











European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2021) 42, 4905–4914
doi:10.1093/eurheartj/ehab411

FASTTRACK CLINICAL RESEARCH

Heart failure and cardiomyopathies

The effect of intravenous ferric carboxymaltose on cardiac reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy—the IRON-CRT trial

Pieter Martens  ^{1*}, **Matthias Dupont**  ¹, **Jeroen Dauw**  ¹, **Petra Nijst**  ¹,
Lieven Herbots  ², **Paul Dendale**  ², **Pieter Vandervoort** ¹,
Liesbeth Bruckers  ³, **Wai Hong Wilson Tang**  ⁴, and **Wilfried Mullens** ^{1,5}

¹Department of Cardiology, Ziekenhuis Oost-Limburg, Schiepse Bos 6, Genk 3600, Belgium; ²Department of Cardiology, Jessa Ziekenhuis, Stadsomvaart 11, 3500 Hasselt, Belgium; ³Data Science Institute, Centrum for Statistics (CenStat), University Hasselt, Agoralaan building D, 3590 Diepenbeek, Belgium; ⁴Department of cardiovascular medicine, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue, Desk J3-4, Cleveland, OH 44195, USA; and ⁵Biomedical Research Institute, Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Agoralaan building C, 3590 Diepenbeek, Belgium

Received 12 March 2021; revised 6 May 2021; editorial decision 25 May 2021; accepted 15 June 2021; online publish-ahead-of-print 29 June 2021

SOFÍA PIZARRO
RESIDENCIA DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL ARGERICH



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

INTRODUCCIÓN

- La deficiencia de hierro es común en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) y se asocia con **reducción de la capacidad funcional, un bajo rendimiento en el ejercicio y un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular.**
- El hierro es un cofactor esencial en las fosforilación oxidativa y las enzimas antioxidantes, como fuente de energía, y está involucrado en la fisiopatología de la remodelación cardíaca progresiva.



INTRODUCCIÓN

- En condiciones fisiológicas normales, la contractilidad aumenta desproporcionadamente con respecto a la frecuencia cardíaca, fenómeno denominado relación fuerza-frecuencia positiva.
- En pacientes con ICFEr y déficit de hierro:
 - **el gasto cardíaco aumenta durante el ejercicio** aunque en menor proporción en comparación con aquellos sin déficit.
 - quienes reciben terapia de resincronización cardíaca **(TRC) muestran una remodelación inversa disminuida** en comparación con aquellos sin déficit.

INTRODUCCIÓN

- El siguiente estudio se basó en la evidencia previamente existente de insuficiencia cardíaca que recomienda el uso de hierro carboximaltosa (FCM) para aliviar los síntomas, mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida.
- Utilizó una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inicial de hasta 45 % en función de los datos de dichos ensayos, que presentaban esto como un criterio de inclusión.



DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, prospectivo realizado en dos sitios en Bélgica entre noviembre de 2017 y junio de 2019.

OBJETIVO

Determinar si el tratamiento con FCM:

- Produce un **incremento de la remodelación cardíaca inversa** en pacientes con TRC, deficiencia de hierro y FEVI persistentemente reducida.
- Es capaz de **mejorar el estado contráctil** cardíaco en la ICFEr mediante la evaluación de la relación fuerza-frecuencia.



DISEÑO DEL ESTUDIO

Para medir la relación fuerza/frecuencia se utilizó el índice de contractilidad cardíaca (CCI):

$$\frac{\text{TAS}}{\text{LVESV/área de superficie corporal}}$$

- Los pacientes se sometieron a estimulación biventricular en modo DDD a diferentes frecuencias midiéndose a los 5 minutos la TAS y posteriormente el LVESV por ecocardiografía.



MÉTODOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mayores de 18 años.

Insuficiencia cardíaca estable.

TRC como parte del tratamiento para ICFEr > 6 meses antes.

FEVI persistentemente reducida <45 %.

> 98 % de estimulación biventricular en los últimos 6 meses.

IC sintomática.

Deficiencia de hierro.

MÉTODOS

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

SatTF > 45%, Hb > 15 g/dl, PCR > 20 mg/L.

Infección, sangrado o neoplasia activa.

Terapia inmunosupresora o diálisis.

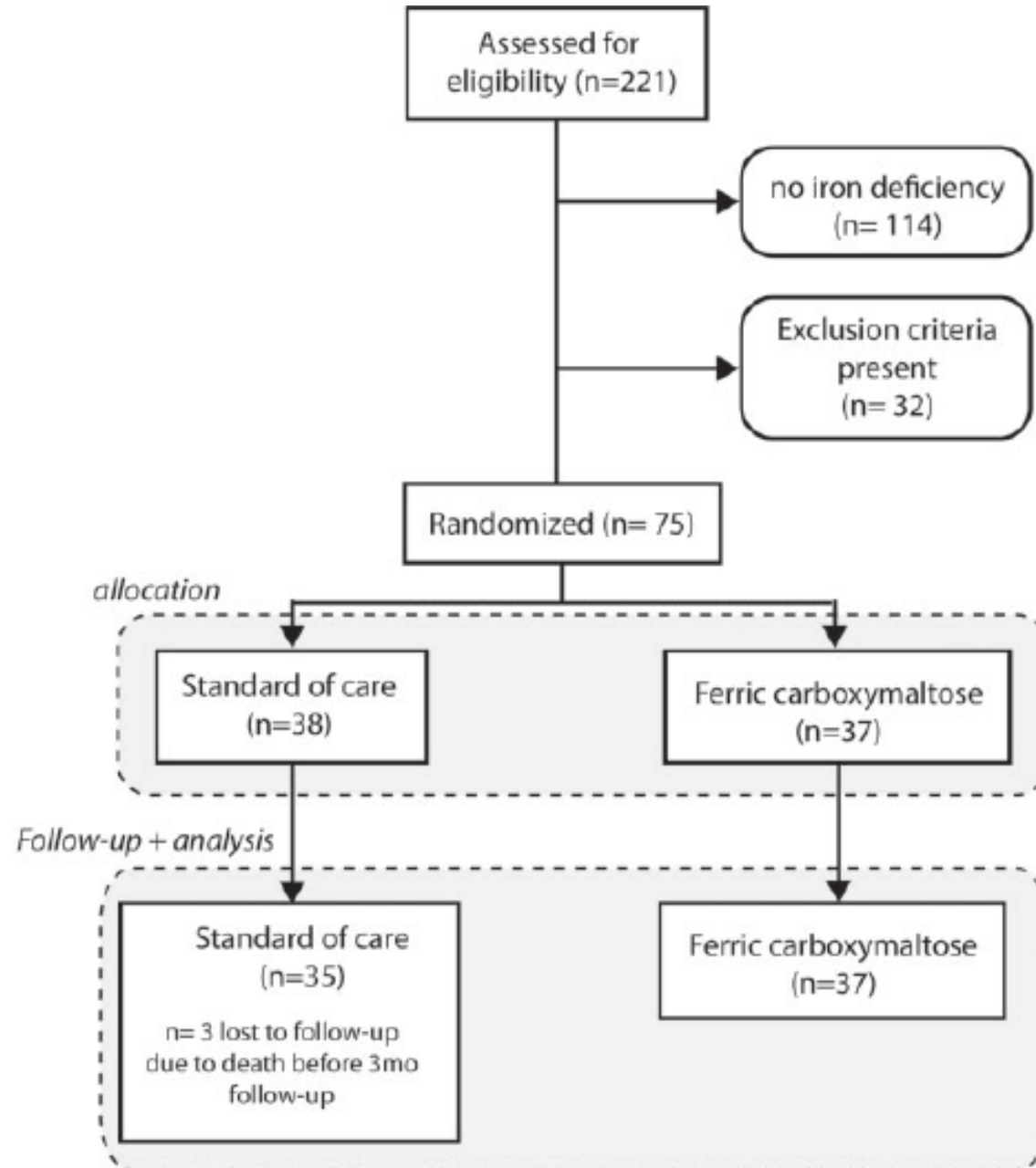
Valvulopatía severa no corregida, cirugía mayor.

