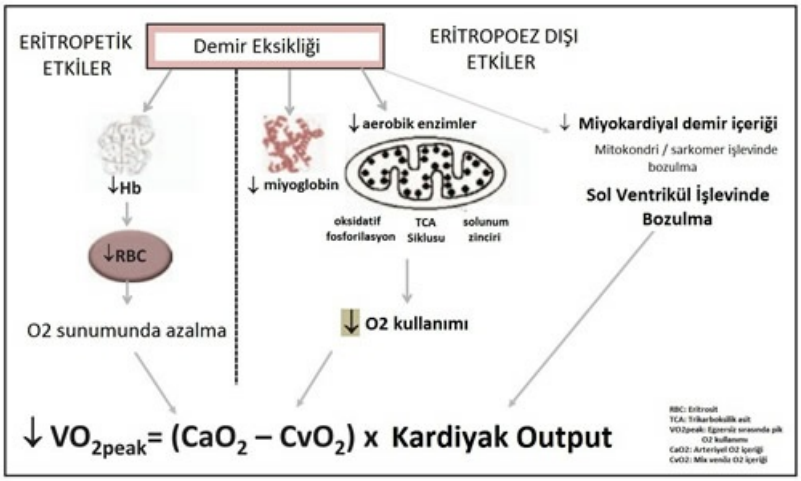
Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında Oral Demir Tedavisi. JAMA 2017;317(19):1958-1966 doi:10.1001/jama.2017.5427

Oral Iron Therapy for Heart FailureWith Reduced Ejection Fraction (IRONOUT)

Doç. Dr. Çağatay Ertan

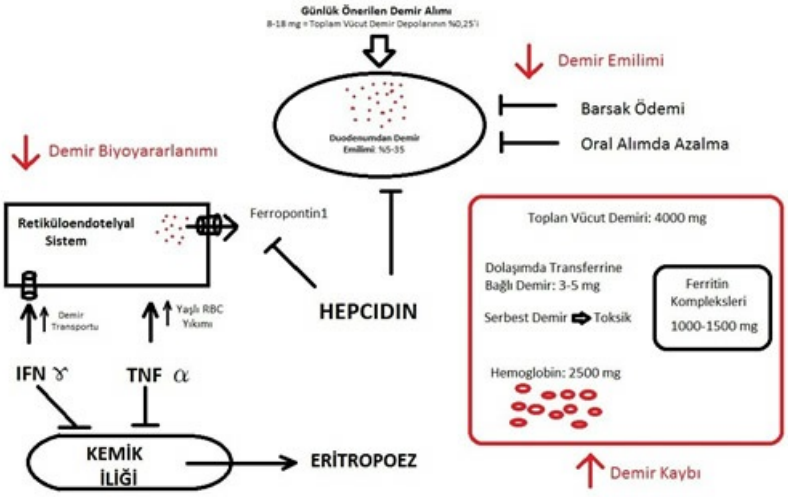
Demir eksikliği, kalp yetersizliği olan hastaların yaklaşık %50'sinde mevcuttur ve prognozun bağımsız bir belirtecidir. Bu çalışmada oral verilen demirin bu hastaların hayat kalitesi ve sağkalımına etkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Ejeksiyon Fraksiyonu(EF) %40 ve altında olan semptomatik kalp yetersizliği olan, demir eksikliği tanısı alan (Ferritin<100 ng/mL veya ferritin 100-300 ng/mL olup transferrin satürasyonu %20 altında olan, hemoglobin düzeyi 9 ile 13,5 gr/dl arası olan kadın ve 9-15 gr/dl arası olan erkek hastalar) 225 hasta 1:1 şeklinde oral polisakkarit demir kompleksi veya plaseboya randomize edildi. Primer sonlanım noktası zirve oksijen tüketimi(VO2) olarak belirlendi. Tüm hastalar için VO2 çalışma başlangıcında ve 16. haftada kardiyopulmoner egzersiz testiyle ölçüldü. İkincil sonlanım noktaları solunum verimliliği(dakikalık ventilasyonun egzersiz boyunca CO2 üretimine oranı), 6 dakika yürüme testindeki mesafe, plazma N-terminal pro-BNP düzeyi ve Kansas City Kardiyomiyopati Anketi ile değerlendirilen sağlık durumu olarak belirlenmişti. Demir eksikliği olan gruba günde 2 kez 150 mg oral demir polisakkarit, diğer gruba da plasebo verilmiş. Sonuçlarda primer ve ikincil sonlanım noktaları açısından değerlendirildiğinde iki grup açısından fark tespit edilemedi.

Demir eksikliği, kalp yetersizliği olan hastaların %50'sinde görülür ve sağ kalımın bağımsız belirteçlerinden birisidir (Şekil 1).



