

Ferropenia no Doente com Insuficiência Cardíaca: Abordagem Racional a uma Problemática Prevalente

Iron Deficiency in Heart Failure: A Rational Approach

Bruno M.L. Rocha¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8587-6789>), Gonçalo J.L. Cunha¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0111-0661>), Luiz Menezes Falcão^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0003-3574-9807>)

Resumo:

A insuficiência cardíaca (IC) constitui uma verdadeira epidemia do século XXI, ocorrendo tão mais frequentemente quanto mais envelhecida a população. Esta síndrome é a principal causa de hospitalização e reinternamento na prática clínica hospitalar atual, traduzindo-se em elevados custos em saúde. Como tal, o tratamento da IC e das suas respetivas comorbilidades são fundamentais para mitigar o seu impacto. Nos últimos anos demonstrou-se que a ferropenia, uma comorbilidade presente em pelo menos 30% dos doentes, associa-se a maior carga sintomática e maior morbidade e mortalidade na IC, constituindo um potencial alvo terapêutico. Relativamente a estes achados, este documento pretende abordar os seguintes pontos:

1. Breve revisão dos principais estudos sobre a correção da ferropenia nesta população, salientando os resultados nulos do ferro oral (IRONOUT HF) e os benefícios do ferro endovenoso (EV), nomeadamente da carboximaltose férrica (FAIR-HF, CONFIRM-HF e EFFECT-HF), quer do ponto de vista da melhoria sintomática quer da potencial redução de hospitalizações por IC;

2. Proposta de um algoritmo terapêutico de correção da ferropenia na IC, tendo por base a selecção adequada e racional dos doentes que potencialmente podem beneficiar de tal intervenção;

3. Homogeneização e padronização da terapêutica com ferro EV consoante a fração de ejeção ventricular esquerda, sintomatologia e concentração de hemoglobina; e

4. Discussão dos principais efeitos adversos desta terapêutica e atuais lacunas no conhecimento. A abordagem algorítmica da ferropenia com base na evidência disponível pode facilitar a selecção de potenciais candidatos à terapêutica com ferro EV e evitar o seu uso quando não indicada.

Palavras-chave: Anemia Ferropénica; Compostos Férricos; Insuficiência Cardíaca.

Abstract:

Heart failure (HF) is an epidemic syndrome of the 21st century, most often recognized in the elderly. The natural history of chronic HF is characterized by its considerable symptomatic burden and recurrent acute decompensation leading to repeated hospitalizations. Thus, HF is the main cause of hospital admission and rehospitalizations, which translates into markedly high costs. Accordingly, in order to improve individual outcomes and maintain the sustainability of the healthcare system, it is fundamental to adequately treat HF and its common comorbidities. Recently, iron deficiency (ID) has been recognized in over 30% of HF patients, indicating a more severe symptomatic burden, morbidity and mortality rates, constituting a novel therapeutic target. Given the relevance of ID in HF, we ought to:

1. Briefly discuss the main findings of trials comparing iron to placebo or control, namely the inefficacy of oral iron (IRONOUT HF) contrasting to the benefits of intravenous (IV) iron, which led to significant symptomatic improvement and potentially reduced hospitalizations due to worsening HF, as demonstrated in the main ferric carboxymaltose trials (FAIR-HF, CONFIRM-HF, EFFECT-HF);

2. Propose a comprehensive rational algorithmic approach to ID in adequately selected HF patients;

3. Emphasize the selection of candidates for IV iron based on left ventricular ejection fraction, symptoms and haemoglobin concentration; and

4. Review the main adverse effects of IV iron and current gaps in knowledge. An algorithmic approach to ID in HF as an evidence-based intervention may result in optimal therapy for selected patients, as well as decreased IV iron in inadequate scenarios.

Keywords: Anemia, Iron-Deficiency; Ferric Compounds; Heart Failure.

Introdução

A ferropenia na insuficiência cardíaca (IC) tem sido recentemente debatida na comunidade científica como um alvo terapêutico. Este documento destina-se a discutir brevemente a importância epidemiológica desta comorbilidade assim como a evidência relativa à terapêutica com ferro oral

¹Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital de Santa Cruz, Lisboa, Portugal

²Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

³Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

e endovenoso (EV) no doente com IC. Com base na literatura atual disponível é proposto um potencial algoritmo de decisão terapêutica (Fig. 1) em doentes adequadamente selecionados, sendo este resultante de uma simplificação dos critérios de inclusão dos principais estudos de ferro EV *versus* placebo ou controlo. Brevemente, discutem-se as vantagens e desvantagens deste algoritmo. Por fim, ressaltam-se os efeitos adversos potencialmente resultantes desta terapêutica, assim como as atuais lacunas do conhecimento relativas a este tema.