Uso de EPO, hierro o transfusiones.

Angina inestable, SCA, ACV.

Calidad de imagen insuficiente para una ecocardiografía tridimensional.

DISEÑO DEL ESTUDIO



PUNTOS FINALES

PUNTO FINAL PRIMARIO



Cambio de la FEVI desde el inicio hasta el seguimiento a los 3 meses.

PUNTO FINAL SECUNDARIO



Cambio del volumen telesistólico (LVESV) y telediastólico del ventrículo izquierdo (LVESV) desde el inicio hasta los 3 meses.



OTROS PUNTOS FINALES

- Consumo máximo de oxígeno (VO_2) y pendiente de ventilación minuto/producción de dióxido de carbono (Vmi/VCO_2) en prueba de ejercicio.
- Puntuación del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City.
- Nivel de NT-proBNP.



CARACTERÍSTICAS BASALES

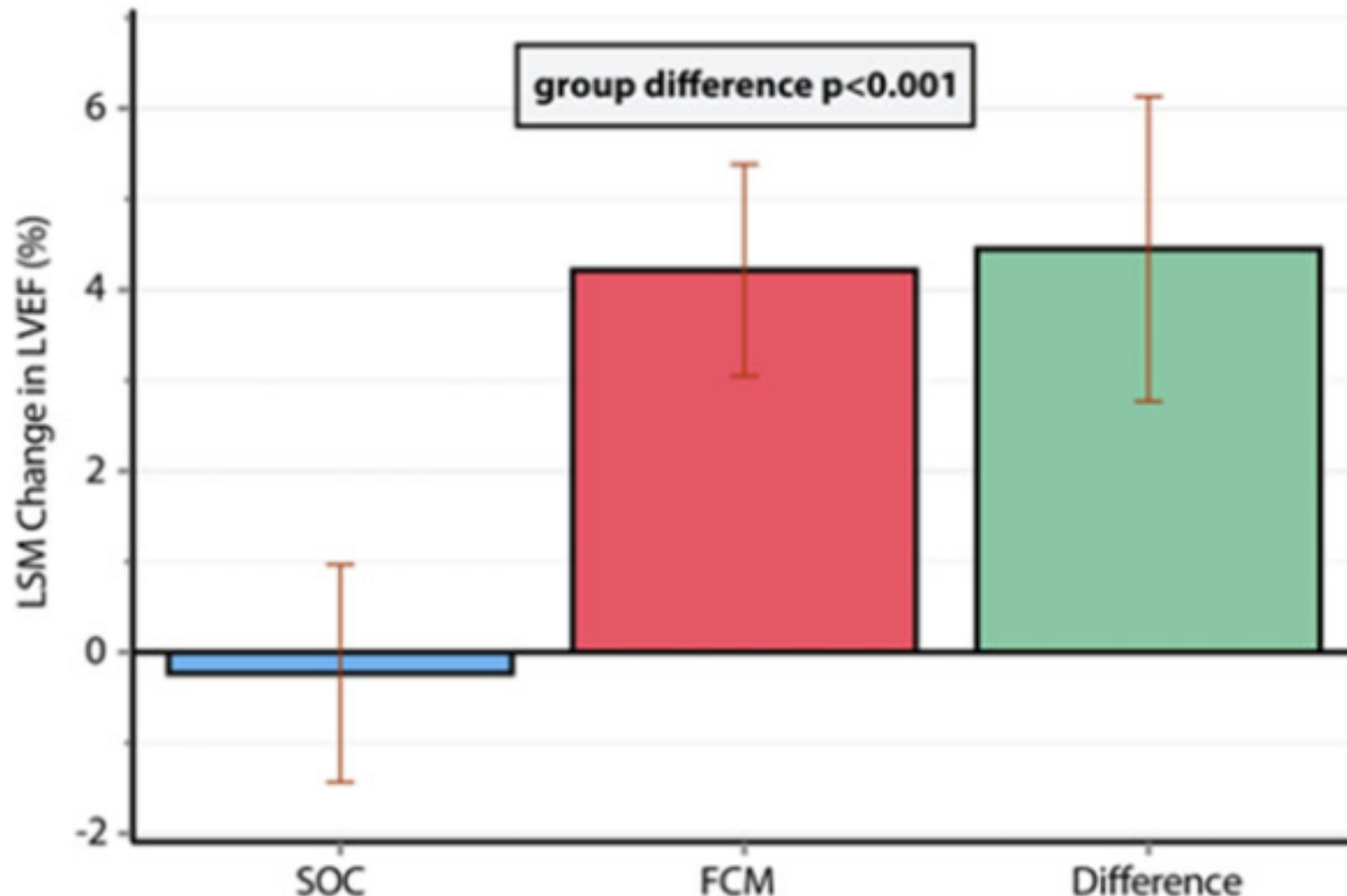
Parameter	Standard of care (n = 38)	Ferric carboxymaltose (n = 37)	P-value
Demographics			
Age, years	73 ± 9	72 ± 12	0.594
Male sex	25 (66)	26 (70)	0.677
Medical history			
Hypertension	37 (97)	32 (87)	0.082
Diabetes	19 (50)	17 (46)	0.725
Stroke	4 (11)	1 (3)	0.174
COPD	7 (18)	5 (14)	0.562
Malignancy	4 (11)	2 (5)	0.414
Valve surgery	6 (16)	5 (14)	0.781
Peripheral artery disease	3 (8)	5 (14)	0.431
Former/active smoking	21 (55)	20 (44)	0.684
Heart failure features			
Ischaemic etiology	24 (63)	19 (51)	0.301
NYHA class II	19 (50)	22 (59)	0.411
NYHA class III	19 (50)	15 (41)	0.411
Baseline LVEF, %	34 ± 7	33 ± 8	0.411
Baseline LVESV, mL	129 ± 60	133 ± 62	0.845
Baseline LVEDV, mL	191 ± 74	195 ± 75	0.739
Baseline peak VO ₂ , mL/kg/min	10.86 ± 3.51	10.99 ± 4.96	0.906



