

JHospitalist Network : Journal Club

鉄欠乏症を併存している 急性心不全患者における カルボキシマルトース第二鉄静注の効果

明石医療センター総合内科

作成：診療看護師（NP） 渡部 秀悟

監修：官澤洋平

作成日：2021年11月15日



Journal Clubの10ステップ

1. 症例の紹介

2. どのようにして論文を見つけたか

3 A. 論文の形式は？

3 B. 論文のResearch question (PICO) は？

4. そのResearch questionの重要性・関連性・
コンテクストは？

5. PICOの要素に沿って研究の方法をより詳しく述べる

症例 80歳代・女性 主訴 両側下腿浮腫、労作時呼吸困難

既往歴：慢性心不全（HFrEF）、心房細動、鉄欠乏症、CKD

● 現病歴

- ・ うっ血性心不全にて当院入院歴あり。
- ・ 退院後、かかりつけ医にて対応。
- ・ 来院当日朝から喘鳴・呼吸困難出現、当院に救急搬送。
- ・ **急性心不全**の診断で、当院入院。

● 入院後経過

- ・ 入院後、フロセミド静注治療で除水。
- ・ 入院中、**食欲不振でクエン酸第一鉄Na錠50mg中止。**



食欲不振に対して経口鉄剤は使用しにくい。
副作用の少ないインクレミンシロップもあるけど、
鉄剤の注射剤はどうだろうか？



Clinical Question

- 鉄欠乏症に対して、
注射剤での鉄補充の効果はあるのか？

| | |
|---|------------------------|
| P | 鉄欠乏症を有する急性心不全患者(HFrEF) |
| I | 鉄剤の静注 |
| C | 鉄剤の内服 or プラセボ |
| O | 心不全の増悪、死亡率 |

Journal Clubの10ステップ

1. 症例の紹介

2. どのようにして論文を見つけたか

3 A. 論文の形式は？

3 B. 論文のResearch question (PICO) は？

4. そのResearch questionの重要性・関連性・
コンテクストは？

5. PICOの要素に沿って研究の方法をより詳しく述べる



文献検索方法① : UpToDate

UpToDate® heart failure Anemia Iron-Deficiency

heart failure Anemia Iron-Deficiency Find

Menu

Back Evaluation and management of anemia and iron deficiency in adults with heart failure heart failure Anemia Iron-Deficiency Find

Topic Outline 心不全+貧血+鉄欠乏

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

INTRODUCTION

EVALUATION

Clinical presentation

- General considerations
- Development of high-output heart failure

Evaluation of cause of anemia

Potential causes of anemia related to heart failure

- Increased circulating cytokines and the anemia of inflammation
- Dilutional anemia
- Iron deficiency
- Use of angiotensin converting enzyme inhibitors
- Reduced kidney function and other contributing factors

TREATMENT

Transfusion

Iron

- Indications for iron and evidence of efficacy
- [Route of administration \(oral versus intravenous\)](#)

Route of administration (oral versus intravenous) — The best route of iron administration in patients with HF is not known. Both oral and intravenous routes are effective in non-HF patients with normal gastrointestinal absorption.

For patients with HF, some experts prefer intravenous iron replacement given limited available evidence on the efficacy of oral iron supplementation and concerns about possible reduced oral iron absorption in HF. There are no randomized trials comparing these routes of administration in individuals with HF, and small trials in other populations have shown mixed results. (See "[Treatment of iron deficiency anemia in adults](#)".)

Evidence for efficacy of specific formulations includes the following:

- **Oral** – A randomized trial comparing oral iron versus placebo involved 225 individuals with HF with reduced ejection fraction (HFrEF; EF ≤40 percent) and iron deficiency (ferritin <100 ng/mL or ferritin 100 to 299 ng/mL plus TSAT <20 percent) [33]. The mean baseline hemoglobin with 12.6 g/dl. At 16 weeks of observation, there was a slightly greater increase in ferritin level in patients receiving oral iron (18 versus 1 ng/mL). The change in hemoglobin levels was not reported. There was a trend towards an increase in the six-minute walk test that did not reach statistical significance (-13 meters; 95% CI, -32 to 6 meters). Limitations included the relatively high baseline hemoglobin level, the small sample size, the short duration of follow up, and the high dropout rate (22 individuals [10 percent]).

Evidence for the efficacy of oral iron in other populations and information about the available oral iron formulations are presented separately. (See "[Treatment of iron deficiency anemia in adults](#)", [section on 'Oral iron'](#).)

- **Intravenous** – Several randomized trials have compared intravenous iron with placebo in individuals with HF and iron deficiency, as summarized above. (See "[Indications for iron and evidence of efficacy](#)" above.)

Topic Feedback

心不全+貧血+鉄欠乏

専門家の中には、経口での鉄分補給の有効性に関するエビデンスが限られていることや、HFでは経口での鉄分吸収が低下する可能性が懸念されることから、HFの患者に対しては静脈内での鉄分補給を好む人もいます。

文献検索方法① : UpToDate

UpToDate® heart failure Anemia Iron-Deficiency

heart failure Anemia Ir Find

Evaluation and management of anemia and iron deficiency in adults with heart failure

Topic Outline

- SUMMARY AND RECOMMENDATIONS
- INTRODUCTION
- EVALUATION
 - Clinical presentation
 - General considerations
 - Development of high-output heart failure
 - Evaluation of cause of anemia
 - Potential causes of anemia related to heart failure
 - Increased circulating cytokines and anemia of inflammation
 - Dilutional anemia
 - Iron deficiency
 - Use of angiotensin converting enzyme inhibitors
 - Reduced kidney function and other contributing factors
- TREATMENT
 - Transfusion
 - Iron
 - Indications for iron and evidence of efficacy
 - Route of administration (oral versus

Indications for iron and evidence of efficacy — Iron should be administered to individuals with HF who have iron deficiency anemia or iron deficiency without anemia, similar to the general population. As discussed in more detail separately, the cause of iron deficiency should also be evaluated, especially in an older individual, for whom gastrointestinal bleeding or a gastrointestinal condition that interferes with iron absorption (eg, gastrointestinal malignancy or *Helicobacter pylori* infection, respectively) may be present. (See "[Treatment of iron deficiency anemia in adults](#)".)

Evidence to support the administration of iron in individuals with HF and iron deficiency or iron deficiency anemia comes from randomized trials in this population as well as studies in similar populations.

An international randomized trial (Affirm-AHF) found a benefit of intravenous iron in reducing HF hospitalizations in individuals with iron deficiency [31]. The trial randomly assigned 1132 individuals who were hospitalized with acute HF and concomitant iron deficiency (ferritin <100 ng/mL or transferrin saturation [TSAT] <20 percent) to receive intravenous [ferric carboxymaltose](#) (FCM) or placebo. Hospitalizations were lower in the FCM group (relative risk 0.74, 95% CI 0.58-0.94); cardiovascular mortality was similar.

