

The role of the management of iron deficiency in heart failure

Phan Tuan Dat[✉], Nguyen Huu Huy, Nguyen Ngoc Quang, Pham Manh Hung

Hanoi Medical University

Vietnam National Heart Institute, Bach Mai Hospital

► Correspondence to

Dr. Phan Tuan Dat

Department of Cardiology, Hanoi
Medical University

Vietnam National Heart Institute,
Bach Mai Hospital

Email: datphantuan@gmail.com

► Received 10 January 2024

Accepted 18 January 2024

Published online 20 January 2024

To cite: Phan TD, Nguyen HH,
Nguyen NQ, et al. *J Vietnam
Cardiol* 2024;**107S** (1):163-168

ABSTRACT

Iron is an essential micronutrient for several physiological processes in the body beyond erythropoiesis. Iron deficiency (ID) is a common comorbidity observed in about 50% of patients with stable heart failure (HF) irrespective of the left ventricular function. The presence of ID is often as a multi-factorial condition, and it is associated with exercise intolerance, reduced quality of life, increased hospitalization rate, and mortality risk regardless of anaemia. The intravenous administration of iron to correct ID has emerged as a promising treatment in HF with reduced ejection fraction as it has been shown to alleviate symptoms, improve quality of life and exercise capacity, and reduce hospitalizations.

Keywords: heart failure, iron deficiency, ferric carboxy maltose

Tầm quan trọng của điều trị thiếu sắt trong suy tim

► Tác giả liên hệ

TS.BS. Phan Tuấn Đạt

Bộ môn Tim mạch, Trường Đại học
Y Hà Nội

Viện Tim mạch Việt Nam,
Bệnh viện Bạch Mai

Email: datphantuan@gmail.com

► Nhận ngày 10 tháng 01 năm 2024

Chấp nhận đăng ngày 18 tháng 01
năm 2024

Xuất bản online ngày 20 tháng 01
năm 2024

Mẫu trích dẫn: Phan TD,
Nguyen HH, Nguyen NQ, et al. *J
Vietnam Cardiol* 2024;**107S** (1):
163-168

Phan Tuấn Đạt[✉], Nguyễn Hữu Huy, Nguyễn Ngọc Quang, Phạm Mạnh Hùng

Trường Đại học Y Hà Nội

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Ngoài chức năng tạo máu, sắt là một vi chất không thể thiếu cho một số quá trình sinh lý trong cơ thể. Thiếu sắt là một tình trạng thường gặp ở khoảng 50% bệnh nhân suy tim ổn định với bất kể chức năng thất trái. Thiếu sắt thường là một tình trạng đa yếu tố, liên quan đến giảm khả năng gắng sức, giảm chất lượng cuộc sống, tăng tỷ lệ nhập viện và nguy cơ tử vong bất kể tình trạng thiếu máu. Bổ sung sắt bằng đường tĩnh mạch đã ngày càng tỏ ra là một biện pháp điều trị triển vọng cho bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm vì có thể làm giảm nhẹ triệu chứng, tăng cường chất lượng cuộc sống cũng như khả năng gắng sức, và giảm tỷ lệ nhập viện