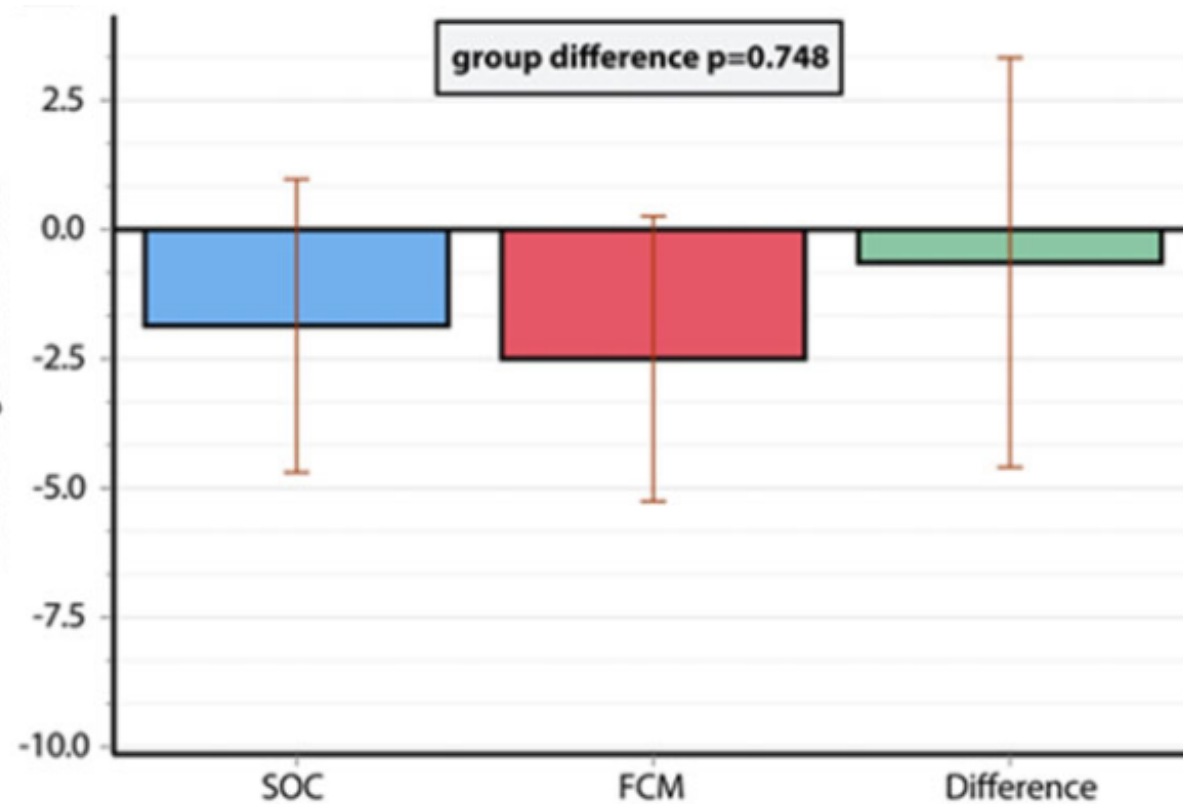
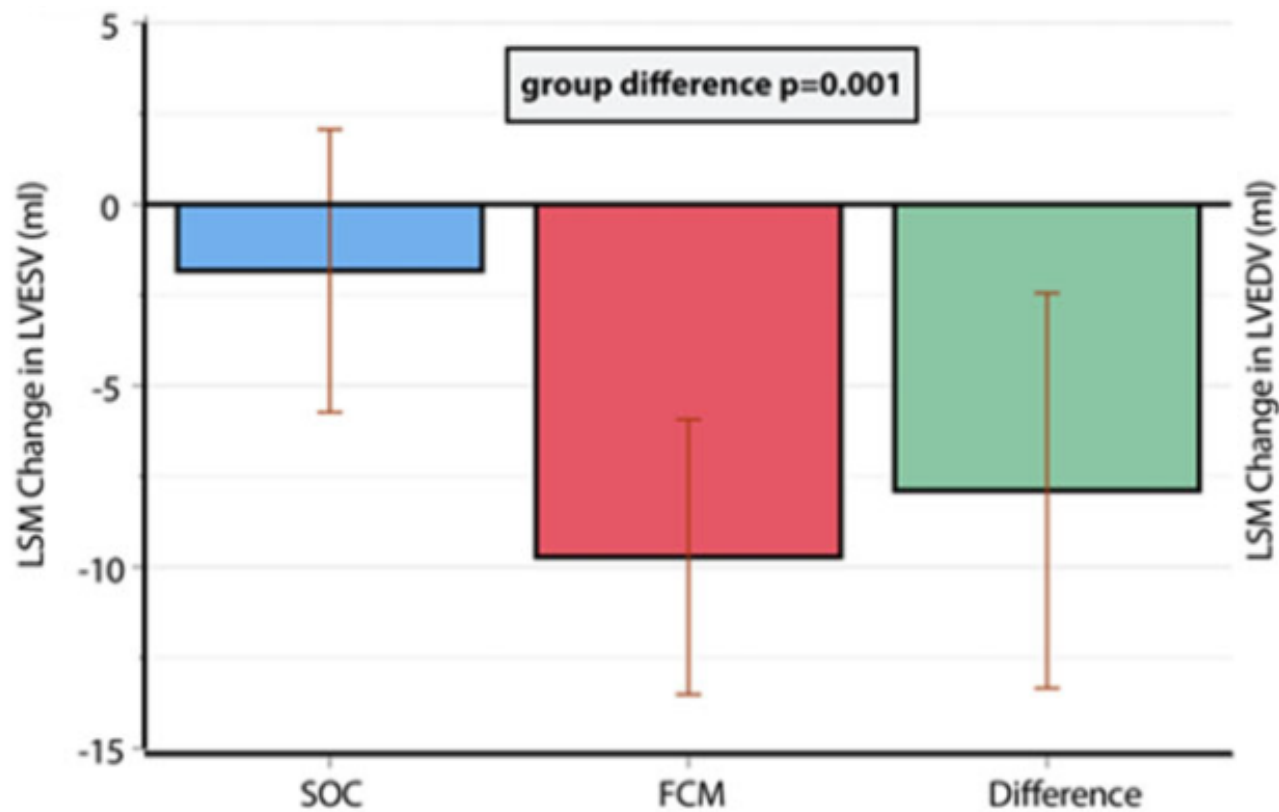
CARACTERÍSTICAS BASALES

