

Anaemia and heart failure – how to treat this patient?

Anémia a srdcové zlyhávanie – ako pristupovať k liečbe pacienta?

Murín J, Papinčák J, Pernický M, Filková M, Kiňová S

I. interná klinika LFUK a UNB Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

Murín J, Papinčák J, Pernický M, Filková M, Kinova S. **Anaemia and heart failure – how to treat this patient?** Cardiology Lett. 2013;22(5):405–407

Abstract. Anaemia is present in 25% – 40% of patients with systolic heart failure. It increases by two times mortality, morbidity and hospitalization rates of these patients. Its ethiology is multifactorial. In the its treatment we proceed with heart failure treatment, we deal with deficiencies of vitamin B12, folate and iron if they are present, and we try to stop haemorrhages if present.

Some small clinical studies found the erythropoietin (EPO) treatment as useful in patients with chronic heart failure. Red-HF clinical study was started to solve this problem of anaemia in heart failure treatment. Darbepoietin (EPO) was given to anaemic patients with chronic heart failure in the treatment arm versus placebo arm treatment. All patients had standard treatment for heart failure. EPO improved anaemia but had no influence on the presence of cardiovascular events. There was a small non-significant increase of strokes in the EPO treatment arm.

Anaemia seems to be a marker of severe progressive heart failure. EPO treatment is not indicated here. Ref. 18, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: chronic heart failure – anaemia – erythropoietin – cardiovascular events – stroke

Murín J, Papinčák J, Pernický M, Filková M, Kiňová S. **Anémia a srdcové zlyhávanie – ako pristupovať k liečbe pacienta?** Cardiology Lett. 2013;22(5):405–407

Abstrakt. Anémia sa vyskytuje asi u 25 % až 40 % pacientov s chronickým systolickým srdcovým zlyhávaním. Zvyšuje asi dvojnásobne mortalitu, morbiditu a rehospitalizácie pri srdcovom zlyhávaní. Jej etiológia je multifaktoriálna a pri jej liečbe sa uplatňujú samotná liečba srdcového zlyhávania, podávanie chýbajúcich elementov (vitamín B12, kyselina listová a železo) a odstránenie zdrojov krvácania.

Isté, počtom malé, klinické štúdie preukázali efekt erytropoetínu v liečbe anémie pri chronickom srdcovom zlyhávaní. Preto naplánovali klinickú štúdiu Red-HF, ktorá mala (veľkosťou súboru chorých a dĺžkou trvania) vyriešiť problém liečby anémie pri srdcovom zlyhávaní pomocou erytropoetínu (EPO). Darbepoietín (EPO) sa podával anemickým pacientom s chronickým systolickým srdcovým zlyhávaním v jednom ramene liečby versus placebo v druhom ramene liečby, ale všetci mali inak rovnakú štandardnú liečbu srdcového zlyhávania. EPO zlepšil anémiu výrazne, ale neovplyvnil výskyt kardiovaskulárnych príhod. V oblasti cievnych mozgových príhod bol nesignifikantný nárast ich výskytu v ramene liečby pomocou EPO.

Anémia pri chronickom srdcovom zlyhávaní je teda markerom pokročilosti ochorenia. EPO na liečbu tejto anémie nie je vhodný. Lit. 18, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: chronické systolické srdcové zlyhávanie – anémia – erytropoetín – kardiovaskulárne príhody – cievne mozgové príhody

Asi 10 rokov trvá intenzívny klinický záujem o prešetrovanie prítomnosti anémie pri chronickom srdcovom zlyhávaní (ChSZ) a tiež o jej prognostickej sile u chorých. Jej výskyt býva v rozmedzí

25 % – 40 % pacientov, pričom výskyt závisí jednak od intenzity anémie u pacientov, ale tiež od kritérií na definovanie prítomnosti anémie. Prítomnosť anémie zvyšuje asi dvojnásobne pri ChSZ

Z I. internej kliniky LFUK a UNB Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie prišlo dňa 19. augusta 2013; prijaté dňa 20. augusta 2013

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika LFUK a UNB Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jan.murin@sm.unb.sk

mortalitu i rehospitalizácie (1, 2). Etiológia anémie pri ChSZ býva multifaktoriálna a podieľajú sa na nej nasledovné vplyvy: zápal v organizme, malnutricia, deficit železa, renálna insuficiencia, hemodilúcia a rezistencia proti erytropoietínu (3 – 5).