Enquadramento Epidemiológico

A IC é uma doença crónica frequentemente observada na prática clínica diária e esta é tão mais frequente quanto mais envelhecida a população,¹⁻³ constituindo atualmente a principal causa de hospitalização e reinternamento, o que consequentemente culmina numa morbilidade e custos consideráveis.⁴⁻⁶ O impacto da epidemia da IC na saúde pública de Portugal foi demonstrado no estudo EPICA.⁷ Tendo em conta o seu estado inflamatório de base da IC,^{8,9} define-se ferropenia quando se está perante um dos seguintes critérios:

1. Ferritina <100 µg/L (ferropenia absoluta); ou (2) ferritina entre 100-300 µg/L se saturação de transferrina (SATT) < 20% (ferropenia relativa). Esta classificação apenas se aplica no contexto de IC crónica, uma vez que os marcadores (ferropenia e SATT) não parecem correlacionar-se adequadamente com as reservas de ferro no doente com IC aguda.¹⁰ A ferropenia é extremamente prevalente em doentes com IC crónica (30% - 50%) inclusivamente quando apenas considerados os doentes de mais baixo risco para tal comorbilidade (prevalência >30%).¹¹⁻¹³ A relevância da ferropenia prende-se não só com a sua elevada prevalência mas também pelo facto de, independentemente da presença de anemia, identificar doentes com um pior prognóstico – maiores taxas de morbilidade e mortalidade^{11,12,14} e maior compromisso sintomático avaliado por diversos parâmetros, tais como pVO₂,¹⁴⁻¹⁸ 6MWT,^{15,19,20} EQ-5D,^{20,22} KCCQ,^{20,22} entre outros. Deste modo, o défice de ferro torna-se um alvo terapêutico atrativo para melhoria dos outcomes no doente com IC.

Evidência

O maior estudo duplo-cego e aleatorizado (IRONOUT HF) que compara ferro oral (ferro polissacárido 150 mg/bid) com placebo englobou 255 doentes com IC com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) reduzida < 40% e não mostrou diferenças significativas nos parâmetros avaliados (NT-proBNP, *score* KCCQ, 6MWT e pVO₂) às 16 semanas. A neutralidade do estudo poderá correlacionar-se com a lenta correção das reservas de ferro e níveis elevados de hepcidina num subgrupo de doentes.^{23,24} Com base na evidência atual, não há recomendação para suplementação com ferro oral na IC, devendo evitar-se a polifarmácia e os efeitos adversos (nomeadamente gastrointestinais) tão frequentemente asso-

ciados ao ferro oral. Do mesmo modo, a correção de anemia com análogos da EPO também não está recomendada na IC, tendo em conta os resultados neutros no benefício e o aumento significativo de eventos tromboembólicos no estudo duplo-cego aleatorizado e controlado RED-HF.²⁵

