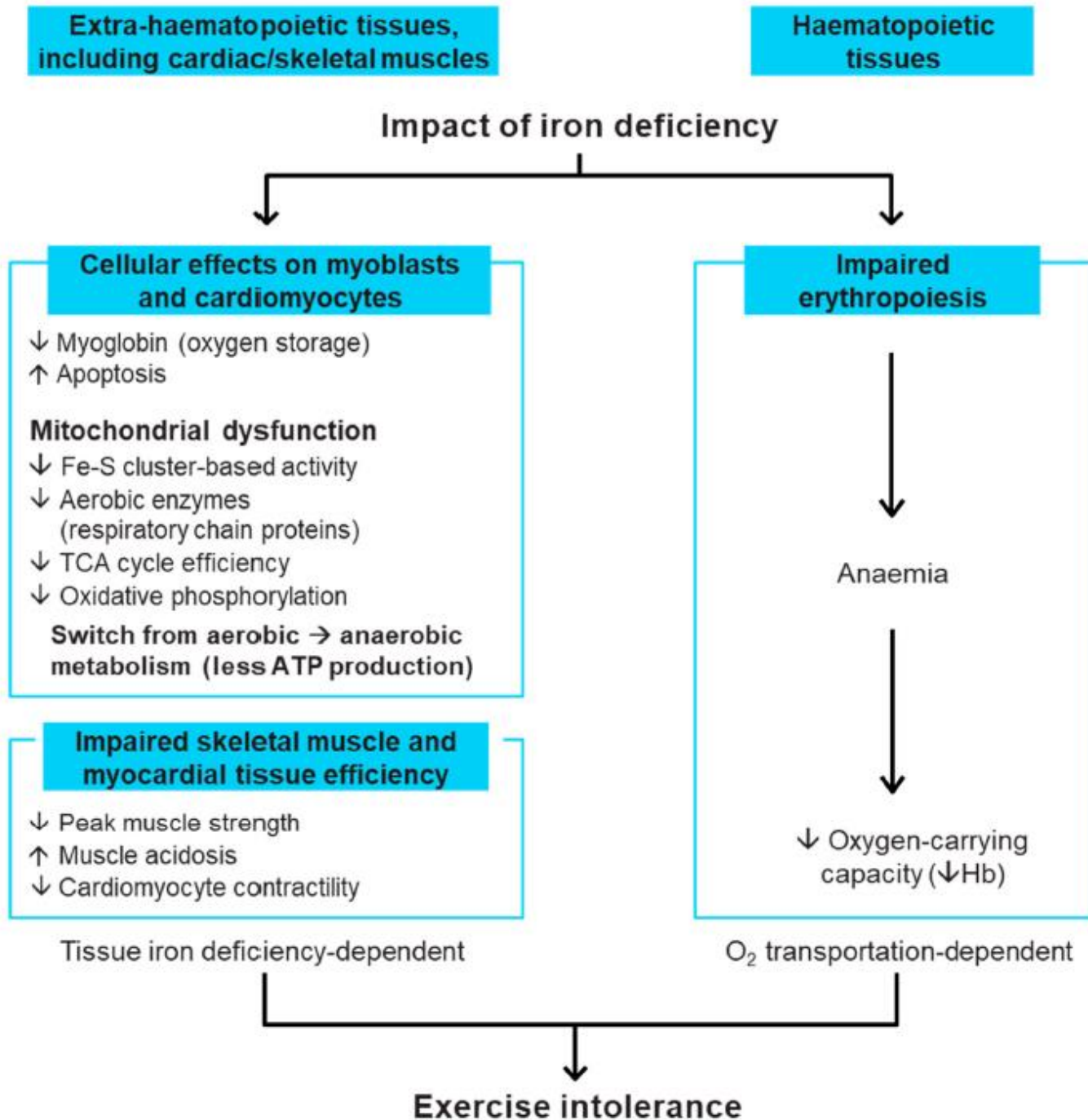
Authors/Task Force Members: Theresa A. McDonagh* (Chairperson) (United Kingdom), Marco Metra * (Chairperson) (Italy), Marianna Adamo (Task Force Coordinator) (Italy), Roy S. Gardner (Task Force Coordinator) (United Kingdom), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael Böhm (Germany), Haran Burri (Switzerland), Javed Butler (United States of America), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Ovidiu Chioncel (Romania), John G.F. Cleland (United Kingdom), Andrew J.S. Coats (United Kingdom), Maria G. Crespo-Leiro (Spain), Dimitrios Farmakis (Greece), Martine Gilard (France), Stephane Heymans

Perché è importante diagnosticare e trattare la carenza di ferro nei pazienti con HF ?