Parameter	Standard of care (n = 38)	Ferric carboxymaltose (n = 37)	P-value
Physical features			
Body mass index, kg/m ²	27 ± 5	27 ± 5	0.779
Systolic blood pressure, mmHg	115 ± 15	121 ± 15	0.074
Laboratory parameters			
NT-proBNP, pg/mL	1604 [767–2204]	2227 [299–2967]	0.485
eGFR, mL/min/1.73 m ²	51 ± 22	56 ± 25	0.339
Haemoglobin, g/dL	13.1 ± 1.3	13.3 ± 1.2	0.522
Ferritin, µg/L	81 [43–99]	82 [38–106]	0.565
Transferrin saturation, %	19.4 ± 7.0	18.8 ± 6.0	0.611
C-reactive protein, mg/L	2.0 [1.2–4.0]	1.7 [0.95–7.8]	0.903
Heart failure therapies			
ACEi/ARB/ARNi	33 (87)	34 (92)	0.475
ARNi	18 (47)	20 (54)	0.563
Beta-blocker	37 (97)	37 (100)	0.321
MRA	29 (76)	30 (81)	0.615
Loop diuretics	21 (55)	20 (54)	0.916
CRT-D	19 (50)	23 (62)	0.289

EFFECTO SOBRE EL PUNTO FINAL PRIMARIO

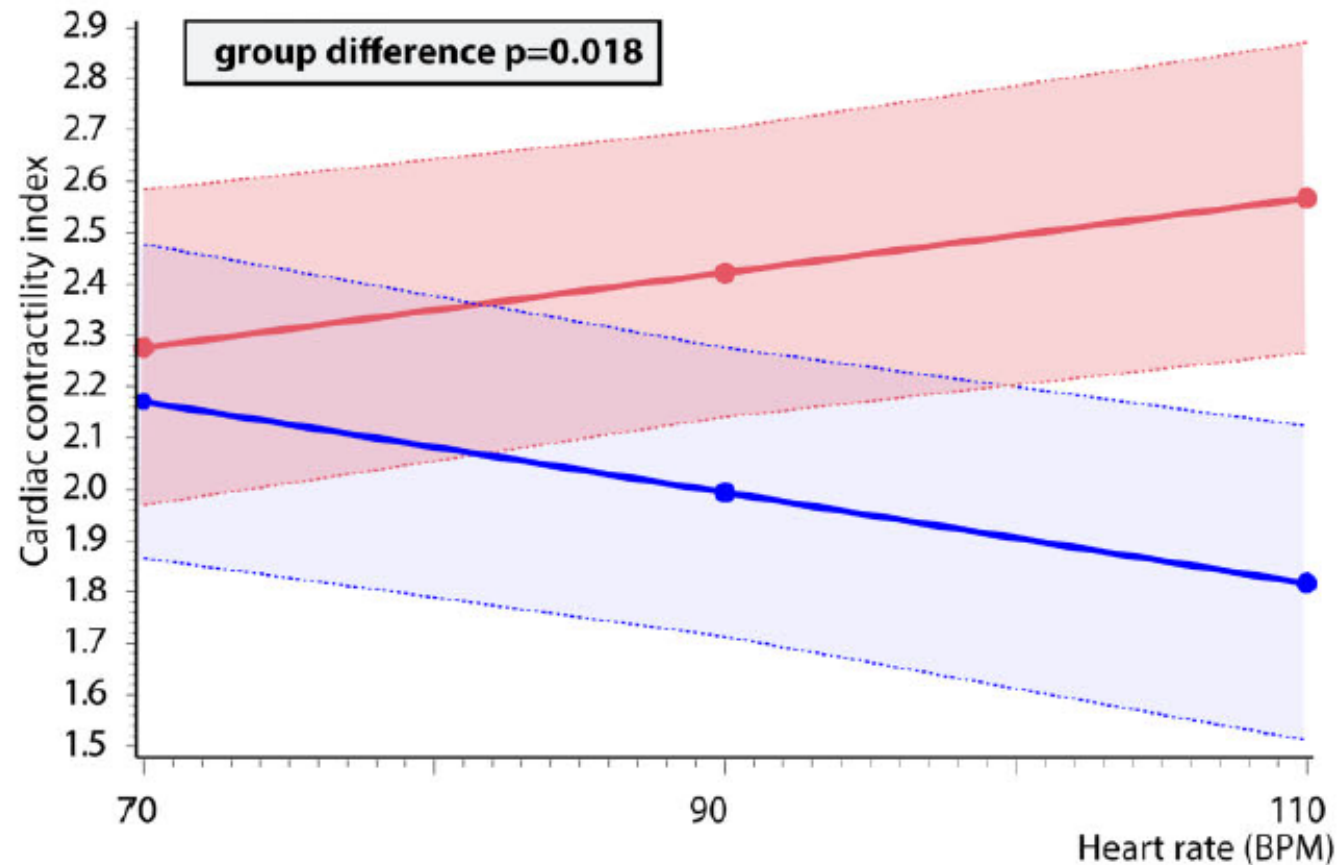


EFFECTO SOBRE EL PUNTO FINAL SECUNDARIO



EFFECTO SOBRE LA RELACIÓN FUERZA/FRECUENCIA

A Follow-up CCI slope FCM vs SOC

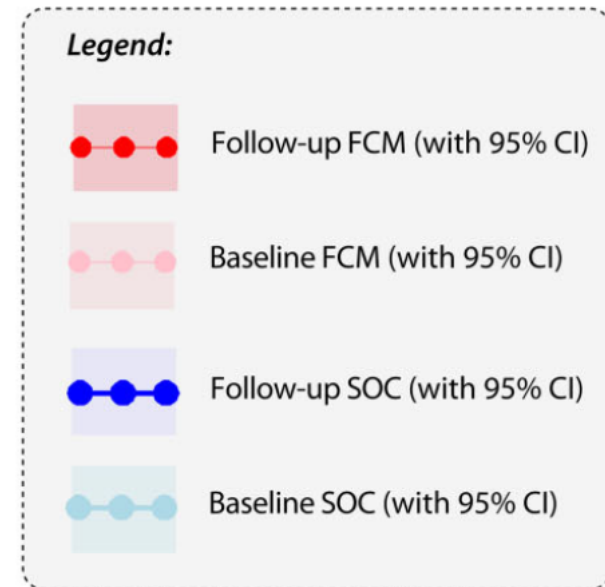
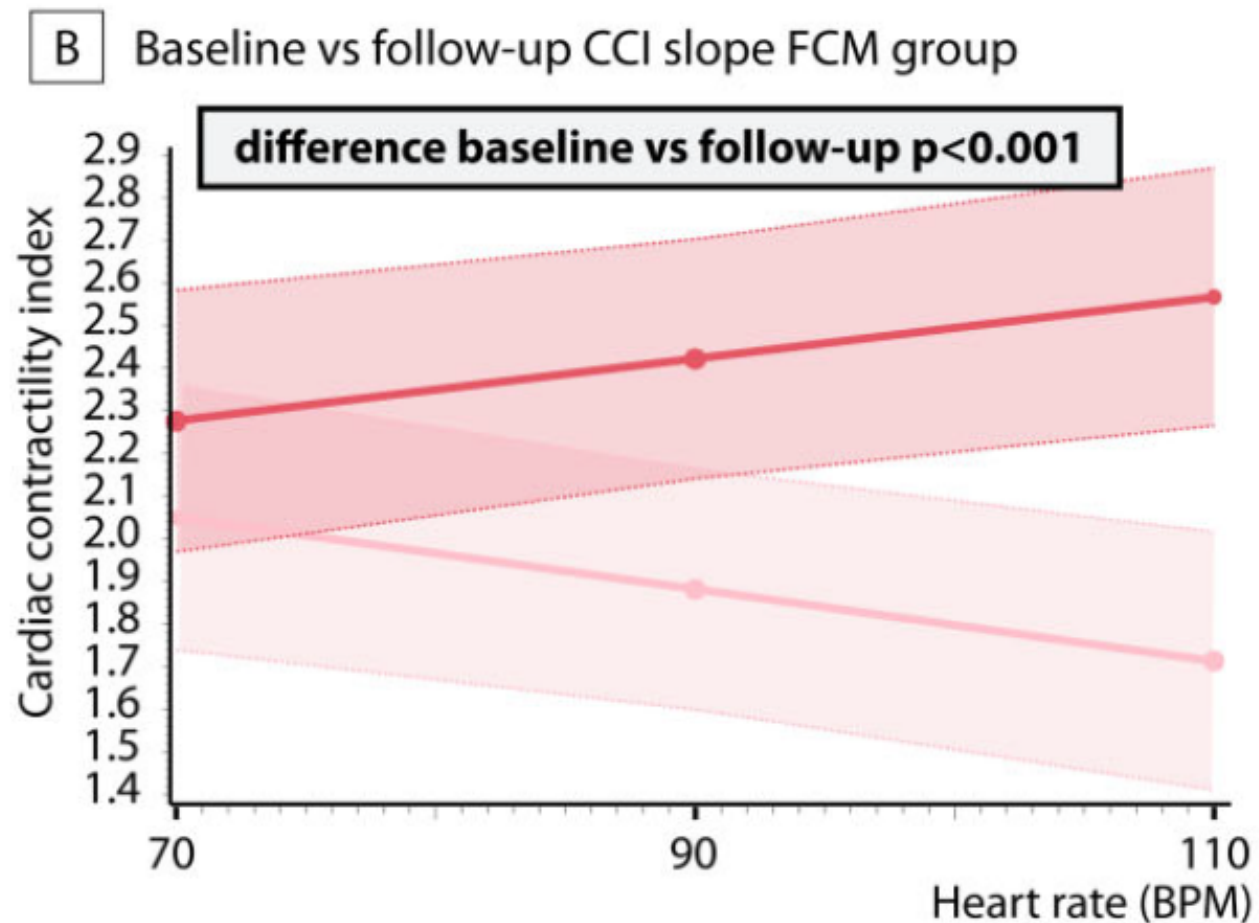


Legend:

- Follow-up FCM (with 95% CI)
- Baseline FCM (with 95% CI)
- Follow-up SOC (with 95% CI)
- Baseline SOC (with 95% CI)