O ferro EV evidenciou benefícios comparativamente com o placebo, sendo a carboximaltose férrica (CMF) formulação mais extensamente estudada em doentes com IC. A evidência a favor desta terapêutica provém principalmente de três estudos aleatorizados e controlados: FAIR-HF, CONFIRM-HF e EFFECT-HF. O primeiro estudo (FAIR-HF) incluiu 459 doentes em ambulatório com IC e FEVE reduzida (≤ 40% se NYHA II ou ≤ 45% se NYHA III), ferropenia e hemoglobina entre 9,5 e 13,5 g/dL. Comparativamente com placebo, os doentes no grupo ativo (CMF 200 mg/semana e 200 mg a cada 4 semanas até às 12 semanas) receberam uma média de 1850 mg de ferro EV e obtiveram melhoria significativa nos outcomes sintomáticos (PGA, NYHA, QoL e 6MWT) a partir das 4 semanas de estudo. Os resultados obtidos foram independentes da presença de anemia.^{26,27} Numa análise pré-especificada deste estudo, a CMF reduziu significativamente as mortes por IC e morte cardiovascular (CV) por todas as causas em doentes com anemia.²⁸ Subsequentemente, seguiu-se o estudo CONFIRM-HF, o qual englobou 304 doentes em ambulatório com IC sintomática (NYHA II-III) e FEVE reduzida (≤ 45%), ferropenia e hemoglobina <15 g/dL. Comparativamente com o placebo, os doentes no grupo ativo (CMF 500-2000 mg na fase de correção – às 0 e 6 semanas – e 500 mg na fase de manutenção – às 12, 24 e 36 semanas se ferropenia persistente) receberam uma média de 1500 mg de ferro EV e apresentaram melhoria dos outcomes sintomáticos (PGA, NYHA, QoL, 6MWT, *score* de fadiga, QoL e EQ-5D) a partir das 12-36 semanas de estudo. Numa análise *post-hoc*, observou-se redução da rehospitalização por IC (HR: 0,39; CI: 0,19-0,82; *p* = 0,009; NNT = 9,7).²⁹ Em suma, o estudo CONFIRM-HF reforçou os achados do estudo FAIR-HF com recurso a doses individuais de ferro EV superiores e estendeu a demonstração destes benefícios até 1-ano de *follow-up* em doentes com níveis de hemoglobina <15 g/dL. Mais recentemente, o estudo EFFECT-HF, diferindo dos anteriores apenas no seu desenho por não apresentar ocultação da aleatorização, recrutou 174 doentes com critérios de inclusão semelhantes aos do CONFIRM-HF e, em adição, uma capacidade reduzida ao exercício físico máximo (pVO₂ de 10-20 mL/min/kg). Comparativamente com o controlo, os doentes no grupo ativo (CMF 500-2000 mg na fase de correção – 0 e 6 semanas – e 500 mg na semana 12 se ferropenia presente) receberam uma média de 1204 mg de ferro EV e tiveram melhoria dos outcomes sintomáticos (PGA e NYHA). A melhoria no outcome primário (pVO₂) foi também estatisticamente significativa, ainda que este efeito não se tenha verificado na análise de sensibilidade. Deste modo, os autores consideram que o benefício do ferro EV na pVO₂ não