- Il 40-70% dei pazienti con HF ha carenza di ferro (indipendentemente dalla FE)
- La prevalenza aumenta (fino all'80%) nei pazienti con AHF
- La prevalenza della carenza di ferro aumenta in chi ha classe NYHA più elevata e quando è presente anemia

Cause della carenza di ferro nei pazienti con scompenso cardiaco





Nei pazienti con HF e carenza di ferro la dispnea da sforzo e l'affaticamento, la ridotta capacità di esercizio, il peggioramento della Qol correlata alla salute, l'aumento delle ospedalizzazioni per HF e la mortalità più elevata sono indipendenti dall'anemia.

Come diagnosticare la carenza di ferro nei pazienti con insufficienza cardiaca

Biomarcatori da utilizzare: ferritina e TSAT.

Nei pazienti con HF la carenza di ferro è diagnosticata quando la ferritina è <100 g/l o la TSAT è $<20\%$ quando la ferritina sierica è 100-300 g/l.

(Vengono utilizzate due diverse soglie poiché la ferritina sierica può essere aumentata in risposta all'infiammazione, come quella osservata nell'insufficienza cardiaca congestizia, è una proteina di fase acuta e può quindi sembrare rientrare nell'intervallo normale di 100-300 g/L. In questa situazione, per confermare la diagnosi di carenza di ferro viene utilizzato un valore TSAT $<20\%$).

-Ferritina e TSAT dovrebbero essere valutate contemporaneamente per garantire la diagnosi corretta di carenza di ferro (ESC HF, 2021).

-È importante verificare anche la presenza di anemia (Hb <12 g/dL nelle femmine e <13 g/dL nei maschi).

Carenza marziale nell'insufficienza cardiaca: importanza della diagnosi e del trattamento

Introduzione: perché un geriatra deve occuparsene

- Prevalenza HF elevata nell'età avanzata
- Associata a mortalità
- Determina disabilità
- Interessa la Qol
- Condiziona l'uso dei servizi sanitari

Considerazioni cliniche

Quali pazienti vanno trattati

Quando e come trattare

Conclusioni

Chi dovrebbe essere valutato per la carenza di ferro?

Raccomandazioni ESC HF (2021):

- Ogni paziente con HF deve periodicamente essere valutato per iposideremia (e anemia con emocromo), ferritina sierica e saturazione della transferrina (TSAT) (classe di raccomandazione I, livello di evidenza C)
- La determinazione dello stato del ferro (TSAT e ferritina) deve essere fatta prima della dimissione nei pazienti ricoverati con AHF
- La valutazione periodica della carenza di ferro e l'anemia deve essere fatta nei pazienti con HF come parte della valutazione clinica (ovvero, da uno a due volte all'anno a seconda della gravità della carenza di ferro e dello scompenso cardiaco)
- Lo stato del ferro dovrebbe essere controllato anche nei pazienti con sospetto HF, nei pazienti ambulatoriali con peggioramento dell'HF e dopo il ricovero per AHF

Carenza marziale nell'insufficienza cardiaca: importanza della diagnosi e del trattamento

Introduzione: perché un geriatra deve occuparsene

- Prevalenza HF elevata nell'età avanzata
- Associata a mortalità
- Determina disabilità
- Interessa la Qol
- Condiziona l'uso dei servizi sanitari

Considerazioni cliniche

Quali pazienti vanno trattati

Quando e come trattare

Conclusioni

Carenza di ferro nell'HF: importanza della diagnosi e del trattamento



Journal of
Clinical Medicine



Review

Practical Guidance for Diagnosing and Treating Iron Deficiency in Patients with Heart Failure: Why, Who and How?

Andrew Sindone ^{1,*} , Wolfram Doehner ^{2,3,4,5} , Nicolas Manito ^{6,7}, Theresa McDonagh ⁸, Alain Cohen-Solal ^{9,10}, Thibaud Damy ¹¹ , Julio Núñez ^{12,13} , Otmar Pfister ¹⁴ , Peter van der Meer ¹⁵ and Josep Comin-Colet ^{6,7,*} 