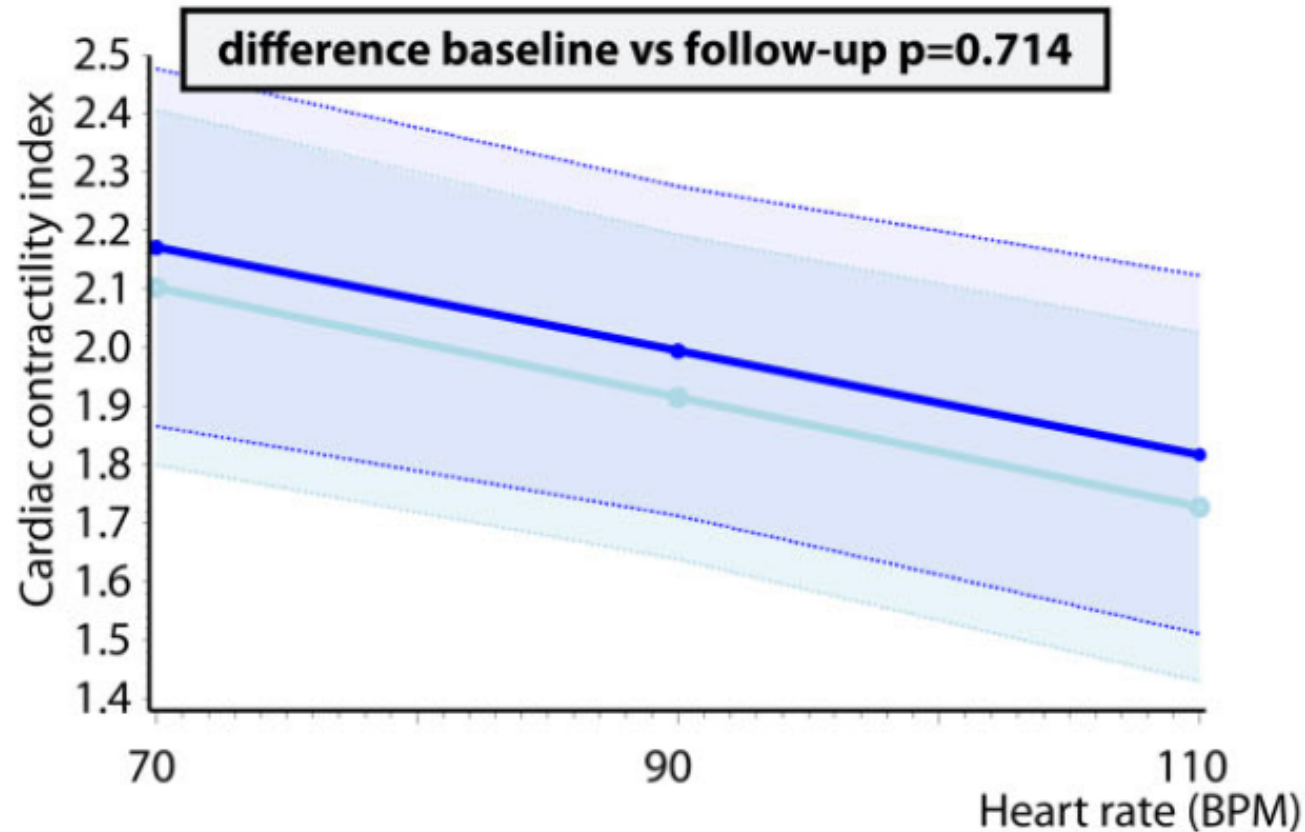


EFEECTO SOBRE LA RELACIÓN FUERZA/FRECUENCIA



EFEECTO SOBRE LA RELACIÓN FUERZA/FRECUENCIA

C Baseline vs follow-up CCI slope SOC group