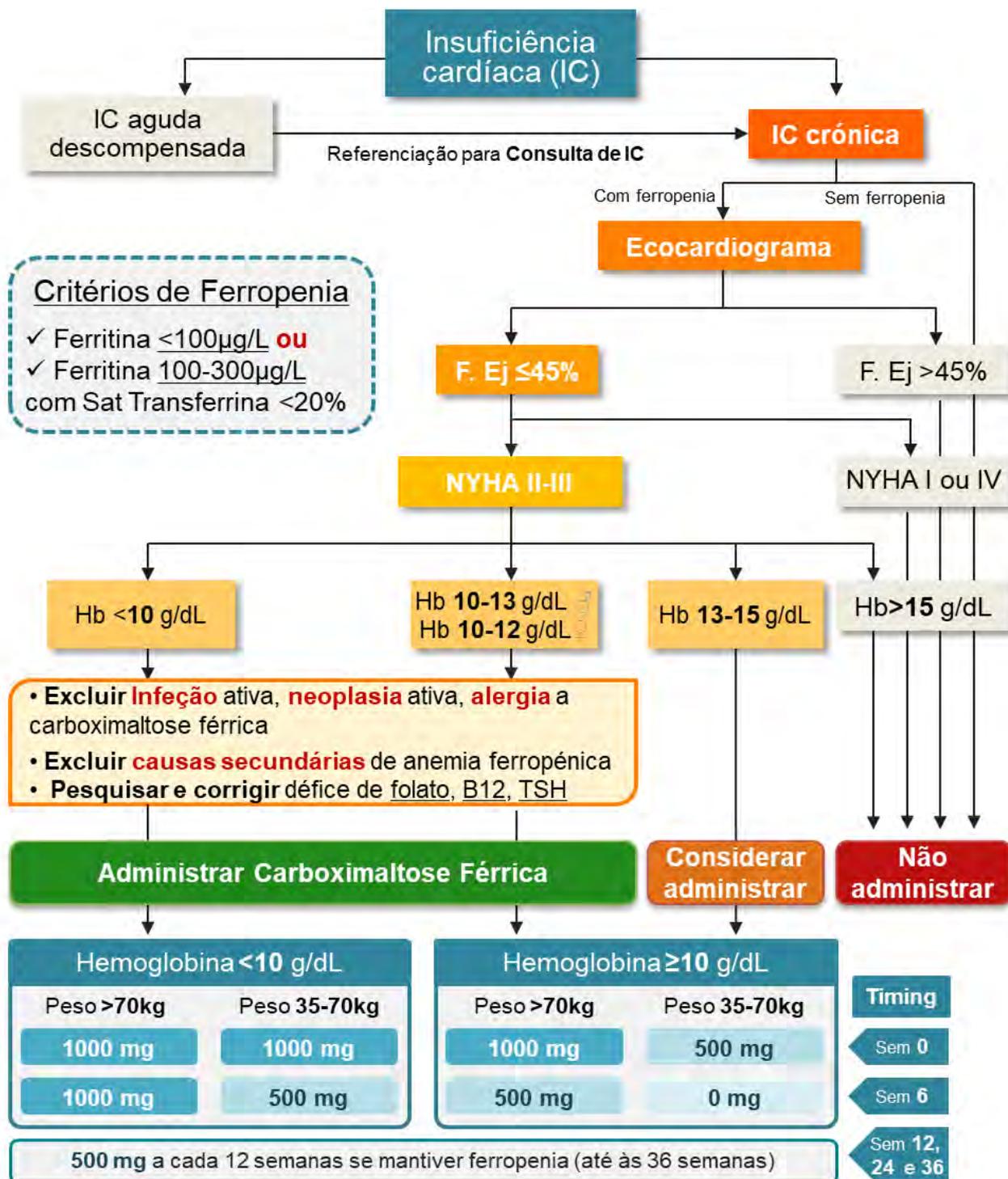


Figura 1: Algoritmo simplificado de decisão para seleção e adequada correção em doentes com insuficiência cardíaca e ferropenia com base nos critérios dos ensaios clínicos, nomeadamente no que diz respeito à estabilidade clínica, fração de ejeção ventricular esquerda, sintomatologia e nível de hemoglobina. Consideram-se assim potenciais candidatos os doentes com ferropenia e IC, FEVE ≤ 45%, NYHA II-III em ambulatório e hemoglobina < 13,5-15,0 g/dL, na ausência de contra-indicação para carboximaltose férrica e perante exclusão de outras causas secundárias de anemia, quando aplicável. A presença de anemia, segundo a definição da OMS, deve levar a uma investigação da causa subjacente.

F. Ej. = fração de ejeção ventricular esquerda; Hb = hemoglobina; NYHA = New York Heart Association; TSH = *thyroid stimulating hormone*. Sat = saturação; Sem = semana.

foi conclusivo.³⁰ As meta-análises reforçam os achados dos estudos anteriores sugerindo ainda um importante efeito de redução de rehospitalizações por IC.^{31,32} Além do benefício clínico, a CMF mostrou potencial custo-efetividade em diversos cenários económicos, nomeadamente pela redução da carga sintomática e/ou hospitalizações por IC.³³⁻³⁷

Algoritmo de Decisão

Tendo em conta a evidência disponível, o ferro EV apresenta benefícios em doentes com IC sintomática (NYHA II-III) e estáveis (> 2-4 semanas) em ambulatório, com níveis de hemoglobina < 13,5-15 g/dL e FEVE < 40% - 45%, tal como recomendado pelas *guidelines* da ACC/AHA/HSA 2017 (recomendação IIb-B)³⁸ e ESC 2016 (recomendação IIa-A).³⁹ A evidência mais recente poderá determinar um upgrade deste nível de recomendação. O algoritmo para correção de ferropenia proposto (Fig. 1) salienta a importância de selecionar adequadamente a população para potencial correção consoante a estabilidade da IC, classe NYHA, FEVE e valor de hemoglobina. Neste algoritmo reforça-se ainda a importância de investigar e excluir e/ou tratar causas secundárias de anemia,^{39,40} sendo atualmente discutível o quão rotineiramente se deve proceder a esta avaliação no doente com ferropenia isolada (sem anemia). Por fim, deve ressaltar-se que não existe indicação formal para correção da ferropenia com ferro EV na fase aguda da IC nem em doentes com FEVE > 45%. Este algoritmo deve ser adaptado à infraestrutura organizativa de cada sistema hospitalar (Fig. 2).