国際的な無作為化試験（Affirm-AHF）では、鉄欠乏症の人のHFの入院を減らすために、鉄分の静脈注射が有効であることがわかった。

Prior to Affirm-AHF, a 2019 meta-analysis of 10 randomized trials comparing iron supplementation versus placebo in 1404 individuals with HF who had iron deficiency or iron deficiency anemia found similar overall mortality, but iron therapy improved several cardiovascular outcomes [32]:

- Reduced hospitalizations for worsening HF (5.3 versus 14.5 percent; odds ratio 3.9, 95% CI 0.19-0.80)
- Improved New York Heart Association (NYHA) class (weighted mean difference [WMD] -0.68, 95% CI -1.13 to -0.24)
- Improved six-minute walk test (WMD 32.7, 95% CI 4.47-60.83)
- Improved left ventricular ejection fraction (LVEF; WMD 3.81, 95% CI 1.11-6.51)
- Improved serum markers of HF and inflammation (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and C-reactive protein, respectively)

Eight of the 10 trials used an intravenous iron formulation; the two trials that evaluated oral iron failed to show a statistically significant

Topic Feedback

THE LANCET

Log in

ARTICLES | [VOLUME 396, ISSUE 10266, P1895-1904, DECEMBER 12, 2020](#)



Purchase

Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial

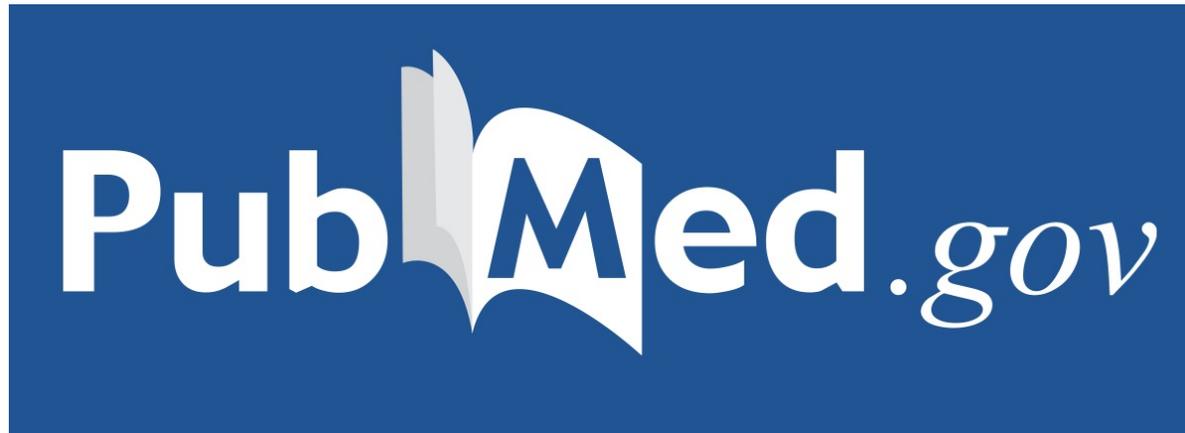
急性心不全後の退院時の鉄欠乏に対するカルボキシマルトース第二鉄
: 多施設、二重盲検、ランダム化、対照試験

Published: November 13, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32339-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32339-4) •



Check for updates

567 allocated to ferric carb



文献検索方法② : PubMed

PubMed.gov ("Heart Failure"[Mesh]) AND "Anemia, Iron-Deficiency"[Mesh] Search

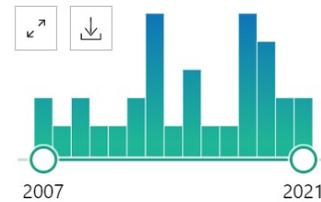
Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sorted by: Most recent ↓ Display options

MY NCBI FILTERS

30 results

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

- Associated data

ARTICLE TYPE

- Books and Documents
- Clinical Trial
- Meta-Analysis
- Randomized Controlled Trial

Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial. Clear all

1 Iron Deficiency Anemia in Nigerians with Heart Failure (IDAN-HF): Therapeutic efficacy of iron replacement: An interventional study.
Cite Akintunde AA, Akinrinde TO, Ogunbayo BE, Opadijo OG.

ナイジェリア人心不全患者における鉄欠乏症 (IDAN-HF)

2 Oral sucrosomial iron improves exercise capacity and quality of life in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: a non-randomized, open-label, proof-of-concept study.
Cite Karavidas A, Karavidas IN, Polyzogopoulou E, Parissis J, Farmakis D.

スクロース鉄の経口投与は、駆出率低下および鉄欠乏を伴う心不全における運動能力およびQOLを改善する : 非無作為化、非盲検、概念実証試験

Share UM, Keren A, Khintibidze I, Kragten H, Martinez FA, Metra M, Milicic D, Nicolau JC, Ohlsson M,

検索に引っかったそのほかの研究

- ・ 経口内服
- ・ 静注でも、非盲検・n数が少ない・真のアウトカムでは無いなど。

Journal Clubの10ステップ

1. 症例の紹介

2. どのようにして論文を見つけたか

3 A. 論文の形式は？

3 B. 論文のResearch question (PICO) は？

4. そのResearch questionの重要性・関連性・
コンテクストは？

5. PICOの要素に沿って研究の方法をより詳しく述べる

ARTICLES | [VOLUME 396, ISSUE 10266, P1895-1904, DECEMBER 12, 2020](#)



[Purchase](#)

Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial

急性心不全後の退院時の鉄欠乏に対するカルボキシマルトース第二鉄 ：多施設、二重盲検、ランダム化、対照試験

Published: November 13, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32339-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32339-4) • [Check for updates](#)

- 多施設、二重盲検化、無作為化、プラセボ
- 実施場所：欧州、南米、シンガポールの121施設
- 期間：2017年3月21日～2019年7月30日
- 追跡期間：52週間
- 解析：修正Intention-to-treat 解析

論文のPICO

| | |
|---|--------------------------------------|
| P | 鉄欠乏症の 急性心不全 （LVEF：50%以下） |
| I | カルボキシマルトース鉄の静注 |
| C | プラセボ |
| O | 52週間のフォローアップまでの心不全による入院と心血管死の複合アウトカム |

Journal Clubの10ステップ

1. 症例の紹介
2. どのようにして論文を見つけたか
- 3 A. 論文の形式は？
- 3 B. 論文のResearch question (PICO) は？
- 4. そのResearch questionの重要性・関連性・
コンテキストは？**
5. PICOの要素に沿って研究の方法をより詳しく述べる

研究の背景

- 鉄欠乏は心不全患者に多く見られ、貧血の有無に関わらず、運動不耐性、QOL低下、入院・死亡リスクの上昇と関連している。

Am Heart J 2013; 165: 575–582、*Eur Heart J* 2010; 31: 1872–80、*J Card Fail* 2011; 17: 899–906、*Int J Cardiol* 2014; 174: 268–75.