Raccomandazioni per correggere la carenza di ferro

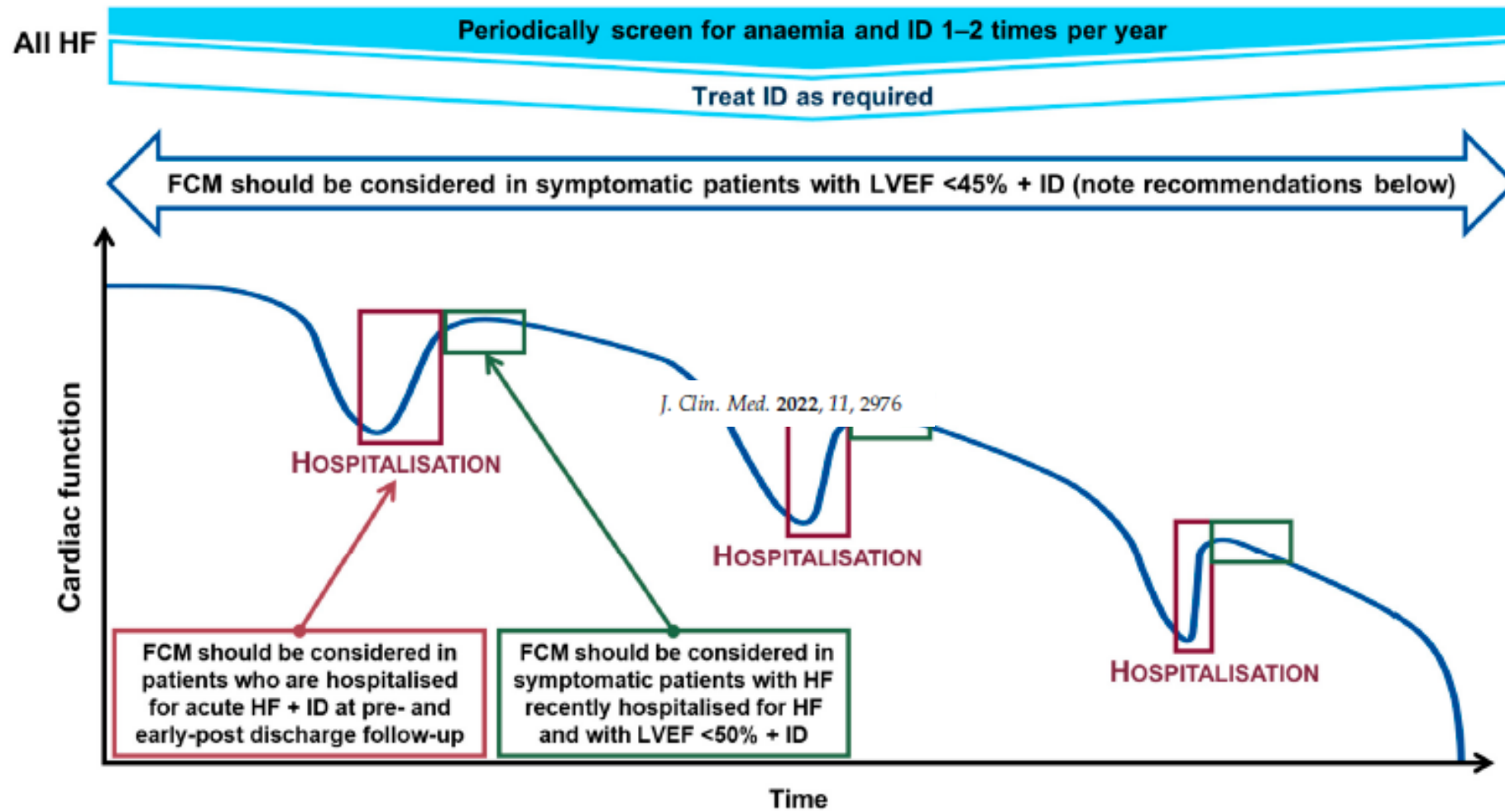
Le linee guida ESC HF del 2021 raccomandano di considerare l'FCM (carbossalatosio ferrico) IV per il trattamento della carenza di ferro in:

-Pazienti sintomatici con LVEF <45% (per alleviare i sintomi, migliorare la capacità di esercizio e la QoL) (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza A)

-Follow-up pre e post dimissione dei pazienti ricoverati per AHF (per migliorare i sintomi e ridurre la riospedalizzazione) (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B)

