

Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency

鉄欠乏を有する心不全患者に対するカルボキシマルトース投与：The HEART-FID Trial

Robert J. Mentz, Jyotsna Garg, Frank W. Rockhold, Javed Butler, Carmine G. De Pasquale, Justin A. Ezekowitz, Gregory D. Lewis, Eileen O'Meara, Piotr Ponikowski, Richard W. Troughton, Yee Weng Wong, Lilin She, Josephine Harrington, Robert Adamczyk, Nicole Blackman, and Adrian F. Hernandez, for the HEART-FID Investigators

N Engl J Med. 2023 August 27. Online ahead of print. DOI: 10.1056/NEJMoa2304968

背景：心不全患者では鉄欠乏を合併することが多く、鉄欠乏のない場合と比べて鉄欠乏がある心不全患者では症状及び予後の悪化を認める。IRONOUT HF 試験において、左室駆出率(LVEF)の低下した心不全(HFrEF)に鉄欠乏を合併した患者に対する経口鉄剤療法は、運動耐用能を改善しなかった。一方でカルボキシマルトース鉄静注は、これらの患者で QOL の改善や運動隊用能改善を認めた。しかしながら AFFIRM-AHF 試験や IRONMAN 試験では、LVEF50%未満の鉄欠乏合併心不全患者に対する鉄静注療法が、心血管死と心不全入院に関して rate ratio 0.79 (p=0.059) と 0.82 (p=0.070) と、ハードエンドポイントは達成していないものの有効な傾向にあった。そこで HEART-FID 試験では、全死亡・心不全入院・6分間歩行距離の複合アウトカムについて、鉄欠乏合併 HFrEF 患者におけるカルボキシマルトース鉄静注の有効性を検討した。

方法：多施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。対象は①成人(18歳以上)の HFrEF、②Hb 9g/dL 以上かつ 13.5 g/dL 未満(女性)または 15.0 g/dL 未満(男性)、③鉄欠乏(TSAT \leq 20%または血清フェリチン \leq 100 μ g/dL)、④過去 12 ヶ月以内の心不全入院または NTproBNP 上昇のいずれも満たす患者である。カルボキシマルトース鉄静注群とプラセボ群の 2 群に無作為に 1:1 で割付けを行なった。患者は 3 ヶ月毎に外来受診し、Hb と鉄の値に応じて 6 ヶ月毎にカルボキシマルトース鉄またはプラセボを静注した。プライマリーアウトカムは①12 ヶ月の心血管死、②心不全入院、③ベースラインから 6 ヶ月間の 6 分間歩行の変化の階層的複合エンドポイントである。また主要副次アウトカムは、フォローアップ期間における心血管死と心不全入院の複合である。

結果：2017年3月から2021年11月にかけて8195人をスクリーニングし、そのうち3065人をカルボキ

シマルトース鉄静注群 1532 人、プラセボ群 1533 人に無作為に割り付けた。平均フォローアップ期間は 1.9(四分位範囲(IQR)1.3-3.0)年であった。12 ヶ月時点で、カルボキシマルトース鉄静注群 131 人 (8.6%)とプラセボ群 158 人 (10.3%)に死亡が生じ、心不全入院は各群で 297 人、332 人であり、ベースラインから 6 ヶ月における 6 分間歩行の変化は各群で 8±60 m と 4±59 m であった(Wilcoxon-Mann-Whitney P=0.02)。階層的複合エンドポイントにおける Unmatched win ratio はプラセボ群に対してカルボキシマルトース鉄静注群が 1.10 (99% CI, 0.99 - 1.23)であった。主要副次アウトカムであるフォローアップ期間における心血管死と心不全入院の複合は、カルボキシマルトース鉄静注群 475 人(31.0%)とプラセボ群 494 人(32.2%)に生じた(ハザード比 0.93; 96% CI, 0.81 - 1.06)。安全性について、治療期間中における重篤な副作用数はカルボキシマルトース鉄静注群 413 人(27.0%)とプラセボ群 401 人(26.2%)で両群とも類似していた。

結論：鉄欠乏を伴う HFrEF 患者において、12 ヶ月時点の心血管死及び心不全入院、ベースラインから 6 ヶ月間の 6 分間歩行変化の階層複合アウトカムは、カルボキシマルトース鉄静注群とプラセボ群で有意差はなかった。

コメント：

鉄欠乏合併心不全患者における鉄静注の臨床試験は近年立て続けに報告されており、AFFIRM-AHF、IRONMAN に引き続き今回 HEART-FID が発表された。過去の試験との違いとして、HEART-FID は最もサンプルサイズが大きく 3065 人を対象としている(AFFIRM-AHF：1108 人、IRONMAN：1137 人)。また HEART-FID と AFFIRM-AHF ではカルボキシマルトース鉄、IRONMAN ではデルイソマルトース鉄を使用している。いずれの試験においても鉄欠乏合併の心機能が低下した心不全患者を対象として静注鉄剤は主要エンドポイントを達成できていない。本試験においてプライマリーアウトカムの解釈が難しい点は、階層的複合エンドポイントで Win ratio を用いているが、その大半が 6 分間歩行の結果で decision をしていること(decision は死亡 18.0%、心不全入院 18.0%、6 分間歩行 63.9%)である。Unmatched win ratio は 1.10 であったが、これは 6 分間歩行における結果にだいぶ影響を受けている点を考慮すべきである。

今回の HEART-FID は ESC Congress 2023 の Hot Line Session で発表された。筆者は ESC に参加していたが、HEART-FID の発表に引き続き、FCM Meta-Analysis も発表されていた。これは鉄欠乏合併の心機能が低下した心不全患者を対象として FCM(カルボキシマルトース鉄)静注を用いた過去の臨床試験に関し

て、心血管死と心血管入院について Meta-Analysis を行なったものである。先に述べた AFFIRM-AHF、HEART-FID に CONFIRM-HF 試験 (n=301)を加えて、52 週間時点の心血管死と心血管入院の複合エンドポイントを解析した。これまで述べてきたように個々の試験ではハードエンドポイントが達成できていなかったが、3 試験の統合解析では FCM はプラセボ群に比較して複合エンドポイントが 0.86 (95% CI, 0.75–0.98, p=0.029)であった。内訳を確認すると主に心血管入院が抑制された結果であり、心血管死については有意差がなかった。そのため現時点でのエビデンスとしては、FCM 静注について生命予後改善はないものの、心血管入院を抑制する可能性はある。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

小野 亮平