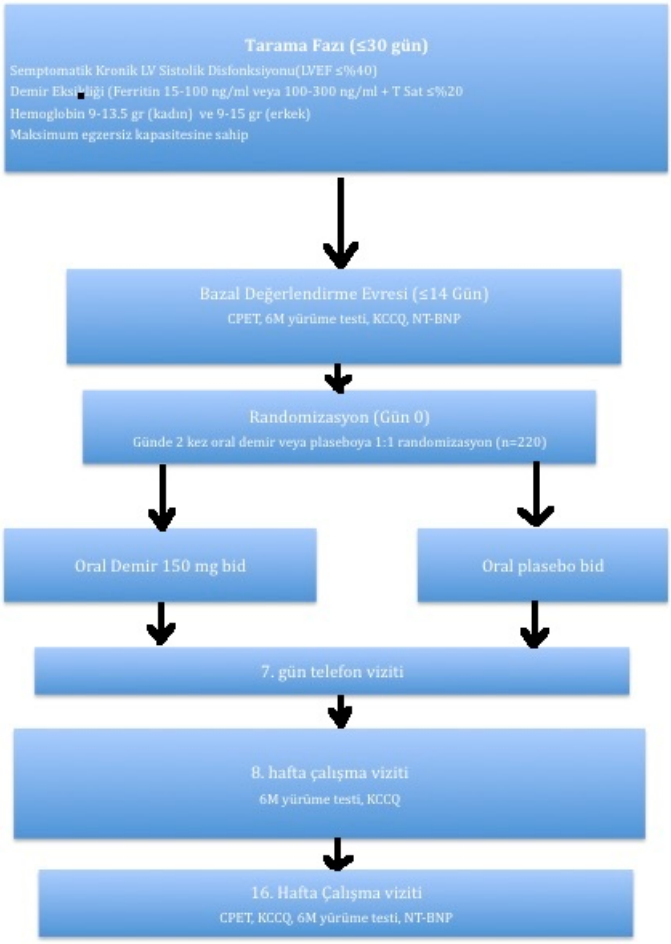
Şekil 1: Demir Eksikliğinin Zirve VO2 ve Bileşenleri Üzerine Etkisi

Kalp yetersizliğinde birçok faktör demir eksikliği gelişimine katkıda bulunur. Hepsidin, bu hastalarda artmıştır. Karaciğer kaynaklı bu peptid proinflamatuar sitokinlerle artar ve demirin hem emilimini hem de retiküloendotelyal sisteme aktarımını engeller. Barsak duvarı ödemi de bu hastalarda demir emilimini bozar. Bunun yanında bu hasta grubunun kullanmaları gereken anti koagülan ve anti agregan ajanlar da kan kaybı ve demir eksikliğine yol açan bir başka faktördür (şekil 2).



Şekil 3: Kalp Yetersizliğinde Demir Hoemostazı

İntravenöz demir ile yapılan çalışmalar umut vaad edicidir ancak oral demir tedavisi ile ilişkili fazla veri yoktur. Oral demir tedavisi uygulanması kolay, ucuz ve güvenilir bir tedavi şeklidir. Bu çalışma da kalp yetersizlikli hastalarda oral demir tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini test etmek için planlanmış. Çalışmaya dahil olma kriterleri, takip ve akış şeması şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3: Ironout Çalışması Akış Şeması
CPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi
KCCQ: Kansas City Kardiyomiyopati Anketi

225 hasta(medyan yaş 63, %36 kadın) randomize edildi ve 203'ü çalışma süresini tamamladı. Medyan bazal zirve VO2, demir grubunda 1196 mL/dk, plasebo grubunda ise 1167 mL/dk idi. Primer sonlanım noktası olarak belirlenen VO2'de değişim, 16 hafta sonunda her iki grup arasında istatistiksel anlama ulaşmadı (+23 mL/dk vs -2 mL/dk; fark 21 ml/dk [%95 CI, -34 - +76 mL/dk]; p=.46). Benzer şekilde gruplar arasında 16 hafta sonunda 6 dk yürüme mesafesindeki (-13m; %95 CI, -32 – 6m), NT-proBNP düzeylerindeki (159; %95 CI, -280 – 599 pg/ml) ve KCCQ'daki değişim (1;%95 CI, -2.4 – 4.4) istatistiksel anlama ulaşmadı (tüm değişkenler için p>.05).

Bu sonuçlar düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında demir eksikliği varlığında yüksek doz oral demir tedavisinin 16 hafta sonunda egzersiz kapasitesini arttırmadığını göstermiştir. Demir eksikliği bu hasta grubunda mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsüdür. Bu sebeple demir tedavisi teorik olarak bu hasta grubunda kalp yetersizliği parametrelerine olumlu etkide bulunmalıdır. Oral demir tedavisinin etkisizliği, demirin oral yolla verildiğinde, vücuda alımında veya kullanımında sorun yaşandığını düşündürmektedir. Nitekim önceden intravenöz demir ile yapılmış çalışmalarda VO2, 6 metre yürüme testi ve hastaların genel iyilik durumu değerlendirmelerinde anlamlı düzelmeler rapor edilmiştir. Oral demir tedavisi ile ilgili ise bazı gözlemsel çalışmalar ve küçük birkaç çalışma dışında veri yoktu. Bu çalışma, bu tür bir bilimsel veri sunmaktadır. Oral demirin yararının olmamasının olası sebebpleri demirin emiliminin hepsidin ve barsak ödemi sebebiyle bozulmuş olması ve demirin retiküloendotelyal sisteme aktarımının yine hepsidin tarafından bloke edilmesi olabilir. Oral demir tedavisi ucuz ve güvenilir bir tedavi şekli olmakla birlikte bu hasta grubunda yararsız görünmektedir.