- 鉄欠乏症のある慢性心不全患者（LVEF：45%以下）において、カルボキシマルトースを静脈内投与することで、症状、運動能力、QOLが改善することが示されている。

N Engl J Med 2009; 361: 2436–48、*Eur Heart J* 2015; 36: 657–68.

- しかし、再入院や死亡リスクが高い**急性心不全**で入院した後の鉄欠乏症患者の予後に、この治療法が好影響を与えるかについて、前向きに検討されていない。

Journal Clubの10ステップ

1. 症例の紹介
2. どのようにして論文を見つけたか
- 3 A. 論文の形式は？
- 3 B. 論文のResearch question (PICO) は？
4. そのResearch questionの重要性・関連性・
コンテクストは？
- 5. PICOの要素に沿って研究の方法をより詳しく述べる**

Inclusion Criteria 概要

急性心不全で入院



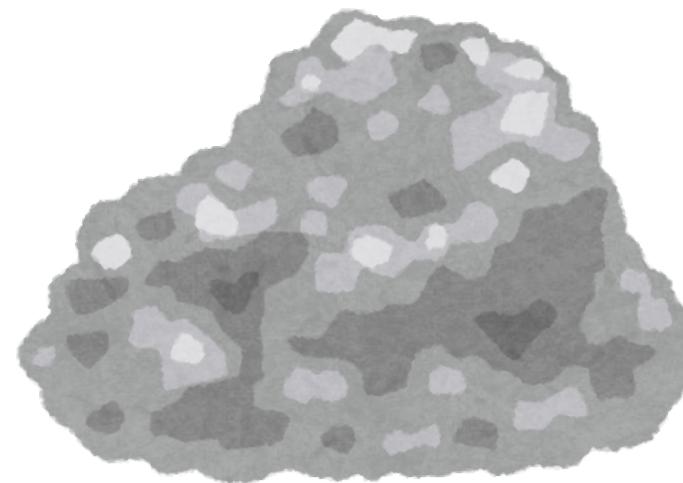
18歳以上

診断：症状・徴候と利尿ペプチド値

利尿剤静注治療（フロセミド40mg相当以上）

LVEF 50%未満

鉄欠乏症



血清フェリチン値

100ng/mL 未満

TSAT 20%未満の場合

100~299ng/mL

Exclusion Criteria①

- ・急性、慢性の呼吸器疾患や感染など、心臓以外の原因による呼吸困難。
- ・38℃を超える体温、活動性の感染性心内膜炎、敗血症、全身性炎症反応症候群、または抗菌治療を必要とする、その他の活動性感染症が入院期間中のいずれかの時点で発生していること。
- ・心アミロイドーシス、急性心筋炎、閉塞性肥大型心筋症、拘束型心筋症が証明された場合。
- ・無作為化前30日以内に急性冠症候群、一過性脳虚血発作、脳卒中の臨床的証拠があること。
- ・重度の弁膜症または左心室流出障害で治療が必要な方。
- ・無作為化前の過去3ヶ月以内に、冠動脈バイパス術、心臓再同期療法装置の埋め込み、経皮的介入（心臓、脳血管、大動脈など、診断用カテーテルは可）、または胸部および心臓手術を含む大量出血を伴う大手術を受けた者。
- ・無作為化時点で体重が35kg未満の被験者。
- ・輸血が緊急に必要な状態、Hb：8g/dL未満・15g/dL以上の被験者（オランダ：10g/dL未満）
- ・vitB12、葉酸欠乏症の治療を受けている。（vitB12および葉酸補充療法としての使用は認められる。）
- ・鉄欠乏症に起因しない既知の貧血、鉄過剰、鉄の利用障害の証拠がある被験者。

Exclusion Criteria②

- ・ 投与される試験製品に対する過敏症、または他の非経口的鉄製品に対する重篤な過敏症を有する。
- ・ 薬物アレルギーを含む重度のアレルギー、重度の喘息、湿疹、その他のアトピー性アレルギーの既往歴、および免疫疾患または炎症疾患を有する被験者。
- ・ 無作為化前の3ヶ月間にエリスロポエチン製剤、鉄剤の点滴投与、または輸血の既往歴がある。
- ・ 無作為化前4週間以内に100mg/日以上鉄分を経口投与したことがある。
(75mg/日未満の鉄分を含む、総合ビタミン剤を継続して使用することは可能)
- ・ 全身化学療法および放射線療法を受けている方。
- ・ 腎透析を受けている（過去、現在、または今後6ヶ月以内に予定されている）
- ・ 過去5年以内にいずれかの臓器に悪性腫瘍の既往歴がある
(非浸潤性の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、子宮頸部上皮内新生物を除く)
- ・ 心不全以外の末期疾患で、生存期間が12ヶ月未満と予想されるもの。
- ・ 慢性肝疾患、アラントランスアミナーゼ、またはアスパラギン酸トランスアミナーゼが正常範囲の上限の3倍を超えている。
- ・ B型肝炎抗原陽性、C型肝炎ウイルスリボ核酸陽性であることが判明している。

Intervention & Comparison

- 1 : 1 の比率で 2 群に無作為割り当て
 - ①カルボキシマルトース鉄群（投与方法は、のちほど詳細）
 - ②プラセボ群
- 層別化：
 - 性別、年齢、心不全の病因、心不全の期間、国、センターごと
- 盲検されていない試験担当者が、試験薬の調整・投与を担当
 - 患者・他の治験関係者のマスキングを維持するため
 - 黒い注射器とカーテンなどの仕切りを使用

Intervention & Comparison

| 体重(kg) | <70 | | ≧70 | | 体重関係なく |
|----------------|--|-------|--|--|---|
| Hb(g/dL) | 8~10 | 10~14 | 8~10 | 10~14 | 14~15 |
| 初回 |  ※ ¹ | |  | |  |
| 6週間後 |  | — |  |  | — |
| 12週間後 24週間後 | ※ ² 鉄欠乏症あり：  | | | | |