Efeitos Adversos

O ferro EV mostrou segurança no doente com IC, sem um aumento do número de infeções ou reações anafiláticas.⁴¹⁻⁴³ Contudo, a reação de hipersensibilidade constitui uma contra-indicação formal à futura reposição de ferro com esta formulação. Numa meta-análise que englobou 10 390 doentes com qualquer indicação para terapêutica com ferro EV, esta não aumentou o risco de efeitos adversos graves. Contudo, houve um aumento do risco de hipotensão, distúrbios hidroelectrolíticos (sobretudo hipofosfatemia), reações cutâneas ligeiras e eventos músculo-esqueléticos (nomeadamente com CMF), os quais foram bem tolerados, sem necessidade de descontinuação da terapêutica.⁴⁴ Outros eventos adversos incluem náuseas, *flushing*, tonturas e disgeusia.⁴⁵ Há ainda a salientar que os ensaios excluíram doentes com infeção bacteriana ou neoplasia ativa, doença hepática crónica grave, aqueles sob terapêutica hemodialítica, assim como doentes com angina instável, valvulopatia significativa não-corrigida ou obstrução ventricular esquerda sub-aórtica, entre outros. Por fim,

os efeitos a longo-termo são desconhecidos, tendo em conta o curto tempo de seguimento destes estudos.

Conclusão

A ferropenia, a qual se define como ferritina <100 µg/L (ferropenia absoluta) ou ferritina entre 100-300 µg/L quando a SATT < 20% (ferropenia relativa), é uma comorbilidade extremamente frequente e um marcador de pior prognóstico no doente com IC. Entre os demais outcomes, a qualidade de vida do doente com IC é comprometida pela presença concomitante de ferropenia, independentemente de anemia, tornando este um alvo terapêutico potencialmente promissor. O ferro oral não parece resultar em reposição adequada e/ou atempada, pelo que se deve evitar a polifarmácia e os efeitos adversos tão frequentemente associados a esta via de administração. Pelo contrário, o ferro EV mostrou ter um impacto positivo na capacidade ao exercício físico e possivelmente reduz as hospitalizações por agravamento de IC, pelo que esta pode ser uma terapêutica custo-eficaz. Contudo, estes achados não devem ser generalizados a todos os doentes com IC, uma vez que os estudos incidiram apenas sobre uma população estável e sintomática (NYHA II-III) com FEVE ≤ 45% e Hb < 13,5 g/dL, tal como salientamos no algoritmo proposto. O eventual benefício desta terapêutica numa população com FEVE > 45% está atualmente a ser testada no estudo FAIR-HFpEF (NCT03074591). ■



Figura 2: Proposta de seguimento no período pós-alta do doente com Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida e potencial ferropenia. Salienta-se que o intervalo de tempo para reavaliar a cinética do ferro não está estabelecida com base na evidência. O intervalo de 2-4 semanas é utilizado tendo em conta os critérios dos ensaios clínicos relativos à estabilidade clínica para a inclusão do doente. O intervalo de reavaliação aos 3-6 meses é utilizado tendo em conta o desenho de estudo destes ensaios clínicos. A periodicidade além dos 6-12 meses é muito discutível, lembrando que a segurança e eficácia a longo-termo da correção de ferropenia com carboximaltose férrica é atualmente desconhecida. O seguimento deve ser adaptado à realidade organizacional e cada hospital.

Sem = semana.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Provenance and peer review. Not Commissioned; externally peer reviewed.

Correspondence/Correspondência:
Luís Menezes Falcão – luizmfalcao@sapo.pt
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
Avenida Professor Egas Moniz MB
1649-028 Lisboa