Nedávno sa uskutočnili viaceré klinické štúdie s cieľom upraviť anémiu, a tak snáď zlepšiť prognózu pacientov s ChSZ. Spôsoby prístupu k úprave anémie boli mnohoraké. Jednak prostredníctvom správnej a intenzívnej liečby systolického ChSZ redukovať „zápalový vaskulárny stav“ v organizme (tým odstrániť podporovateľa anémie), ale odstrániť aj stav prevodenia v organizme (čo zasa odstraňuje hemodilúciu s parciálnou úpravou anémie) (1). Iným prístupom je riešenie malnutricie u pacienta s ChSZ, vrátane dodávania „chýbajúcich stavebných kameňov“ na zlepšenie erytropoézy (ide o B-12 vitamín a folát, a samozrejme aj o železo). Problematike železa pri úprave anémie, ale i prognózy ChSZ sme sa venovali nedávno (6). Renálnu insuficienciu vieme parciálne zlepšiť tiež správnou a komplexnou liečbou ChSZ, nevieme ju však obvykle odstrániť.

A napokon v tomto prehľade príčin anémie pri ChSZ sa trochu chceme venovať erytropoietínu, pretože sme sa zúčastnili klinickej štúdie Red-HF. Tá testovala u pacientov so systolickým ChSZ účinnosť liečby erytropoietínom (EPO) oproti placebo pri ovplyvnení anémie a následne i prognózy týchto ťažko chorých (7).

Je dnes vhodné liečiť anémiu pri ChSZ pomocou EPO?

Isté, počtom ale malé štúdie nedávno preukázali, že liečba anémie u pacientov s ChSZ pomocou EPO alebo pomocou ESA (erythropoiesis-stimulating agent) redukuje hospitalizácie pre SZ a zlepšuje tiež záťažovú kapacitu a kvalitu života chorých (8, 9). V metaanalýze sa následne tiež preukázalo, že liečba pomocou ESA pri ChSZ redukovala riziko rehospitalizácií pre SZ (10). Aby to bolo jasné a užitočné aj pre rutinnú klinickú prax, spustila sa pred niekoľkými rokmi vo svete veľká klinická štúdia Red-HF (the Reduction of Events with darbepoietin alfa in Heart Failure), ktorej sme sa na Slovensku tiež zúčastnili. Z nášho hľadiska to bola ťažká klinická štúdia, najmä výberom pacientov. Boli to starší pacienti, mali mnoho komorbidít, u mnohých sme liečbou železom, folátom i vitamínom B-12 zlepšili ich anémiu, ktorá teda bola dominantne nutričná, a tak mnohí pacienti potom neboli vhodní na randomizáciu. Ťažko sa hľadali ďalší pacienti, ale tešilo nás aspoň to, že sme korekciou nutričných chýbajúcich faktorov u mnohých pacientov zlepšili ich klinický stav. A tak mnohí nezaraďení z tohto úsilia klinicky tiež profitovali. Novým klinickým poznáním pre nás bolo zistenie, že i táto anémia pri ChSZ odpovedá pekne na liečbu železom, folátmi či vitamínom B-12.