※¹ カルボキシマルトース鉄 500mg/10mL/瓶

※² 血清フェリチン100ng/mL未満、TSAT20%未満の場合：血清フェリチン100ng/mL~299ng/mL

● Primary Outcome

52週間のフォローアップまでの
心不全による入院と心血管死亡からなる複合アウトカム

● Secondary Outcome

無作為化後52週間までの

- ・ 心血管総入院数と心血管死亡の複合
- ・ 心血管死亡
- ・ 心不全総入院数
- ・ 最初の心不全入院 or 心血管死亡までの期間
- ・ 心不全入院 or 心血管死亡による損失日数

Journal Clubの10ステップ

- 6. 論文の妥当性を批判的に吟味**
7. Primary Outcomeをまとめる
8. 結果を自分の患者に適応できるかを評価
9. 実際に症例に戻って結論を出す
10. スライドにまとめる

論文の妥当性を吟味

●患者はランダム化されているか？

⇒ 自動ウェブ応答システム

●分からないように隠蔽化されているか？

⇒ カルボキシマルトース第二鉄は、暗褐色の溶液で容易に区別できるため、研究評価に関与していない研究要員が、研究薬物の調整・投与担当。患者・他の治験関係者のマスキングを維持するために、黒い注射器とカーテンなどの仕切りを使用。

●患者背景は両群で等しいか？

⇒ 等しい

Baseline Characteristics①

| | Ferric carboxymaltose (n=558) | Placebo (n=550) |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| Age, years | 71.2 (10.8) | 70.9 (11.1) |
| Sex | | |
| Male | 314 (56%) | 300 (55%) |
| Female | 244 (44%) | 250 (45%) |
| Race | | |
| White | 528 (95%) | 523 (95%) |
| Asian | 26 (5%) | 22 (4%) |
| Other | 4 (1%) | 5 (1%) |
| Comorbidities | | |
| Previous myocardial infarction | 229 (41%) | 213 (39%) |
| Previous stroke | 53 (9%) | 66 (12%) |
| Previous coronary revascularisation | 195 (35%) | 206 (37%) |
| Hypertension | 468 (84%) | 471 (86%) |
| Atrial fibrillation or flutter | 314 (56%) | 305 (55%) |
| Diabetes | 227 (41%) | 243 (44%) |
| Dyslipidaemia | 300 (54%) | 292 (53%) |
| Chronic kidney disease | 222 (40%) | 227 (41%) |
| Smoking | 217 (39%) | 202 (37%) |

女性

アジア人

併存症

心房細動

CKD

HFrEF : 約70%

| | Ferric carboxymaltose (n=558) | Placebo (n=550) |
|--|-------------------------------|-----------------|
| Systolic blood pressure, mm Hg | 119.8 (15.2) | 119.7 (15.6) |
| Diastolic blood pressure, mm Hg | 72.6 (10.3) | 71.9 (9.9) |
| Heart rate, beats per min | 74.5 (13.2) | 74.2 (12.8) |
| Body-mass index, kg/m ² | 28.1 (5.6) | 28.0 (5.7) |
| NYHA functional class* | | |
| Class I | 14 (3%) | 8 (1%) |
| Class II | 255 (46%) | 240 (44%) |
| Class III | 272 (49%) | 277 (50%) |
| Class IV | 16 (3%) | 22 (4%) |
| LVEF†, % | 32.6% (9.6) | 32.7% (10.0) |
| LVEF category† | | |
| <25% | 104 (19%) | 122 (22%) |
| 25–39% | 288 (52%) | 243 (44%) |
| 40–49% | 166 (30%) | 184 (33%) |
| Ischaemic cause of heart failure | 265 (47%) | 257 (47%) |
| Previous history of heart failure | 405 (73%) | 385 (70%) |
| Device therapy | | |
| Implantable cardioverter-defibrillator | 67 (12%) | 64 (12%) |
| Cardiac resynchronisation therapy | 33 (6%) | 30 (5%) |

Baseline Characteristics②

過去12か月の
HFによる入院

ACE阻害薬
使用

β遮断薬使用

ループ利尿薬
使用

| | Ferric carboxymaltose (n=558) | Placebo (n=550) |
|---|-------------------------------------|--------------------|
| (Continued from previous column) | | |
| Heart failure history | | |
| Newly diagnosed at index hospitalisation | 153 (27%) | 165 (30%) |
| Hospitalisation for heart failure in previous 12 months | 152 (27%) | 153 (28%) |
| Hospitalisation for heart failure >12 months before index hospitalisation | 253 (45%) | 232 (42%) |
| Pharmacotherapy | | |
| Angiotensin converting enzyme inhibitor | 293 (53%) | 283 (51%) |
| Angiotensin receptor blocker | 97 (17%) | 100 (18%) |
| Angiotensin receptor neprilysin inhibitor | 35 (6%) | 36 (7%) |
| Mineralocorticoid receptor antagonist | 376 (67%) | 352 (64%) |
| β blocker | 453 (81%) | 461 (84%) |
| Digitalis glycosides | 83 (15%) | 101 (18%) |
| Loop diuretic | 483 (87%) | 465 (85%) |

貧血

フェリチン

TSAT

| | Ferric carboxymaltose (n=558) | Placebo (n=550) |
|---|-------------------------------------|---------------------|
| Laboratory test results | | |
| NT-proBNP, pg/mL | 4743 (2781-8128) | 4684 (2785-8695) |
| BNP, pg/mL | 1068 (802-1715) | 1204 (803-1955) |
| Haemoglobin, g/dL | 12.3 (1.6) | 12.1 (1.6) |
| Anaemia | 292 (52%) | 312 (57%) |
| Ferritin, ng/mL | 83.9 (62.2) | 88.5 (68.6) |
| Ferritin <100 ng/mL | 408 (73%) | 380 (69%) |
| Transferrin saturation, % | 15.2% (8.3) | 14.2% (7.5) |
| Transferrin saturation <20% | 457 (82%) | 469 (85%) |
| eGFR <60 mL/min per 1.73 m ² | 292 (52%) | 288 (52%) |
| Phosphorus, mg/dL | 3.65 (0.727) | 3.83 (0.975) |