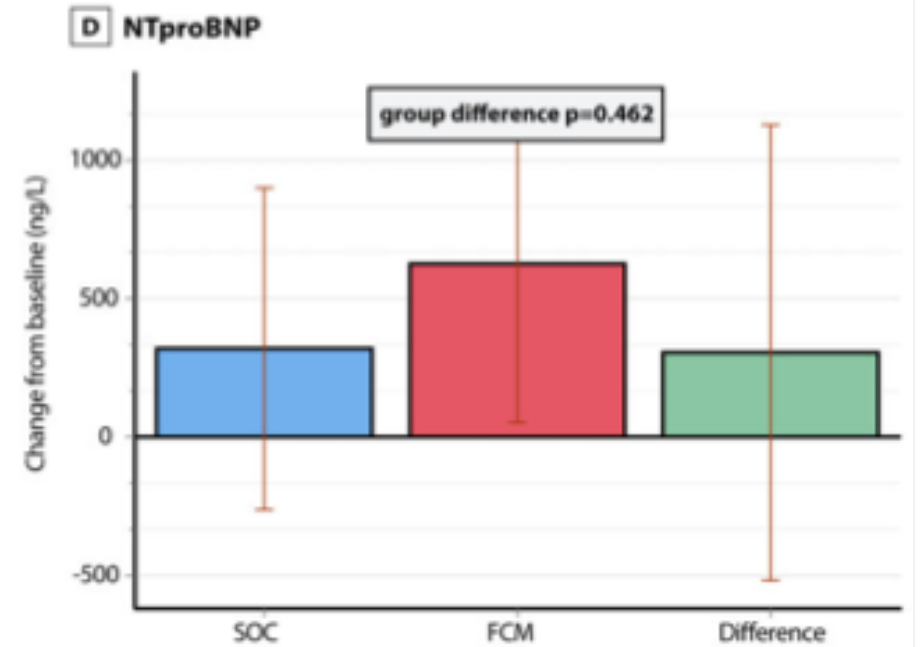
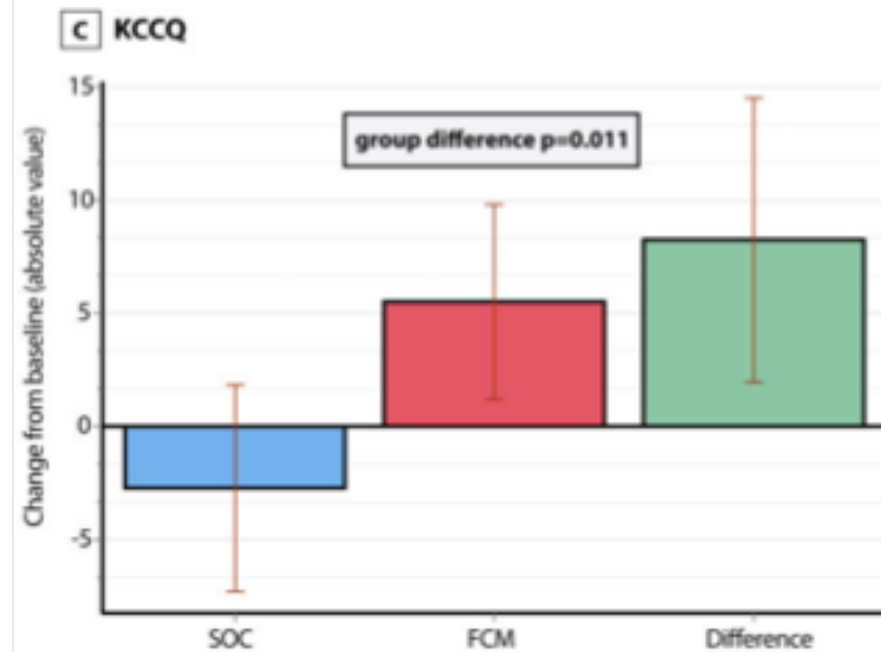
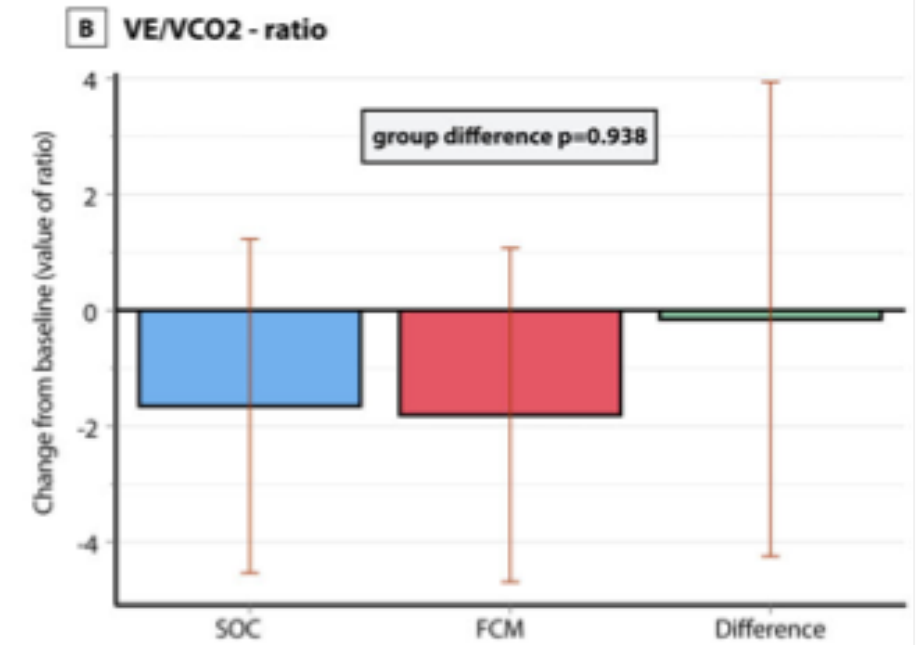
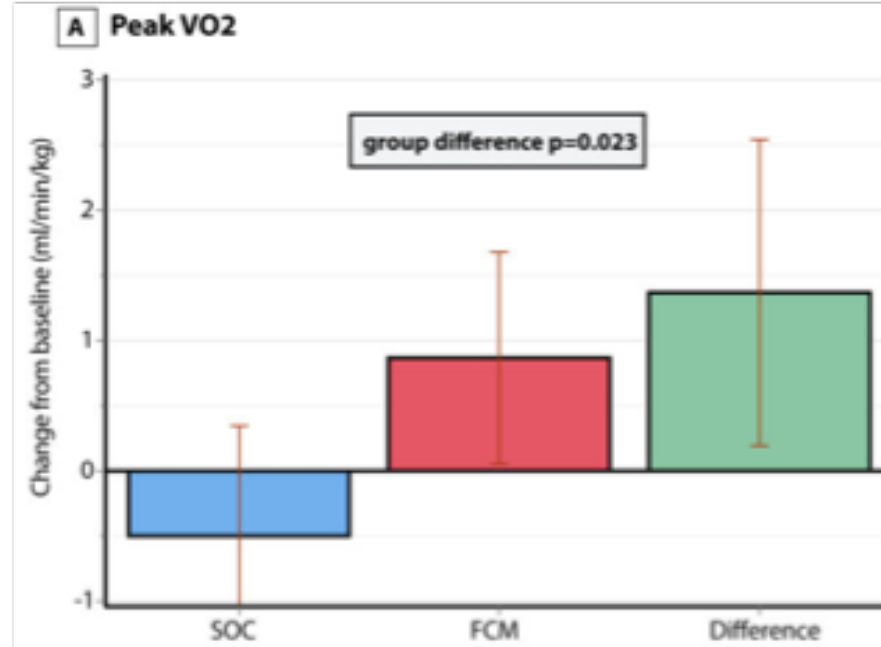