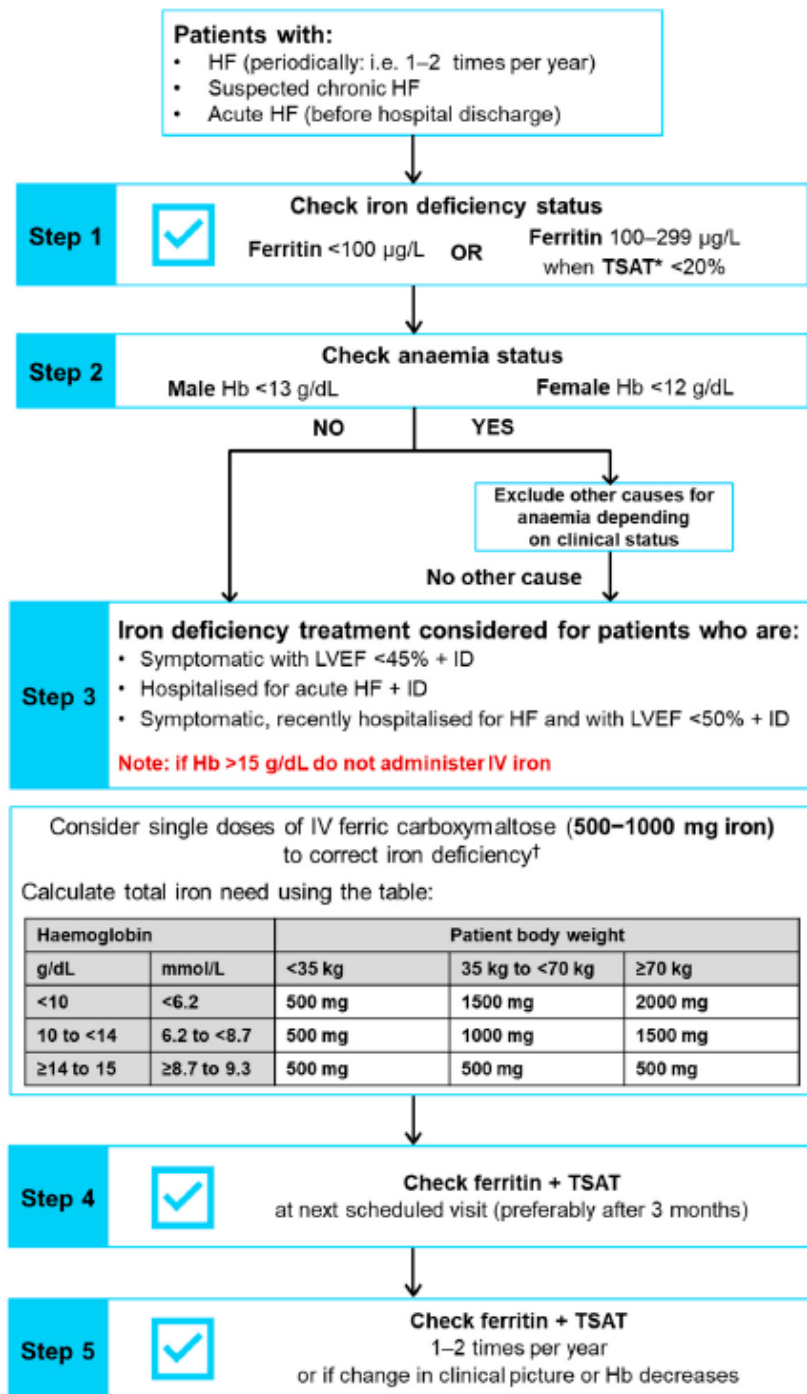
-Pazienti sintomatici recentemente ricoverati per HF con LVEF <50% per ridurre il rischio di ricovero per scompenso cardiaco (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B).

(studi FAIR-HF, CONFIRMHF, EFFECT-HF e AFFIRM-AHF)



Quali pazienti con insufficienza cardiaca dovrebbero ricevere ferro per via endovenosa?

Il beneficio del trattamento con FCM è stato confermato da numerosi studi clinici sull'HF_rEF, ma poco si sa sulla carenza di ferro nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata (HF_pEF); il beneficio del trattamento con ferro ev nei pazienti con HF_pEF non è stato determinato (pazienti esclusi da studi precedenti).



Algorithm showing screening, diagnosing, treating and monitoring for iron deficiency in patients with HF (updated from McDonagh T et al. 2018 in line with the 2021 ESC HF guidelines).

*TSAT = (concentration of serum iron/total capacity to bind iron) X 100.

Hb, haemoglobin; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; ID, iron deficiency; IV, intravenous; LVEF, left ventricular ejection fraction; TSAT, transferrin saturation.