Từ khóa: suy tim, thiếu sắt, ferric carboxy maltose

TẦM QUAN TRỌNG CỦA VIỆC CHẨN ĐOÁN THIẾU SẮT

Mặc dù đã sử dụng các biện pháp điều trị tối ưu, rất nhiều bệnh nhân suy tim vẫn xuất hiện triệu chứng và thuộc nhóm nguy cơ cao tái nhập viện và tử vong. Sự xuất hiện đồng thời các bệnh đồng mắc tim mạch và ngoài tim mạch thường thấy ở các bệnh nhân suy tim; làm việc điều trị trở nên phức tạp và làm xấu đi tiên lượng ở những bệnh nhân này. Thiếu sắt là một tình trạng hay gặp ở khoảng 50% bệnh nhân suy tim và tỷ lệ này còn cao hơn ở các bệnh nhân suy tim mất bù, dao động trong khoảng từ 72-83%. Thiếu sắt ở bệnh nhân suy tim thường có ý nghĩa lâm sàng độc lập với sự hiện diện của thiếu máu. Sắt là một vi chất quan trọng không chỉ cho việc tạo máu và vận chuyển oxy mà còn được sử dụng cho việc tạo năng lượng ở mức độ tế bào và trong một số quá trình khác. Vì vậy, thiếu sắt làm nặng thêm triệu chứng suy tim như: giảm khả năng gắng sức, giới hạn hoạt động hàng ngày, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Thiếu sắt cũng làm tăng tỷ lệ tử vong và tỷ lệ tàn tật, từ đó làm tăng nguy cơ nhập viện và kéo dài thời gian nằm viện. Vì những lý do trên, Hội Tim mạch Châu Âu (ESC) năm 2021 đã khuyến cáo đánh giá chỉ số sắt như một phần của quy trình khám bệnh, nhằm đánh giá đầy đủ nhu cầu sắt cần thiết của bệnh nhân. Chẩn đoán thiếu sắt có ý nghĩa thực tiễn quan trọng: dựa vào các thử nghiệm gần đây trên các bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm (HFrEF), bổ sung đầy đủ sắt giúp cải thiện triệu chứng và chất lượng cuộc sống, với những dữ liệu ban đầu đã chứng minh lợi ích giúp làm giảm nguy cơ nhập viện. Lợi ích mới chỉ thấy ở nhóm bổ sung sắt đường tĩnh mạch, cụ thể là ferric carboxymaltose (FCM), ở cả nhóm bệnh nhân suy tim mạn tính ổn định và nhóm có đợt cấp suy tim mất bù gần đây.

NGUYÊN NHÂN VÀ CHẨN ĐOÁN THIẾU SẮT

Một số cơ chế được đưa ra để giải thích cho nguyên nhân khởi phát tình trạng thiếu sắt ở bệnh nhân suy tim. Sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu/ kháng đông kéo dài làm tăng nguy cơ viêm dạ dày - tá tràng gây mất sắt qua đường tiêu hoá; suy giảm chức năng thận vừa gây mất sắt vừa gây mất protein chứa sắt qua đường niệu. Phù nề niêm mạc ruột cũng làm

giảm khả năng hấp thu sắt, từ đó gây ra thiếu sắt. Hơn nữa, suy tim được đặc trưng bởi tình trạng viêm dai dẳng, khiến cho nồng độ cao các tiền cytokines có thể kích hoạt bắt giữ sắt trong đại thực bào, tế bào gan, tế bào ruột từ đó gây ra thiếu sắt chức năng.

Trong thực hành lâm sàng ngày nay, các xét nghiệm cơ bản để xác định thiếu sắt bao gồm: ferritin huyết thanh, sắt huyết thanh, transferrin và độ bão hoà transferrin (TSAT). Các khuyến cáo quốc tế định nghĩa bệnh nhân suy tim có thiếu sắt khi ferritin <100ng/ml hoặc ferritin 100-299 ng/ml và TSAT <20%. Các giá trị này được xây dựng dựa trên các tiêu chí lựa chọn trong các thử nghiệm lâm sàng thành công về truyền sắt tĩnh mạch ở bệnh nhân suy tim.