●何重盲検？

○対象者 ○治療者 ○評価者 ○データ解析者

⇒ 4重盲検

●解析時に最初のランダム化は守られているか？

⇒ 修正ITT解析が行われている。

●追跡期間は十分か？

⇒ 52週間（±10日間）

心不全のアウトカム評価として十分と考える。

●症例数は十分だったか？

⇒過去の試験・レジストリのデータに基づき、

プラセボ群の心不全による入院又は心血管死の再発率を年間 0.7 件と予測

検出力80%、両側 α エラー0.05と設定し

主要複合エンドポイントの割合比が0.75であることを検出するためには、

1000人（各治療群500人）の患者が必要

9%の脱落を考慮して、**1100**人の患者を計画。

- **結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか**

 - カルボキシマルトース鉄群：脱落28人

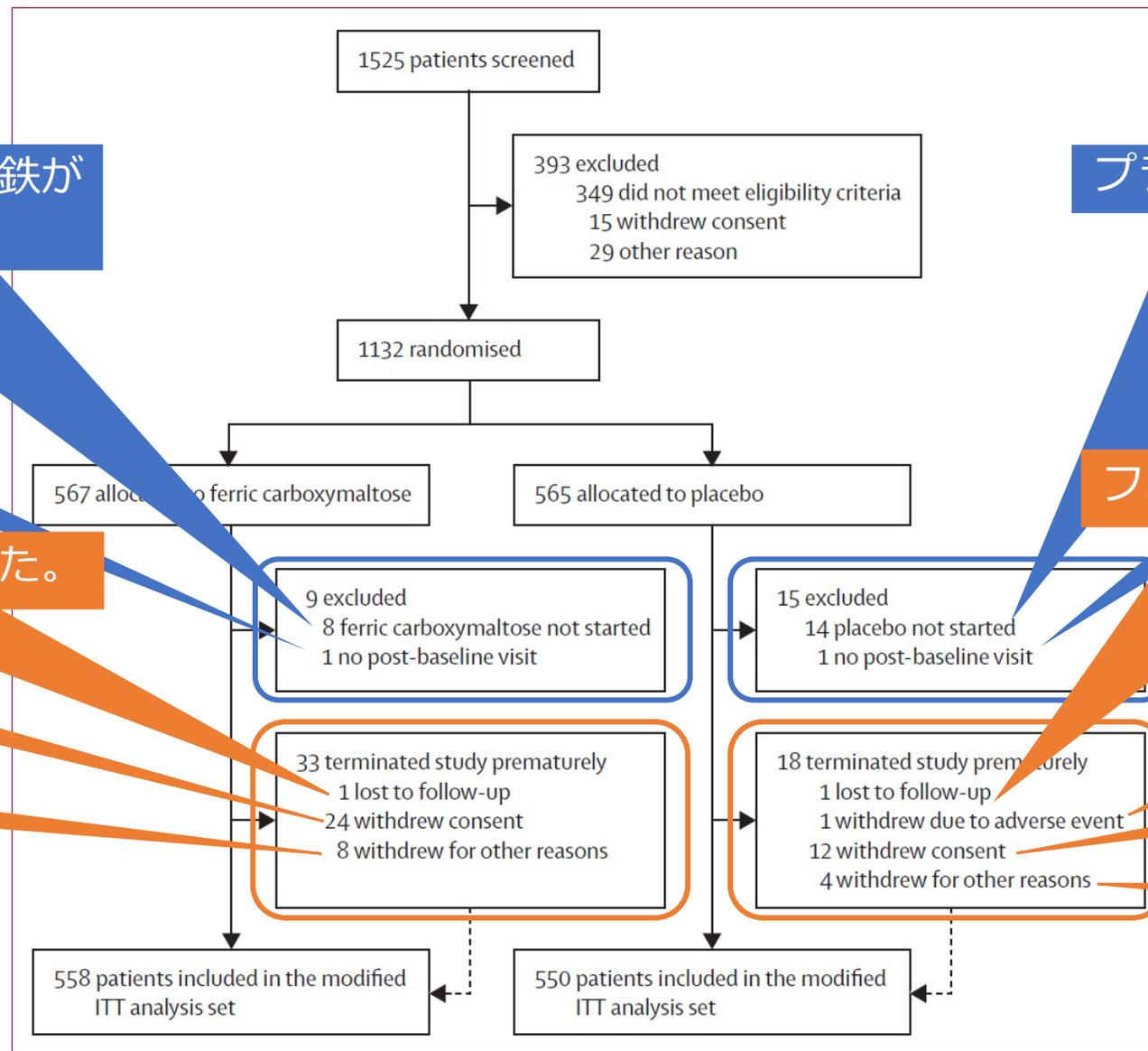
 - プラセボ群：脱落17人

- **追跡率**

 - : 95.9%

 - ⇒ **追跡率80%を超えている**

Trial profile (修正Intention-to-treat)



カルボキシマルトース第二鉄が開始されていない。

1回目の投与後、訪問がなかった。

フォローアップできなかった。

同意を撤回した。

他の理由で辞退。

プラセボが開始されていない。

1回目の投与後、訪問がなかった。

フォローアップできなかった。

有害事象により中止となった。

同意を撤回した。

他の理由で辞退。

Journal Clubの10ステップ

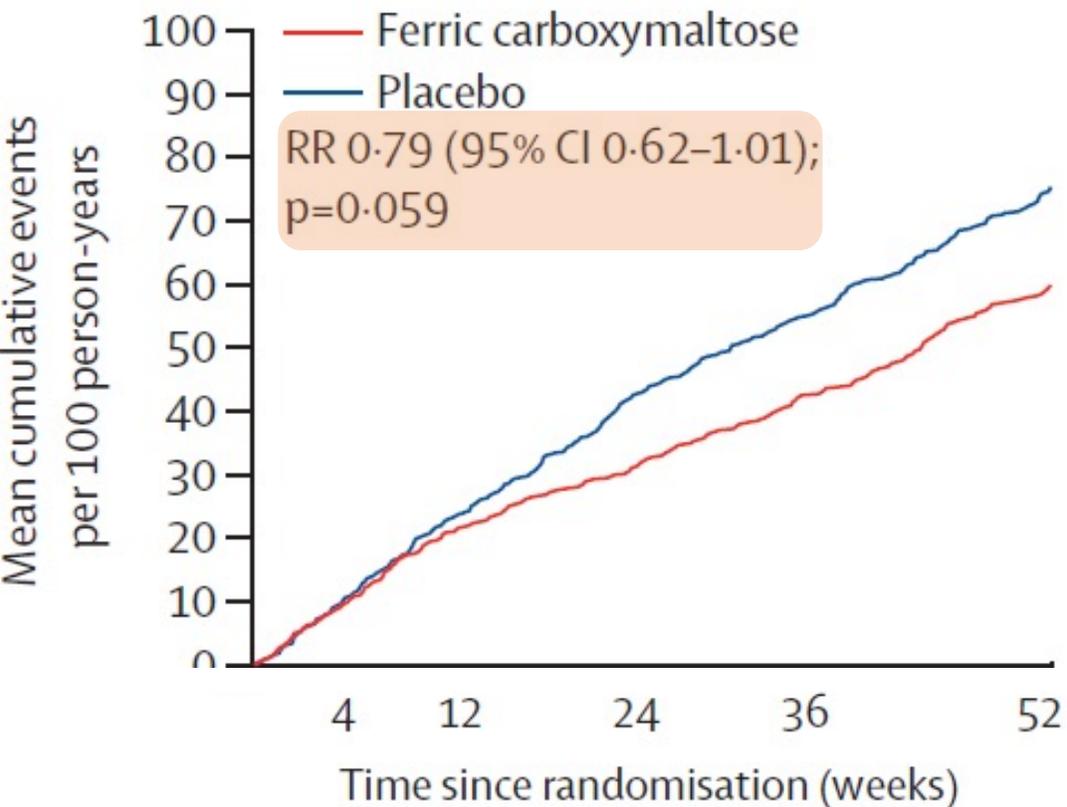
6. 論文の妥当性を批判的に吟味
- 7. Primary Outcomeをまとめる**
8. 結果を自分の患者に適応できるかを評価
9. 実際に症例に戻って結論を出す
10. スライドにまとめる