Pripomeňme si štúdiu Red-HF podrobnejšie. Kým pacienta zaradili, musel trpieť aspoň tri mesiace systolickým SZ (NYHA II až IV), jeho hemoglobín musel byť v rozmedzí 9,0 – 12 g/dL a EF $\leq$ 40 %, keďže išlo o pacientov so systolickým SZ. Saturácia

transferínu musela byť $\geq$ 15 % (inak pacient potreboval liečbu železom), sérový kreatinín musel byť $<$ 265 μ mol/l a tlak krvi $<$ 160/100 mmHg. Štúdia začala v roku 2006 a jej primárnym cieľom bolo preukázať, či liečba pomocou EPO (oproti placebo, ale pri inak štandardnej liečbe ChSZ) ovplyvní „dobu do celkovej mortality/do prvej rehospitalizácie pre srdcové zlyhávanie“ u týchto chorých. Okrem toho boli i druhotné ciele štúdie, ako sú doba do kardiovaskulárneho úmrtia a zmena kvality života po šesťmesačnej liečbe podľa Kansaského dotazníka.

Po šiestich rokoch trvania štúdie bolo v nej zaradených 2 278 pacientov (453 centier ich náboru). Vstupné charakteristiky pacientov v oboch ramenách liečby boli podobné (11, 12). Zaradení pacienti mali ťažkú formu ChSZ (pacienti v triede NYHA III – IV predstavovali až 2/3 pacientov), čo býva typické u pacientov s ChSZ a anémiou súčasne. V liečebnej podskupine (t. j. so subkutánnym podávaním EPO) pacientov medián hodnoty hemoglobínu stúpol (z 11,2 g/dl na 13,0 g/dl), a teda efekt liečby EPO sa preukázal (v placebovom ramene liečby sa hemoglobín nezmenil). Prekvapením štúdie však bolo, že primárny cieľ nebol liečbou pomocou EPO ovplyvnený (mortalita/rehospitalizácie pre SZ neklesli) (relatívne riziko 1,01, $p = 0,87$). Ovplyvnenie iných cieľov: výskyt cievnych mozgových príhod sa vyskytol u 42 pacientov (3,7 %) v EPO ramene liečby a u 31 pacientov (2,7 %) v placebovom ramene liečby ($p = 0,23$); trombo-embolické príhody boli u 153 pacientov (13,5 %) v EPO ramene liečby vs 114 pacientov (10 %) v placebovom ramene liečby ($p = 0,01$); a liečba EPO zlepšila kvalitu života (o 2,2 bodu v spomínanom dotazníku oproti placebo, $p = 0,005$) (7).

Čo vieme o ovplyvnení kardiovaskulárnych príhod pomocou EPO pri chronickom obličkovom zlyhávaní?

Štúdia TREAT (the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) nedávno vyhodnocovala vplyv chronickej liečby ESA (stimulans erytropoézy) na výskyt kardiovaskulárnych príhod u pacientov s chronickým obličkovým ochorením (13). U pacientov, ktorí slabo reagovali zvýšením hemoglobínu, ESA liečba viedla k vzostupu incidencie „spoločného kardiovaskulárneho cieľa“, ktorým boli spolu „mortalita – infarkt myokardu – cievna mozgová príhoda – srdcové zlyhávanie – hospitalizácia pre myokardiálnu ischémiu“ (efekt štatisticky významný s relatívnym rizikom RR – 1,31). Táto ESA liečba viedla tiež k nárastu rizika vzniku cievnych mozgových príhod (RR – 1,26) (14). Avšak aj v inej štúdii u pacientov s cievnu mozgovou príhodou a podávaním ESA táto liečba zvyšovala výskyt ďalších (následných) cievnych mozgových príhod (15). A práve so zvýšeným výskytom cievnych mozgových príhod v ramene liečby EPO sa aj v štúdii Red-HF vyskytol nárast cievnych mozgových príhod (hoci štatisticky nevýznamne). Teda pri liečbe erytropoietínom alebo jeho stimulanciami, t. j. EPO a ESA, je potrebné rátať s nárastom výskytu mozgových cievnych príhod.

Čo spôsobuje zvýšenie výskytu cievnych mozgových príhod pomocou EPO (ESA)?