ĐIỀU TRỊ THIẾU SẮT Ở BỆNH NHÂN SUY TIM

Bổ sung sắt qua đường uống thất bại trong cải thiện sự hấp thu oxy đỉnh so với nhóm giả được trong các nghiên cứu suy tim mạn tính. Hơn nữa, thuốc sắt đường uống thường gây các tác dụng phụ trên đường tiêu hoá, xuất hiện ở khoảng 40% bệnh nhân. Ngược lại, các thử nghiệm lâm sàng cho thấy bổ sung sắt bằng đường tĩnh mạch có tác dụng tốt trong việc cải thiện phân độ suy tim (NYHA), test đi bộ 6 phút, nồng độ oxy đỉnh, và chất lượng cuộc sống ở các bệnh nhân HFrEF. Đánh giá Ferinject ở bệnh nhân suy tim mạn tính kèm thiếu sắt (FAIR HF) là thử nghiệm quy mô lớn, mù đôi, đối chứng giả được đầu tiên về IV FCM ở bệnh nhân HFrEF mạn tính. Trong nghiên cứu này, IV FCM làm cải thiện phân độ NYHA và chất lượng cuộc sống. Những tác dụng này sau đó được chứng minh bằng tăng FCM ở các bệnh nhân thiếu sắt kết hợp với suy tim (thử nghiệm CONFIRM-HF), và cải thiện khoảng cách trong test đi bộ 6 phút ở tuần 24, tác dụng của FCM cũng làm tăng khả năng gắng sức ở các bệnh nhân kết hợp suy tim và thiếu sắt. Trong nghiên cứu EFFECT-HF đã cho thấy tăng VO2 đỉnh sau khi bổ sung FCM. Dù không có thử nghiệm được thiết kế để nghiên cứu về tác dụng của bổ sung sắt và tỷ lệ nhập viện cũng như tử vong, một số dữ liệu sơ bộ đầy hứa hẹn đã được báo cáo: thử nghiệm CONFIRM-HF. Trong thử nghiệm này, đã cho thấy sự giảm đáng kể nguy cơ nhập viện do suy tim mất bù ở nhóm FCM so với giả

được, trong khi số ca tử vong là tương tự nhau giữa các nhóm. Tác động tích cực của liệu pháp bổ sung sắt đối giúp làm giảm tỷ lệ nhập viện, tử vong do tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân đã được xác nhận trong hai phân tích gộp gần đây. Cần có thêm các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng đủ mạnh để chứng minh tác dụng có lợi của liệu pháp bổ sung sắt trên lâm sàng.

Thử nghiệm AFFIRM-AHF lần đầu tiên đánh giá tác dụng của IV FCM ở bệnh nhân suy tim cấp: nghiên cứu tuyển chọn các bệnh nhân HFrEF nhập viện vì suy tim cấp và thiếu sắt. IV FCM được bắt đầu trước khi xuất viện và tiếp tục trong thời gian theo dõi. Thử nghiệm cho thấy điều trị bằng FCM đã cải thiện triệu chứng, chất lượng cuộc sống và khả năng gắng sức ở nhóm đối tượng này; hơn nữa, còn làm giảm nguy cơ tái nhập viện do suy tim so với giả dược.

TÁC ĐỘNG TIỀM NĂNG CỦA LIỆU PHÁP BỔ SUNG SẮT LÊN CHI PHÍ CHĂM SÓC Y TẾ

Các kết quả thử nghiệm lâm sàng bổ sung sắt bằng đường tĩnh mạch, đặc biệt là nghiên cứu AFFIRM-AHF, chỉ ra rằng điều trị tình trạng thiếu sắt có thể tác động tích cực đến tiên lượng của những bệnh nhân HFrEF đang ở giai đoạn nặng của bệnh và nguy cơ nhập viện cao. Từ quan điểm kinh tế, bằng cách giảm tỷ lệ nhập viện, liệu pháp bổ sung sắt có thể giảm bớt gánh nặng tài chính nặng nề cho các hệ thống chăm sóc sức khỏe, chủ yếu là do tái nhập viện sớm do suy tim nặng hơn. Giá trị kinh tế của IV FCM để điều trị tình trạng thiếu sắt ở những bệnh nhân ổn định sau giai đoạn mất bù cấp tính gần đây được đánh giá trong một phân tích chi phí thực hiện tại Hoa Kỳ và một số nước châu Âu. Nghiên cứu chỉ ra rằng phương pháp điều trị này có hiệu quả về mặt chi phí ở tất cả các quốc gia được đánh giá và tiết kiệm chi phí ở một số quốc gia trong số đó. Một nghiên cứu về hiệu quả chi phí trong hệ thống chăm sóc sức khỏe của Italia cho thấy rằng việc điều trị bằng FCM ở bệnh nhân suy tim có thể giúp tiết kiệm ngân sách quốc gia hàng năm khoảng 20–97 triệu euro, tùy theo tỷ lệ sử dụng khác nhau. Tuy nhiên, mặc dù các khuyến cáo hiện tại về điều trị suy tim mạn tính và cấp tính thừa nhận tầm

quan trọng của việc điều chỉnh sắt và khuyến nghị bổ sung sắt qua đường tĩnh mạch để điều trị, thiếu sắt vẫn thường bị chẩn đoán và điều trị chưa đầy đủ. Theo dữ liệu từ cơ quan đăng ký CARMES-1 của Italia, trong số các bệnh nhân suy tim được chẩn đoán thiếu sắt khi nhập viện, chỉ 11% trong số bệnh nhân này đạt được giá trị hemoglobin mục tiêu sau 4 tuần kể từ khi xuất viện.