Gestione terapeutica della carenza di ferro

Il carbossimaltoso ferrico (FCM) è l'unica formulazione di ferro specificamente raccomandata per il trattamento della carenza di ferro nelle linee guida ESC HF (2021)

Sicurezza e tollerabilità dell'FCM

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency

Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Josep Comin Colet, M.D.,
Gerasimos Filippatos, M.D., Ronnie Willenheimer, M.D.,
Kenneth Dickstein, M.D., Ph.D., Helmut Drexler, M.D.,*
Thomas F. Lüscher, M.D., Boris Bart, M.D., Waldemar Banasiak, M.D., Ph.D.,
Joanna Niegowska, M.D., Bridget-Anne Kirwan, Ph.D., Claudio Mori, M.D.,
Barbara von Eisenhart Rothe, M.D., Stuart J. Pocock, Ph.D.,
Philip A. Poole-Wilson, M.D.,* and Piotr Ponikowski, M.D., Ph.D.,
for the FAIR-HF Trial Investigators†

CONCLUSIONS

Treatment with intravenous ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency, with or without anemia, improves symptoms, functional capacity, and quality of life; the side-effect profile is acceptable. (ClinicalTrials.gov number, NCT00520780.)

Table 2. Safety End Points and Serious and Nonserious Adverse Events, According to Study Treatment Received.*

End Point or Event	Ferric Carboxymaltose (N=305)		Placebo (N=154)		P Value
	No. of End Points or Serious Adverse/Any Adverse Events	No. of Patients with End Point or Event (incidence/100 patient-yr at risk)	No. of End Points or Serious Adverse/Any Adverse Events	No. of Patients with End Point or Event (incidence/100 patient-yr at risk)	
Safety end point					
Death	5	5 (3.4)	4	4 (5.5)	0.47
Death due to cardiovascular causes	4	4 (2.7)	4	4 (5.5)	0.31
Death due to worsening heart failure	0	0	3	3 (4.1)	
First hospitalization	28	25 (17.7)	22	17 (24.8)	0.30
Hospitalization for any cardiovascular cause	16	15 (10.4)	18	14 (20.0)	0.08
Hospitalization for worsening heart failure	7	6 (4.1)	9	7 (9.7)	0.11
Any hospitalization or death	33	30 (21.2)	26	19 (27.7)	0.38
Hospitalization for any cardiovascular cause or death	21	20 (13.9)	22	16 (22.9)	0.14
First hospitalization for worsening heart failure or death	12	11 (7.5)	13	10 (13.9)	0.15
Investigator-reported adverse event					
Cardiac disorder	12/46	38 (27.6)	23/49	33 (50.2)	0.01
Gastrointestinal disorder	2/29	24 (16.9)	2/7	5 (6.9)	0.06
General disorder or injection-site condition	4/28	23 (16.2)	1/6	6 (8.3)	0.14
Injection-site pain or discoloration	0/6	6 (4.1)	0/0	0	
Infection or infestation	2/56	50 (37.0)	0/32	24 (35.8)	0.97
Abnormal laboratory test, vital sign, or physical finding	0/63	32 (23.0)	0/10	10 (14.0)	0.17
Nervous system disorder	3/29	22 (15.6)	3/20	14 (20.3)	0.44
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder	0/9	9 (6.2)	3/13	10 (14.2)	0.06
Vascular disorder	3/24	20 (14.0)	1/13	11 (15.7)	0.80

* Adverse events are classified on the basis of the system organ classes of the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Events that were reported in more than 4% of all the study patients are listed here. One patient who had been randomly assigned to the placebo group received ferric carboxymaltose.

Il FCM è ben tollerato dai pazienti con scompenso cardiaco e ha un profilo di sicurezza favorevole. Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate (1%-10%) sono state **vertigini, vampate di calore, mal di testa, ipertensione, ipofosfatemia, reazioni nel sito di iniezione/infusione e nausea**. Le reazioni anafilattoidi/anafilattiche sono rare (da 1/10.000 a <1/1.000).