Primary Outcome

52週間後までの

心不全入院と心血管死亡の複合アウトカム

A Primary outcome: total heart failure hospitalisations and cardiovascular death



修正ITT解析：**有意差無し**

RR 0.79 95%CI 0.62~1.01, P=0.059

COVID-19感度分析：**有意差有り**

RR 0.75 95%CI 0.59~0.96, P=0.024

NNT 5.92

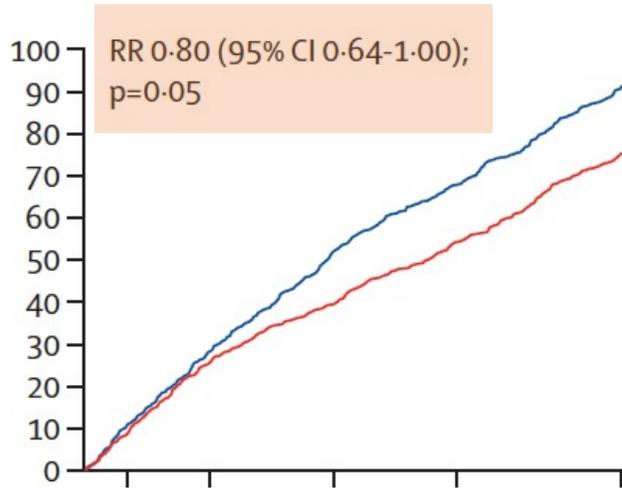
RR:リスク比

COVID-19解析でが
カルボキシマルトース静注はプラセボに比べて
有意にリスク減少

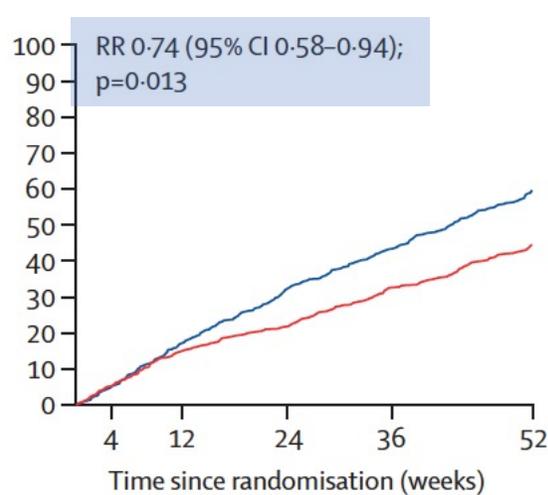
Secondary Outcome

- B 全心不全による入院または心血管死亡
- C 全心不全入院
- D 心血管死亡
- E 初回心不全または心血管死亡

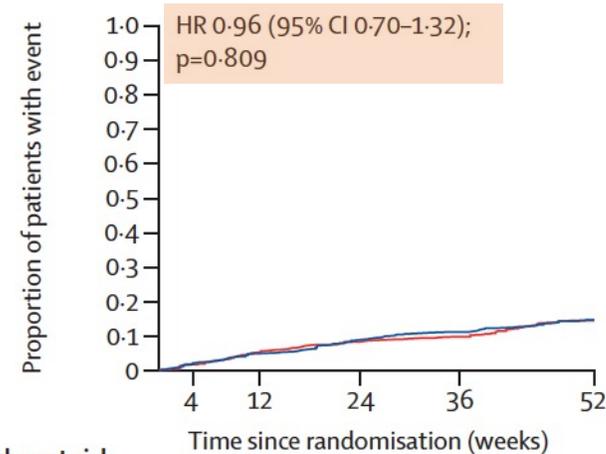
B Total cardiovascular hospitalisations and cardiovascular death



C Total heart failure hospitalisations

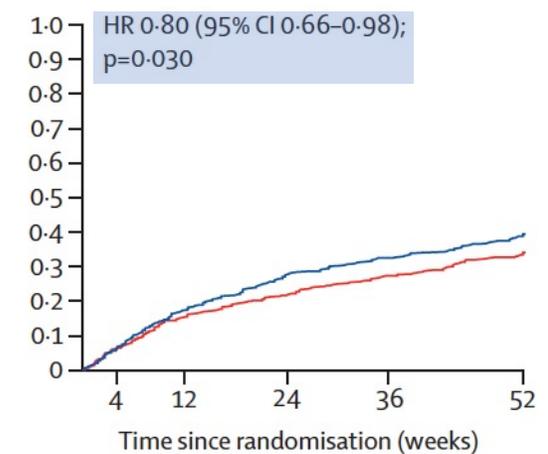


D Cardiovascular death



| | 4 | 12 | 24 | 36 | 52 |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ferric carboxymaltose | 544 | 509 | 483 | 468 | 289 |
| Placebo | 537 | 511 | 486 | 465 | 285 |