KHUYẾN CÁO

Dữ liệu đời sống thực cho thấy việc đánh giá tình trạng sắt ở bệnh nhân suy tim thường bị bỏ qua mặc dù thiếu sắt là một tình trạng rất phổ biến, khiến việc điều trị sắt được cho là không tương xứng với nhu cầu ở đối tượng bệnh nhân này. Để nâng cao nhận thức chung của các bác sĩ, khuyến cáo mới nhất của châu Âu nhấn mạnh việc đánh giá tình trạng sắt ở tất cả các bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp suy tim và bắt đầu điều trị cho những người có tình trạng thiếu sắt. Đồng thời, các hướng dẫn khuyến nghị đánh giá lại định kỳ tình trạng sắt và tình trạng thiếu máu ở tất cả các bệnh nhân trong giai đoạn sau xuất viện với bộ xét nghiệm bao gồm: công thức máu, ferritin, TSAT. Liệu pháp bổ sung sắt cũng được thực thi ở những bệnh nhân HF mạn tính có triệu chứng mặc dù đã điều trị tối ưu. Ngoại lệ duy nhất ở những bệnh nhân có nồng độ hemoglobin >15 g/dl, vì liệu pháp bổ sung sắt chưa được thử nghiệm ở nhóm bệnh nhân này. Việc xác định nhu cầu sắt ban đầu có thể được tính toán dựa trên trọng lượng cơ thể và nồng độ hemoglobin. Nếu sử dụng FCM, liều tích lũy tối đa được khuyến nghị là 1000 mg sắt (20 ml FCM)/tuần. Theo dõi sắt như một phần của quá trình theo dõi định kỳ, nên đánh giá lại các thông số sắt (ferritin và TSAT) 1–2 lần mỗi năm. Tuy nhiên, tình trạng sắt có thể được đánh giá sớm hơn nếu bệnh nhân vẫn còn triệu chứng mặc dù đã điều trị suy tim tối ưu hoặc trong trường hợp nồng độ hemoglobin giảm. Nên đánh giá lại tình trạng sắt 3 tháng sau khi dùng đúng liều lượng sắt và bổ sung thêm sắt nếu cần. Nếu điều trị không đáp ứng hoặc nồng độ hemoglobin giảm, cần cân nhắc thêm các thăm dò khác nếu có dấu hiệu gợi ý trên lâm sàng, đặc biệt là mất máu chưa rõ nguyên nhân.

CẬP NHẬT KHUYẾN CÁO ESC 2023 SO VỚI ESC 2021 TRONG ĐIỀU TRỊ THIẾU SẮT CHO BỆNH NHÂN SUY TIM

Các khuyến nghị chẩn đoán và điều trị thiếu sắt đã được đưa ra trong ESC 2021: loại I, mức độ bằng chứng C để chẩn đoán thiếu sắt. Loại IIa, khi điều trị bằng ferric carboxymaltose mức độ bằng chứng A để cải thiện các triệu chứng suy tim, khả năng gắng sức và chất lượng cuộc sống, với mức bằng chứng loại IIa, mức độ bằng chứng B để giảm nguy cơ nhập viện vì suy tim.