Sostituzione del ferro orale

Research

JAMA | **Original Investigation**

Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial

Gregory D. Lewis, MD; Rajeev Malhotra, MD; Adrian F. Hernandez, MD, MHS; Steven E. McNulty, MS;
Andrew Smith, MD; G. Michael Felker, MD, MHS; W. H. Wilson Tang, MD; Shane J. LaRue, MD;
Margaret M. Redfield, MD; Marc J. Semigran, MD; Michael M. Givertz, MD; Peter Van Buren, MD;
David Whellan, MD; Kevin J. Anstrom, PhD; Monica R. Shah, MD, MHS; Patrice Desvigne-Nickens, MD;
Javed Butler, MD; Eugene Braunwald, MD; for the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network

JAMA. 2017;317(19):1958-1966. doi:10.1001/jama.2017.5427

I risultati dello studio IRONOUT HF hanno dimostrato che l'integrazione con polisaccaride di ferro orale non è una strategia efficace per il trattamento della carenza di ferro nei pazienti con HFrEF e di conseguenza le linee guida ESC HF del 2021 non raccomandano l'uso di ferro orale nei pazienti con HF

Terapia con agenti stimolanti l'eritropoiesi

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure

Karl Swedberg, M.D., Ph.D., James B. Young, M.D., Inder S. Anand, M.D.,
Sunfa Cheng, M.D., Akshay S. Desai, M.D., Rafael Diaz, M.D.,
Aldo P. Maggioni, M.D., John J.V. McMurray, M.D.,
Christopher O'Connor, M.D., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D.,
Scott D. Solomon, M.D., Yan Sun, M.S., Michal Tendera, M.D.,
and Dirk J. van Veldhuisen, M.D., Ph.D.,
for the RED-HF Committees and Investigators*

N ENGL J MED 368;13 NEJM.ORG MARCH 28, 2013

CONCLUSIONS

Treatment with darbepoetin alfa did not improve clinical outcomes in patients with systolic heart failure and mild-to-moderate anemia. Our findings do not support the use of darbepoetin alfa in these patients. (Funded by Amgen; RED-HF ClinicalTrials.gov number, NCT00358215.)

Le linee guida ESC HF 2021 affermano che nello HF il trattamento dell'anemia con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) non è raccomandato nei casi in cui non vi siano altre indicazioni per questa terapia (classe di raccomandazione III).

La darbepoetina-alfa non riduce il rischio di ricoveri per HF o di mortalità per tutte le cause; il rischio di eventi tromboembolici sono risultati aumentati nei pazienti con HFrEF e anemia lieve o moderata.

Come somministrare il carbossaltofosio ferrico IV

La somministrazione del trattamento FCM per via endovenosa si basa sul fabbisogno di ferro del paziente calcolato utilizzando peso e valore di Hb

L'FCM può essere somministrato mediante iniezione endovenosa come bolo lento non diluito (a una velocità di 100 mg al minuto o 1.000 mg in 15 minuti) o come infusione che richiede diluizione (non deve essere diluito eccessivamente per garantirne il mantenimento della stabilità).

La dose cumulativa massima raccomandata di FCM è di 1.000 mg di ferro equivalenti a 20 ml di FCM a settimana.

Carenza marziale nell'insufficienza cardiaca: importanza della diagnosi e del trattamento

Introduzione: perché un geriatra deve occuparsene

- Prevalenza HF elevata nell'età avanzata
- Associata a mortalità
- Determina disabilità
- Interessa la Qol
- Condiziona l'uso dei servizi sanitari

Considerazioni cliniche

Quali pazienti vanno trattati

Quando e come trattare

Conclusioni

- La carenza di ferro è una delle comorbidità più frequenti nello HF a prescindere dall'anemia.
- La carenza di ferro è un fattore di rischio per outcome sfavorevoli associati a ridotta capacità di esercizio e QoL, gravità dei sintomi di HF e rischio più elevato di ospedalizzazione e mortalità nei pazienti con HF.
- La diagnosi e la correzione adeguata della carenza di ferro sono cruciali.
- L'integrazione con ferro IV è un efficace nei pazienti sintomatici con carenza di ferro e HF.
- Il ferro per via endovenosa può fornire miglioramenti significativi nello stato funzionale dei pazienti, nella capacità di esercizio fisico e nella qualità della vita correlata alla salute, oltre a ridurre il rischio di ricoveri ricorrenti per scompenso cardiaco tra i pazienti ricoverati a causa di scompenso cardiaco acuto.

Le linee guida ESC HF del 2021 raccomandano che il trattamento IV con FCM debba essere preso in considerazione nei:

- pazienti con HF sintomatici con LVEF <45% e con carenza di ferro per migliorare i sintomi dello scompenso cardiaco, aumentare la capacità di esercizio e la qualità della vita
- pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto e carenza di ferro al follow-up pre e post dimissione per alleviare i sintomi e ridurre le riospedalizzazioni
- pazienti sintomatici con LVEF pari al 50% e carenza di ferro recentemente ricoverati per scompenso cardiaco, per ridurre il rischio di ricovero per scompenso cardiaco.