Recebido/Received: 14/08/2018

Aceite/Accepted: 21/11/2018

REFERÊNCIAS

- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-46.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- Fonseca C, Cernadas R, Ferreira J, et al. Pela melhoria do tratamento da insuficiência cardíaca em Portugal - documento de consenso. *Rev Port Cardiol*, Volume 36, Issue 1, January .2017;36:1-8.
- Christ M, Störk S, Dörr M, Heppner HJ, Müller C, Wachter R, et al. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1009-18. doi: 10.1002/ejhf.567.
- Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:368-78.
- Rocha BM, Menezes Falcão L. Acute decompensated heart failure (ADHF): A comprehensive contemporary review on preventing early readmissions and postdischarge death. *Int J Cardiol*. 2016;223:1035-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.259.
- Ceja F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:531-9.
- Costa S, Reina-Couto M, Albino-Teixeira A, Sousa T. Statins and oxidative stress in chronic heart failure. *Rev Port Cardiol*. 2016;35:41-57. doi: 10.1016/j.repc.2015.09.006.
- Pereira AR, Menezes Falcão L. Galectin-3, a prognostic marker—and a therapeutic target? *Rev Port Cardiol*. 2015;34:201-8.
- Van Aelst LNL, Abraham M, Sadoune M, Lefebvre T, Manivet P, Logeart D, et al. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely decompensated heart failure: early in-hospital phase and 30-day follow-up. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1075-6. doi: 10.1002/ejhf.837.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehq158.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165:575-82.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
- Tkaczyszyn M, Comin-Colet J, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Enjuanes C, Moliner-Borja P, et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:114-22. doi: 10.1002/ejhf.820.
- Okonko DO, Mandal AK, Missouri CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1241-51. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.040.
- Pozzo J, Fournier P, Delmas C, Vervueren PL, Roncalli J, Elbaz M, et al. Absolute iron deficiency without anaemia in patients with chronic systolic heart failure is associated with poorer functional capacity. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110:99-105. doi: 10.1016/j.acvd.2016.06.003.
- Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, Lainscak M, Elsner S, Sliuzki V, et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2016;205:6-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.178.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:899-906. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.08.003.
- von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, Mibach F, Schön N, Taggeselle J, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:436-43. doi: 10.1007/s00392-016-1073-y.
- Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, Gonzalez G, Meroño O, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:247-55. doi: 10.1016/j.rec.2015.08.018.
- Cooper TJ, Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, Lainscak M, Lüscher TF, et al. Relation of longitudinal changes in quality of life assessments to changes in functional capacity in patients with heart failure with and without anemia. *Am J Cardiol*. 2016;117:1482-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.02.018.
- Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, Michel S, Bruder O, Remppis BA, et al. Usefulness of iron deficiency correction in management of patients with heart failure [from the Registry Analysis of Iron Deficiency-Heart Failure (RAID-HF) Registry]. *Am J Cardiol*. 2016;118:1875-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.081.
- Gutzwiller FS, Pfeil AM, Comin-Colet J, Ponikowski P, Filippatos G, Mori C, et al. Determinants of quality of life of patients with heart failure and iron deficiency treated with ferric carboxymaltose: FAIR-HF sub-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168:3878-83. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.045.
- Lewis GD, Semigran MJ, Givertz MM, Malhotra R, Anstrom KJ, Hernandez AF, et al. oral iron therapy for heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9: pii: e000345. doi: 10.1161/CIR-CHEARTFAILURE.115.000345.
- Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317:1958-66. doi: 10.1001/jama.2017.5427.
- Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368:1210-9. doi: 10.1056/NEJMoa1214865.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355.
- Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J*. 2013;34:30-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehr504.
- Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1267-76. doi: 10.1093/eurjhf/hft099.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385.
- van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
- Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:125-33. doi: 10.1002/ejhf.823.
- Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:786-95. doi: 10.1002/ejhf.473.
- Mylonas C, Kourlaba G, Berberian K, Maniadas N. Economic evaluation of ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency: an analysis for Greece Based On Fair-Hf Trial. *Value Health*. 2014;17:A486. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1424.
- Walter E, Bauer M, Ressler S. Cost-effectiveness of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure in Austria. *Value Health*. 2015;18:A392.

35. Hofmarcher T, Borg S. Cost-effectiveness analysis of ferric carboxymaltose in iron-deficient patients with chronic heart failure in Sweden. *J Med Econ.* 2015;18:492-501.
36. Gutzwiller FS, Schwenkglens M, Blank PR, Braunhofer PG, Mori C, Szucs TD, et al. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:782-90. doi: 10.1093/eurjhf/hfs083.
37. Theidel U, Väättäinen S, Martikainen J, Soini E, Hardt T, Doehner W. Budget impact of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany. *ESC Heart Fail.* 2017;4:274-81. doi: 10.1002/ehf2.12179.
38. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136:e137-e61. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
39. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; ;37:2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
40. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; British Society of Gastroenterology. Gastroenterology BSo. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011;60:1309-16. doi: 10.1136/gut.2010.228874.
41. Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:423-9.
42. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs.* 2015;75:101-27.
43. Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Wang Y. The efficacy and safety of iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2016;32:151-9. doi: 10.1016/j.cjca.2015.06.009.
44. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:12-23. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.10.007.
45. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Buerkert J, Hamerski D, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:833-42. doi: 10.1093/ndt/gft251.