Nghiên cứu IRONMAN là một nghiên cứu tiến cứu, ngẫu nhiên, nhãn mở, mù cuối (nghiên cứu PROBE) bao gồm bệnh nhân suy tim, phân suất tống máu thất trái $\leq 45\%$ và độ bão hòa transferrin $< 20\%$ hoặc ferritin huyết thanh $< 100 \mu\text{g/L}$ được phân bổ ngẫu nhiên với tỷ lệ 1:1 cho ferric derisomaltose tĩnh mạch hoặc điều trị thông thường. Các bệnh nhân đa số có thể đi lại được, mặc dù 14% được thu thập trong thời gian nhập viện do suy tim và 18% đã nhập viện do suy tim trong 6 tháng trước đó. Thời gian theo dõi trung bình khoảng 2,7 năm, tỷ lệ của kết cục chính, bao gồm tổng số ca nhập viện vì suy tim (lần đầu và tái phát) và tử vong tim mạch, là 0,82 (95% CI 0,66–1,02; $p = 0,070$). Kết quả cho thấy tổng số ca nhập viện vì suy tim không giảm đáng kể với khi điều trị bằng ferric derisomaltose so với chăm sóc thông thường (16,7 so với 20,9 trên 100 bệnh nhân/năm; RR 0,80, CI 95% 0,62–1,03; $p = 0,085$).

Những kết quả này đã được đưa vào phân tích gộp của các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng so sánh

tác dụng của liệu pháp sắt tĩnh mạch với tiêu chuẩn điều trị thông thường hoặc giả dược ở bệnh nhân suy tim và thiếu sắt. Trong phân tích của Graham và cộng sự bao gồm 10 thử nghiệm với 3373 bệnh nhân, truyền sắt tĩnh mạch giúp cải thiện các biến cố gộp là làm giảm tổng số lần nhập viện do suy tim và tử vong do các bệnh tim mạch (RR 0,75, CI 95% 0,61–0,93; $p < 0,01$) và nhập viện do suy tim hoặc tử vong do các bệnh tim mạch (OR 0,72, CI 95% 0,53–0,99; $p = 0,04$). Không có ảnh hưởng đến biến cố tim mạch (OR 0,86, CI 95% 0,70–1,05; $p = 0,14$) hoặc tử vong do mọi nguyên nhân (OR 0,93, CI 95% 0,78–1,12; $p = 0,47$). Kết quả tương tự đã được tìm thấy trong các phân tích tổng hợp khác. Trong thử nghiệm PIVOTAL, phác đồ sắt tĩnh mạch liều cao, so với phác đồ liều thấp, làm giảm sự xuất hiện của các biến cố do suy tim lần đầu tiên và tái phát ở bệnh nhân lọc máu cho bệnh thận mạn giai đoạn cuối.

Dựa trên các thử nghiệm và phân tích tổng hợp gần đây, bổ sung sắt tĩnh mạch được khuyến cáo ở bệnh nhân HFrEF hoặc HFmrEF, và thiếu sắt, để cải thiện các triệu chứng và chất lượng cuộc sống, và nên được xem xét để giảm nguy cơ nhập viện do suy tim. Thiếu sắt được chẩn đoán bằng độ bão hòa transferrin thấp ($< 20\%$) hoặc nồng độ ferritin huyết thanh thấp ($< 100 \mu\text{g/L}$). Đáng chú ý, trong nghiên cứu IRONMAN, bệnh nhân được loại trừ thiếu sắt nếu họ có hemoglobin $> 13 \text{ g/dL}$ (đối với phụ nữ) và $> 14 \text{ g/dL}$ (đối với nam giới). Các khuyến nghị mới được hiển thị bên dưới.

Bảng 1. Khuyến cáo bù sắt cho bệnh nhân suy tim:

Khuyến cáo	Loại	Mức độ bằng chứng
Bổ sung sắt bằng đường tĩnh mạch được khuyến cáo ở các bệnh nhân bị HFrEF và HFmrEF có triệu chứng, và thiếu sắt, giúp làm giảm triệu chứng suy tim và cải thiện chất lượng cuộc sống	I	A
Bổ sung sắt bằng đường tĩnh mạch với ferric carboxymaltose hoặc ferric derisomaltose nên được cân nhắc ở bệnh nhân bị HFrEF và HFmrEF có triệu chứng, và thiếu sắt, giúp làm giảm thiểu nguy cơ nhập viện do suy tim gây ra.	IIa	A

HFrEF: suy tim có giảm phân suất tống máu

HFmrEF: suy tim có giảm nhẹ phân suất tống máu

Đa số các bằng chứng khuyến cáo ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu $\leq 45\%$

Các thử nghiệm AFFIRM-HF và IRONMAN chưa trả lời rõ ràng tác dụng của liệu pháp truyền sắt tĩnh mạch đối với việc nhập viện và tử vong ở bệnh nhân suy tim. Gần đây nhất trong hội nghị Tim mạch Châu Âu ESC 2023, nghiên cứu HEART-FID đã được báo cáo. Đây là thử nghiệm lớn nhất cho đến nay, sử dụng phương pháp điều trị này. Nhiều nhà khoa học đã hy vọng thử nghiệm lớn, ngẫu nhiên, mù đôi này sẽ mang lại chiến thắng thuyết phục cho việc bổ sung sắt tĩnh mạch trong suy tim. Mặc dù việc bổ sung sắt với ferric carboxymaltose có liên quan đến giảm tỷ lệ tử vong và nhập viện vì suy tim cũng như tăng khoảng cách đi bộ 6 phút, nhưng những sự cải thiện này chưa đủ để đạt được sự khác biệt với nhóm chứng về tiêu chí chính của nghiên cứu.

KẾT LUẬN

Thiếu sắt làm nặng thêm tình trạng bệnh của bệnh nhân suy tim, cả suy tim mạn và suy tim cấp. Sử dụng FCM truyền tĩnh mạch bên cạnh các điều trị tối ưu khác cho các bệnh nhân thiếu sắt có HFrEF làm tăng khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống, và giảm tỷ lệ nhập viện ở cả hai nhóm bệnh nhân trên. Cần thêm các nghiên cứu RCT đủ mạnh để chứng minh tác dụng của liệu pháp này trên tỷ lệ tử vong và nhập viện. Hơn nữa, cũng cần thêm các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của liệu pháp sắt tĩnh mạch trên bệnh nhân suy tim phân suất tống máu bảo tồn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Paolillo S, Scardovi AB, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(2_suppl):27-34. doi:10.1177/2047487320960288
2. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, et al. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2368-2379. doi:10.1002/ehf2.13265
3. Núñez J, Comin-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure [published correction appears in *Eur J Heart Fail.* 2022;24(3):591]. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):798-802. doi:10.1002/ehf.513
4. Martin RC, Lisi D. Iron Deficiency in Heart Failure: Characteristics and Treatment. *Curr Geriatr Rep.* 2021;10(4):196-205. doi:10.1007/s13670-021-00370-w
5. Jankowska EA, Kirwan BA, Kosiborod M, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study. *Eur Heart J.* 2021;42(31):3011-3020. doi:10.1093/eurheartj/ehab234
6. Tkaczyszyn M, Skrzypczak T, Michałowicz J, et al. Iron deficiency as an emerging therapeutic target in patients stabilized after an episode of acute heart failure. *Cardiol J.* 2021;28(6):962-969. doi:10.5603/CJ.a2021.0165
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J.* 2021;]. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
8. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):103-112. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.036
9. 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(25):2436-2448. doi:10.1056/NEJMoa0908355
10. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, 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(11):657-668. doi:10.1093/eurheartj/ehu385
11. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation.* 2017;136(15):1374-1383. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497

12. Lewis GD, Semigran MJ, Givertz MM, 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(5):e000345. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.000345
13. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, 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(1):125-133. doi:10.1002/ejhf.823
14. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, 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(7):786-795. doi:10.1002/ejhf.473
15. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2021;398(10315):1964]. *Lancet.* 2020;396(10266):1895-1904. doi:10.1016/S0140-6736(20)32339-4
16. McEwan P, Ponikowski P, Davis JA, et al. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency in heart failure: a multinational cost-effectiveness analysis utilising AFFIRM-AHF. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(10):1687-1697. doi:10.1002/ejhf.2270
17. Rognoni C, Gerzeli S. Ferric carboxymaltose for patients with heart failure and iron deficiency in Italy: cost-effectiveness and budget impact. *J Comp Eff Res.* 2019;8(13):1099-1110. doi:10.2217/ce-2019-0074
18. Caira C, Ansalone G, Mancone M, et al. Heart failure and iron deficiency anemia in Italy: results from CARMES-1 registry. *Future Cardiol.* 2013;9(3):437-444. doi:10.2217/fca.13.12
19. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J.* 2024;45(1):53]. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195