Legend:

- Follow-up FCM (with 95% CI)
- Baseline FCM (with 95% CI)
- Follow-up SOC (with 95% CI)
- Baseline SOC (with 95% CI)



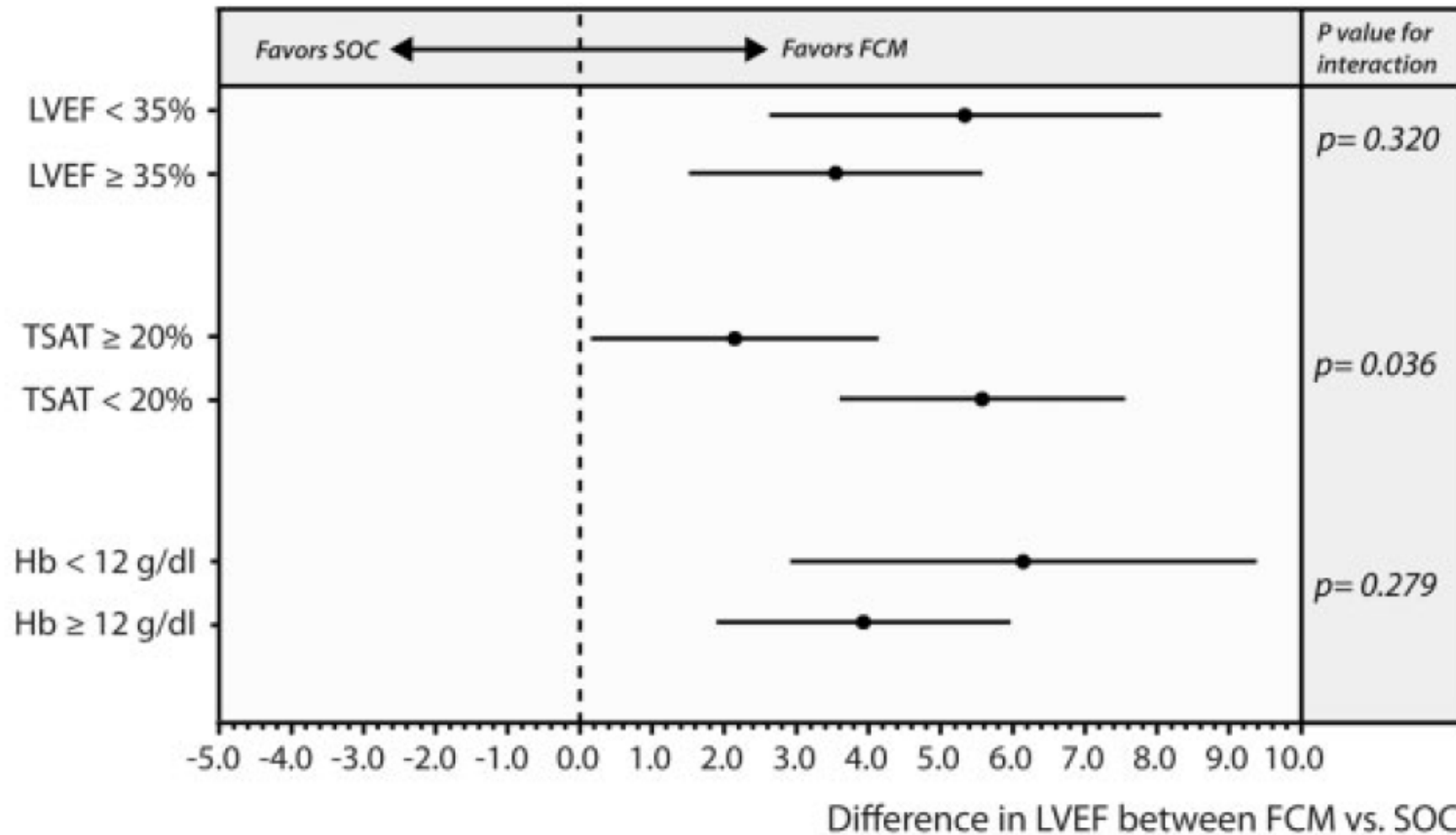
OTROS PUNTOS FINALES



MUERTE, HOSPITALIZACIONES Y EFECTOS ADVERSOS

Parameter	Standard of care (n = 38)	Ferric carboxymaltose (n = 37)	Risk difference (95% CI)	P-value
All				
Death, hospitalization or adverse event	12 (32%)	11 (30%)	-0.019 (-0.229, 0.197)	0.862
Deaths				
Death	3 (8%)	0 (0%)	-0.079 (-0.214, 0.024)	0.081
Cardiovascular death	2 (5%)	0 (0%)	-0.053 (-0.178, 0.047)	0.157
Heart failure death	2 (5%)	0 (0%)	-0.053 (-0.178, 0.047)	0.157
Hospitalization				
Cardiovascular hospitalization	7 (18%)	4 (11%)	-0.076 (-0.25, 0.094)	0.352
Heart failure hospitalization	4 (11%)	1 (3%)	-0.078 (-0.022, 0.050)	0.174
Adverse events				
Serious adverse event	0 (0%)	0 (0%)	NA	NA
Adverse events total	3 (8%)	7 (19%)	0.110 (-0.052, 0.282)	0.160
Adverse event general	1 (3%)	2 (5%)	0.028 (-0.093, 0.158)	0.540
Adverse event cutaneous	1 (3%)	-	0.028 (-0.093, 0.158)	0.540
Adverse event neurological	0 (0%)	0 (0%)	NA	NA
Adverse event gastro-intestinal	1 (3%)	3 (8%)	0.055 (-0.067, 0.197)	0.291
Adverse event cardiac	0 (0%)	1 (3%)	0.027 (-0.069, 0.145)	0.308

ANÁLISIS POR SUBGRUPOS



DISCUSIÓN

Los principales hallazgos obtenidos con la reposición de hierro endovenoso son:

- Mejora la FEVI y LVESV.
- Restaura, al menos parcialmente, el rendimiento contráctil del miocardio incrementando la relación fuerza-frecuencia, mejorando así la capacidad máxima de ejercicio.



DISCUSIÓN

- No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el efecto del tratamiento con FCM y la presencia de anemia o una FEVI basal más baja o más alta.
- Se observó una interacción significativa entre el efecto del tratamiento de FCM y la presencia de una SatTF alta $> 20\%$. El efecto fue menos pronunciado si la misma era $< 20\%$.