Mechanizmy, ktorými EPO a ESA ovplyvňujú výskyt cievnych mozgových príhod, nie sú jasné. Možno uvažovať takto: 1. EPO a ESA vedú k vzostupu hematokritu produkciou erytropoiezy v kostnej dreni – a tým sa asi negatívne ovplyvní reológia krvi. 2. EPO a ESA majú aj pleiotropné vplyvy, niektoré priaznivé (ako neovaskularizácia), ale iné možno nežiaduce (ako podpora endotelovej dysfunkcie a s možnosťou hyperkoagulability?) (16).

Zatiaľ nie je jasné, či nejaká podskupina pacientov s ChSZ bude profitovať z liečby ESA (EPO). Analýzy v súčasnosti prebiehajú, očakávame výsledky.

Zatiaľ, zdá sa, je užitočné pacientov s deficitom železa a anémiou liečiť substitúciou železa. Štúdia FAIR-HF preukázala pri korekcii železa pri ChSZ (dokonca i pri absencii anémie) zlepšenie funkčnej kapacity pacientov a zlepšenie ich kvality života (17, 18).

A tak sa zdá, že anémia pri ChSZ nie je mediátorom či rizikovým faktorom kardiovaskulárnej morbidita a mortality pri ChSZ, ale je len jej markerom (a to pomerne pokročilým v prípade ChSZ). A zlepšenie anémie potom nepomáha pri liečbe EPO (ESA) u pacientov s ChSZ, ba dokonca táto liečba má svoje veľké riziká (nárast výskytu cievnych mozgových príhod).

A čo na záver?

Red-HF štúdia preukázala, že darbepoietín alfa je schopný a potentný zvýšiť hladinu hemoglobínu u pacientov so systolickým SZ, avšak nevedie to k redukcii morbidita a mortality týchto chorých. Anémia sa teda javí byť markerom pokročilosti ochorenia s ChSZ. Nie je vhodným liečebným cieľom. Okrem toho treba mať na pamäti i jej možné nežiaduce účinky. Isté subanalýzy štúdie možno odhaliť presnejšie „mechanizmy“ efektu (vlastne skôr neefektu) EPO a prípadne by mohli odhaliť, či nejaká podskupina pacientov z liečby predsa len neprofituje.

Poznámka: Tento príspevok pokladáme i za poďakovanie kolegom, ktorí na Slovensku v tejto štúdii participovali a pomáhali týmto ťažko chorým.

Literatúra

- 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;14:803-869.
- Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008;52:818-827.
- Westenbrink BD, Voors AA, de Boer RA, et al. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients. Eur J Heart Fail 2010;12:676-684.
- Kleijn L, Belonje AM, Voors AA, et al. Inflammation and anaemia in a broad spectrum of patients with heart failure. Heart 2012;98:1237-1241.
- van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, et al. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. Nat Rev Cardiol 2011;8:485-493.
- Pernický M, Murín J. Deficit železa a srdcové zlyhávanie: diagnostické problémy a liečebné perspektívy. Komentovaný článok pre portál Slovenskej lekárskej komory.
- Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoietin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med 2013;368:2210-2219.
- Ponikowski P, Anker D, Szachniewicz J, et al. Effect of darbepoietin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:753-762.
- Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double blind trial of darbepoietin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. Circulation 2008;117:526-535.
- van de Meer P, Groenveld HF, Januzzi JL Jr, et al. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. Heart 2009;95:1309-1314.
- McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, et al. Design of the Reduction of Events with Darbepoietin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. Eur J Heart Fail 2009;11:795-801.
- McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, et al. Baseline characteristics of patients in the Reduction of Events with Darbepoietin Alfa in Heart Failure trial (RED-HF). Eur J Heart Fail 2013;15:334-341.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoietin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009;361:2019-2032.
- Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363:1146-1155.
- Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. Stroke 2009;40:e647-e656.
- Kleijn L, Westenbrink BD, van der Meer P. Erythropoietin and heart failure: the end of a promise? Eur J Heart Fail 2013;15:479-481.
- Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL, et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. Eur J Heart Fail 2012;14:882-886.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009;361:2436-2448.