E First heart failure hospitalisation or cardiovascular death



カルボキシマルトース静注はプラセボに比べて

B 全心不全による入院または心血管死亡, D 心血管死亡 有意差なし

C 全心不全による入院, E 心血管死亡 有意にリスクを減少

有害事象

| Adverse event reporting | FCM (n=559) | | Placebo (n=551) | |
|--|-------------|----------|-----------------|----------|
| | n (%) | events n | n (%) | events n |
| Reported adverse events | 357 (63.9) | 1246 | 360 (65.3) | 1314 |
| Reported serious adverse events | 250 (44.7) | 547 | 282 (51.2) | 632 |
| Adverse events leading to withdrawal of study treatment | 61 (10.9) | 71 | 79 (14.3) | 88 |
| Adverse event leading to study discontinuation | 98 (17.5) | 117 | 96 (17.4) | 123 |
| Adverse event leading to hospitalization | 226 (40.4) | 483 | 257 (46.6) | 561 |
| Adverse events of interest by MedDRA System Organ Class | | | | |
| Cardiac Disorders | 224 (40.1) | 391 | 244 (44.3) | 453 |
| Infections and Infestations | 102 (18.2) | 143 | 121 (22.0) | 165 |
| Gastrointestinal | 64 (11.4) | 99 | 59 (10.7) | 94 |
| Diarrhoea | 17 (3.0) | 19 | 14 (2.5) | 16 |
| Constipation | 10 (1.8) | 10 | 10 (1.8) | 12 |
| Metabolism and nutrition disorder | 45 (8.1) | 74 | 85 (10.5) | 102 |
| Hypophosphataemia | 1 (0.2) | 1 | 1 (0.2) | 1 |
| Muskuloskeletal and connective tissue disorders | 24 (4.3) | 29 | 28 (5.1) | 33 |
| Bone pain | 0 (0) | 0 | 1 (0.2) | 1 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 13 (2.3) | 14 | 12 (2.2) | 14 |
| Pruritus | 3 (0.5) | 3 | 3 (0.5) | 3 |
| Rash | 2 (0.4) | 2 | 2 (0.4) | 2 |
| Urticaria | 1 (0.2) | 1 | 1 (0.2) | 1 |
| Neoplasms bening, malignant, and unspecified | 9 (1.6) | 13 | 7 (1.3) | 9 |
| Immune system disorders | 3 (0.5) | 3 | 1 (0.2) | 1 |
| Drug hypersensitivity | 2 (0.4) | 2 | 0 (0) | 0 |
| Hypersensitivity | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 |

報告された有害事象

報告された重篤な有害事象

試験治療の中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象

入院に至った有害事象

心臓疾患

感染症

胃腸

代謝・栄養障害

筋骨格系・結合組織障害

皮膚・皮下組織障害

悪性新生物

免疫障害

⇒ 試験離脱となる有害事象・試験薬中止が必要となる有害事象の発生は同等だった

Limitation

- **COVID-19流行**の影響を受けた最初の大規模RCTの1つ
 - 欧州で2020年の3月～6月に**心不全入院が40%減少**
 - 完全な追跡調査の減少、入院件数の減少、プロトコルの遵守の低下**⇒**事前に設定したCOVID-19感度分析**で調整を行ったが試験結果にどこまで影響するかは不明である
- Baseline Characteristicsに含まれる各疾患の重症度や、行われている治療の内容の程度が各群で等しいのか不明
- プラセボとの比較で、経口鉄剤との比較はされていない

Journal Clubの10ステップ

6. 論文の妥当性を批判的に吟味
7. Primary Outcomeをまとめる
- 8. 結果を自分の患者に適応できるかを評価**
9. 実際に症例に戻って結論を出す
10. スライドにまとめる

自分の患者に適応できるか？

| | 論文の背景 | 目の前の患者 |
|--------------|-----------|--------|
| 年齢 | 70歳 | 88歳 |
| 性別 | 女性 (44%) | 女性 |
| 人種 | アジア人 (5%) | アジア人 |
| LVEF | 32.6% | 39.3% |
| Hb(g/dL) | 12.3 | 9.2 |
| フェリチン(ng/mL) | 83.9 | 258.8 |
| TSAT(%) | 15.2 | 19.1 |
| 心房細動 | 56% | あり |
| BNP(pg/ml) | 1068 | 1369.7 |

⇒アジア人は少ないが、大きく外れてはいない考える。

患者にとって、本当に大事なアウトカムが吟味されているか？

●論文のPrimary Outcome

心不全による総入院数+心血管死亡数の複合

⇒**真のアウトカム**である。

治療利益が治療による害を上回るか？ コスト

体重70kg未満・Hb：8～14g/dL



初回



6週



12週



24週

6078円×5瓶

3万390円/人

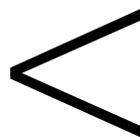
1割負担 3039円

× NNT 5.9 = 約 **18万円**



心不全入院費

約 **60万円** + 食費



カルボキシマルトース第二鉄
1瓶 500mg 6078円

治療利益が治療による害を上回るか？

●有効性

COVID-19感度分析

52週後までの心不全による総入院数と心血管死亡数の複合アウトカムを減少

●安全性

有害事象の有意差は出なかった。

本試験の結果は有効性が害を上回ると考える

日本で従来使用されていた含糖酸化鉄との比較

| | 含糖酸化鉄 | カルボキシマルトース 第二鉄 |
|-----------|--|---|
| 商品名 |  |  |
| 投与回数 | 毎日 | 週1回 |
| 一回投与量 | 40~120mg | 500~1500mg |
| 値段(1回あたり) | 60~180円 | 6078~18234円 |
| 適応 | 鉄欠乏症 | 鉄欠乏症 |

日本で従来使用されていた含糖酸化鉄との比較

●カルボキシマルトース第二鉄と比べてどうか？

Randomized Controlled Trial > Int J Hematol. 2019 Jan;109(1):41-49.
doi: 10.1007/s12185-018-2501-8. Epub 2018 Jul 23.

Comparison of efficacy and safety between intravenous ferric carboxymaltose and saccharated ferric oxide in Japanese patients with iron-deficiency anemia due to hypermenorrhea: a multi-center, randomized, open-label noninferiority study

Katsuya Ikuta ¹, Hideki Hanashi ², Kozo Hirai ³, Yoshiaki Ota ⁴, Yutaka Matsuyama ⁵, Asami Shimura ⁶, Masaru Terauchi ⁶, Mikio Momoeda ⁷

Affiliations + expand
PMID: 30039442 DOI: 10.1007/s12185-018-2501-8



鉄欠乏症の日本人患者において、**カルボキシマルトース第二鉄**が、
含糖酸化鉄に比べて、**非劣性**であることが示された！

日本で従来使用されていた含糖酸化鉄との比較

●カルボキシマルトース第二鉄の保険適応は？

- ①経口鉄剤の投与が困難、又は不適当な場合に限り使用。
- ②Hb値が 8.0g/dL 未満の患者。
- ③Hb値が 8.0g/dL 以上の場合は、手術前等早期に高用量の鉄補充が必要であって、含糖酸化鉄による治療で対応できない患者にのみ投与。
- ④投与前血中 Hb 値が 8.0g/dL以上の場合は、投与が必要と判断した理由を診療報酬明細書に記載。

※心不全のみでの保険適応はなく適応に注意

Journal Clubの10ステップ

6. 論文の妥当性を批判的に吟味
7. Primary Outcomeをまとめる
8. 結果を自分の患者に適応できるかを評価
- 9. 実際に症例に戻って結論を出す**
10. スライドにまとめる

症例に戻って結論を出す



- 心不全治療で消化器症状も改善した。
- **通院、点滴は可能な限りしたくない**という意向から、話し合い、経口鉄剤を再開する方針となった。
- 再開後も、消化器症状を認めなかった。

Journal Clubの10ステップ

6. 論文の妥当性を批判的に吟味
7. Primary Outcomeをまとめる
8. 結果を自分の患者に適応できるかを評価
9. 実際に症例に戻って結論を出す
- 10. スライドにまとめる**

スライドまとめ：EBMの5つのステップに沿って

1. 患者さんの問題を定式化

臨床的な疑問をPICOにあてはめて定式化できた。

2. 問題について情報を収集

ガイドライン・UpToDate・PubMedなどの二次文献を用い、問題解決となる一次文献を検索した。

3. 情報の批判的吟味

フォーマットに準じて、論文を体系的に評価した。

4. 情報の患者への適応を検討

論文の患者の特徴と目の前の患者の特徴を考えた上で、実際に適応するかを検討した。

2021 ESC ガイドラインで、鉄欠乏症と貧血に関する項目

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

| To reduce HF hospitalization/mortality - for selected patients | | | | |
|--|----------------------|---|-----------------------|------------------------|
| Volume overload | | | | |
| Diuretics | | | | |
| SR with LBBB ≥ 150 ms | | SR with LBBB 130–149 ms or non LBBB ≥ 150 ms | | |
| CRT-P/D | | CRT-P/D | | |
| Ischaemic aetiology | | Non-ischaemic aetiology | | |
| ICD | | ICD | | |
| Atrial fibrillation | Atrial fibrillation | Coronary artery disease | Iron deficiency | |
| Anticoagulation | Digoxin PVI | CABG | Ferric carboxymaltose | |
| Aortic stenosis | Mitral regurgitation | Heart rate SR > 70 bpm | Black Race | ACE-I/ARNI intolerance |
| SAVR/TAVI | TEE MV Repair | Ivabradine | Hydralazine/ISDN | ARB |

13.5 Iron deficiency and anaemia

Iron deficiency and anaemia are common in patients with HF, being independently associated with reduced exercise capacity, recurrent HF hospitalizations, and high CV and all-cause mortality.^{706,707} According to the World Health Organization criteria, anaemia is defined as a haemoglobin concentration <12 g/dL in women and <13 g/dL in men. In patients with HF, iron deficiency is defined as either a serum ferritin concentration <100 ng/mL or 100–299 ng/mL with transferrin saturation (TSAT) $<20\%$.^{708–710} Ferritin tissue expression and concentration in the peripheral blood is increased by inflammation and several disorders such as infection, cancer, liver disease, and HF itself. Hence, higher cut-off values have been applied for the definition of iron deficiency in patients with HF.^{709–711} Another marker reflecting depleted intracellular iron can be high serum soluble transferrin receptors, which derives from proteolysis of the membrane transferrin receptor. Its synthesis is increased in case of iron deficiency and is not affected by inflammation. High serum soluble transferrin receptors identify patients at high risk of death beyond standard prognostic variables.^{711,712} However, its applicability for iron supplementation therapy has not been demonstrated yet.

Iron deficiency, which can be present independently of anaemia, is present in up to 55% of chronic HF patients and in up to 80% of those with AHF.^{713–716} It may be caused by increased loss, reduced intake or absorption (i.e. malnutrition, gut congestion) and/or impaired iron metabolism caused by the chronic inflammatory activation of HF, although the exact cause of iron deficiency in HF remains unknown.

2021 ESC ガイドラインで、鉄欠乏症と貧血に関する項目

RCTs have shown that iron supplementation with i.v. ferric carboxymaltose is safe and improves symptoms, exercise capacity, and QOL of patients with HFrEF and iron deficiency.⁷²⁰⁻⁷²³ Meta-analyses of RCTs showed also a reduction in the risk of the combined endpoints of all-cause death or CV hospitalization, CV death or HF hospitalization, CV death or recurrent CV or HF hospitalizations.^{724,725} The favourable effects of iron supplementation were independent from anaemia coexistence.⁷²⁶ In AFFIRM-AHF, patients hospitalized for HF with LVEF <50% and concomitant iron deficiency were randomized to i.v. ferric carboxymaltose or placebo, repeated at 6- and then 12-week intervals if indicated according to repeat iron studies.⁵¹² Administration of ferric carboxymaltose did not significantly reduce the primary composite outcome of total HF hospitalizations and CV death at 52 weeks (rate ratio 0.79, 95% CI 0.62-1.01, $P = 0.059$). However, it reduced the composite endpoint of first HF hospitalization or CV death (HR 0.80, 95% CI 0.66-0.98, $P = 0.030$) and total HF hospitalizations (rate ratio 0.74, 95% CI 0.58-0.94, $P = 0.013$).⁵¹² Therefore, iron supplementation with i.v. ferric carboxymaltose should be considered for the improvement of symptoms, exercise capacity, and QOL in patients with HF and LVEF $\leq 45\%$. It should also be considered for the reduction of HF rehospitalizations in patients with LVEF <50% recently hospitalized for worsening HF. Ongoing trials are expected to provide more evidence on the effects of ferric carboxymaltose in patients with HFpEF. In addition, large outcomes trials with other iron formulations are ongoing in HFrEF, HFpEF, and AHF.⁷²⁷ Oral iron therapy is not effective in iron repletion and did not improve exercise capacity in patients with HFrEF and iron deficiency.⁷²⁸ It is therefore not recommended for the treatment of iron deficiency in the patients with HF.

Recommendations for the management of anaemia and iron deficiency in patients with heart failure

| Recommendations | Class ^a | Level ^b |
|--|--------------------|--------------------|
| It is recommended that all patients with HF be periodically screened for anaemia and iron deficiency with a full blood count, serum ferritin concentration, and TSAT. | I | C |
| Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic patients with LVEF <45% and iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100-299 ng/mL with TSAT <20%, to alleviate HF symptoms, improve exercise capacity and QOL. ^{720,722,724} | IIa | A |
| Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic HF patients recently hospitalized for HF and with LVEF <50% and iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100-299 ng/mL with TSAT <20%, to reduce the risk of HF hospitalization. ⁵¹² | IIa | B |

© ESC 2021

今回のJGの論文について言及！

本邦のガイドラインでの見解も待たれる

Take Home Message

- **COVID-19流行の影響**はあるが、鉄欠乏症を有する急性心不全患者において、カルボキシマルトース第二鉄静注の投与は、プラセボに比較して、**心不全による総入院数と心血管死亡数の複合アウトカム**のリスクを減少した。
- 治療選択肢の1つとして考慮できるが、カルボキシマルトース第二鉄静注を選択する場合は**回数、コスト、適応**を考慮する必要がある。本邦でのコンセンサスが待たれる。