LIMITACIONES

- Se utilizó ecocardiografía 3D y no resonancia magnética para determinar la FEVI y los volúmenes del ventrículo izquierdo porque todos los pacientes tenían TRC.
- No se midió de forma invasiva la contractilidad cardíaca durante la estimulación incremental.
- Estudiaron a los pacientes con TRC para determinar los cambios en la relación fuerza-frecuencia; por lo tanto, es posible que los resultados no se apliquen a todos los pacientes con ICrFE.
- El tamaño de la muestra es relativamente pequeño en comparación con otros ensayos con FCM.

CONCLUSIÓN

El hierro carboximaltosa mejora la función cardíaca medida a través de la FEVI, LVESV y la relación fuerza-frecuencia en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI persistentemente reducida pese al tratamiento médico óptimo y la TRC.



P 75 pacientes, en su mayoría de sexo masculino, edad promedio de 72 años, hipertensos, diabéticos, con déficit de hierro y FEVI persistentemente reducida pese al tratamiento médico óptimo y la TRC.

I Ensayo aleatorizado, doble ciego, prospectivo.

C Aleatorización 1:1 con hierro carboximaltosa vs placebo para determinar si la misma produce un incremento de la remodelación cardíaca inversa y es capaz de mejorar el estado contráctil cardíaco.

O El uso de hierro carboximaltosa versus placebo mejora la función cardíaca en pacientes con ICFEr con tratamiento médico óptimo y la TRC, determinada por la relación fuerza-frecuencia, FEVI, VFSVI, VO₂ y KCCQ.

T Noviembre de 2017 y junio de 2019, con un seguimiento de 3 meses.

S Multicéntrico. Bélgica (Ziekenhuis Oost-Limburg and Genk).



BACKGROUND

Fe

Deficiency
in HFrEF

Is associated with:

1. Reduced cardiac energy reserve
2. Functional status
3. Cardiac remodeling
4. Reduced contractile reserve
5. Clinical outcome

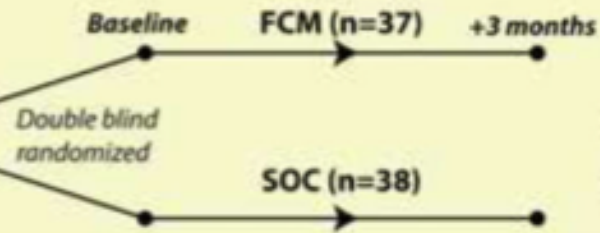
GOALS

To determine if IV ferric carboxymaltose (FCM):

1. Induces cardiac reverse remodeling
2. Improves cardiac performance/contractility

METHODS

HFrEF patients
CRT >98% BiV-pacing
Optimal medical therapy
LVEF < 45%
Iron deficiency

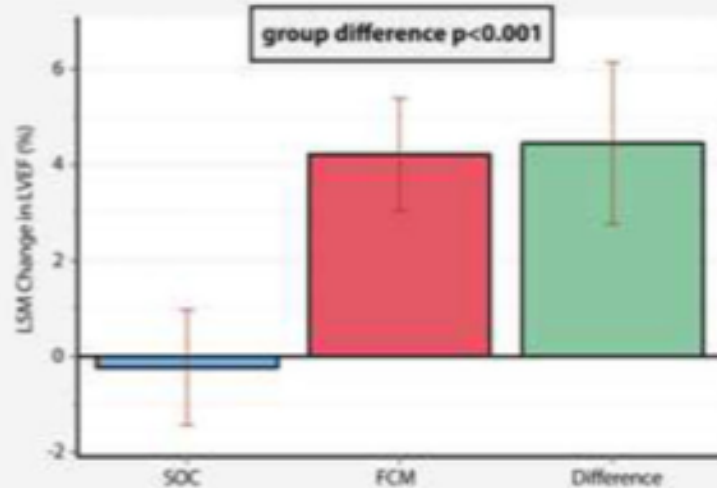


? Change from baseline in

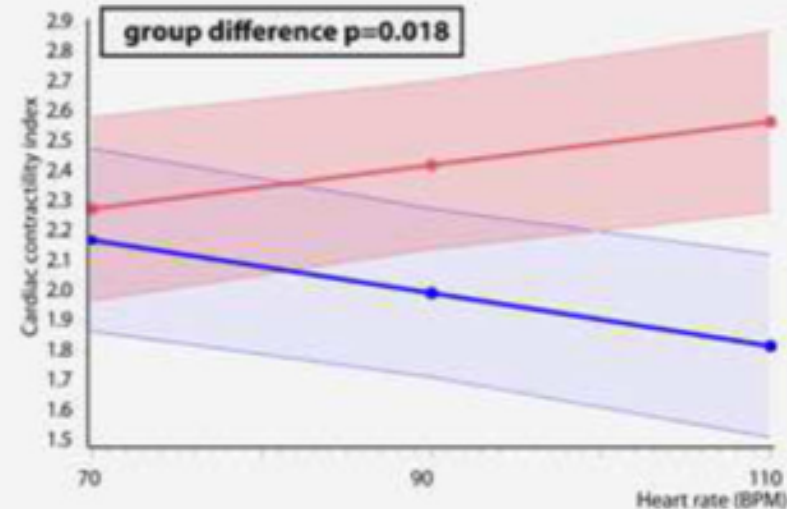
1. Remodeling: LVEF, LVESV, LVEDV
2. Cardiac contractility index during incremental pacing

RESULTS

1. Cardiac remodeling



2. Cardiac performance













European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2021) 42, 4905–4914
doi:10.1093/eurheartj/ehab411

FASTTRACK CLINICAL RESEARCH

Heart failure and cardiomyopathies

The effect of intravenous ferric carboxymaltose on cardiac reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy—the IRON-CRT trial

Pieter Martens  ^{1*}, **Matthias Dupont**  ¹, **Jeroen Dauw**  ¹, **Petra Nijst**  ¹,
Lieven Herbots  ², **Paul Dendale**  ², **Pieter Vandervoort** ¹,
Liesbeth Bruckers  ³, **Wai Hong Wilson Tang**  ⁴, and **Wilfried Mullens** ^{1,5}

¹Department of Cardiology, Ziekenhuis Oost-Limburg, Schiepse Bos 6, Genk 3600, Belgium; ²Department of Cardiology, Jessa Ziekenhuis, Stadsomvaart 11, 3500 Hasselt, Belgium; ³Data Science Institute, Centrum for Statistics (CenStat), University Hasselt, Agoralaan building D, 3590 Diepenbeek, Belgium; ⁴Department of cardiovascular medicine, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue, Desk J3-4, Cleveland, OH 44195, USA; and ⁵Biomedical Research Institute, Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Agoralaan building C, 3590 Diepenbeek, Belgium

Received 12 March 2021; revised 6 May 2021; editorial decision 25 May 2021; accepted 15 June 2021; online publish-ahead-of-print 29 June 2021

SOFÍA PIZARRO
RESIDENCIA DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL ARGERICH



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología