

Wichtige Komorbidität

Eisenmangel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Eisenmangel tritt häufig bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf und führt, unabhängig von Anämie, zu verminderter Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und erhöhter Mortalität. Verschiedene randomisiert-kontrollierte klinische Studien haben die Wirksamkeit von intravenösem Eisen, v. a. in der Form von Eisencarboxymaltose (FCM), bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) nachgewiesen. Insbesondere können damit die Leistungsfähigkeit, die Symptomatik und Lebensqualität verbessert werden sowie Rehospitalisationen verhindert werden.

La carence en fer se produit souvent chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique et conduit, indépendamment de l'anémie à une efficacité réduite, une qualité de vie réduite et une mortalité accrue. Plusieurs essais cliniques contrôlés randomisés ont démontré l'efficacité du fer par voie intraveineuse, surtout sous la forme de carboxymaltose ferrique (FCM), chez les patients avec une fraction d'éjection réduite (HFrEF). En particulier, la performance, les symptômes et la qualité de vie peuvent ainsi être améliorés et les réhospitalisations peuvent être évitées.

Die Herzinsuffizienz-Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) aus dem Jahr 2016 anerkannten den Eisenmangel als wichtige Komorbidität, unabhängig von Anämie. Diese Leitlinien empfehlen einerseits, dass alle neu diagnostizierten Herzinsuffizienzpatienten routinemässig bezüglich Eisenmangel abgeklärt werden und andererseits, dass bei symptomatischen Patienten mit HFrEF und Eisenmangel (Ferritin unter 100 µg/L oder Ferritinspiegel von 100–299 µg/L bei gleichzeitiger Transferrinsättigung von <20%) eine Therapie mit i. v. FCM evaluiert wird.

Eisenmangel ist häufig bei Herzinsuffizienz

Eisenmangel ist eine häufige Komorbidität in Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHI) und kommt mit und ohne Anämie vor (1). Bis zu 40–70% der CHI-Patienten leiden an Eisenmangel (2–6). Eisenmangel in der CHI kann im Kontext einer Anämie chronischer Erkrankungen (funktioneller Eisenmangel) oder als Konsequenz von Erschöpfung der Eisenvorräte (absoluter Eisenmangel) entstehen (7). Diese Erschöpfung der Eisenvorräte wird durch gastrointestinalen (GI) Blutverlust (z. B. durch Antikoagulation, Antithrombotika), Malabsorption und Malnutrition erklärt (7). Der funktionelle Eisenmangel entsteht durch eine verminderte Eisenmobilisation. Patienten mit CHI haben üblicherweise erhöhte inflammatorische Zytokine, welche die Hepcidinproduktion in der Leber steigern. Hepcidin blockiert die Eisenabsorption im Magen-Darmtrakt und lenkt Eisen vom Kreislauf ins retikuloendotheliale



Dr. med. Annina S. Vischer
Basel



PD Dr. med. Otmar Pfister
Basel

System ab (7–9). Begleitende Komorbiditäten (z. B. Niereninsuffizienz) und ihre medikamentösen und diätetischen Behandlungsstrategien können zusätzlich zur Entstehung des Eisenmangels in Herzinsuffizienzpatienten beitragen (10).

Der physiologische Einfluss des Eisenmangels geht über die Beeinträchtigung der Erhythropoese und dem assoziierten Anämierisiko hinaus. Nicht-hämatopoetische Gewebe, inkl. Skelett- und Herzmuskel, sind abhängig von Eisen als wichtigen Proteinbaustoff von zellulären Prozessen wie Sauerstoffspeicherung (als Komponente von Myoglobin) und oxidativer Energieproduktion (als Komponente oxidativer Enzyme und Proteinen der mitochondrialen Atmungskette) (11, 12). Bei Patienten mit CHI ist Eisenmangel jeweils unabhängig von Anämie mit einer reduzierten Leistungsfähigkeit (4, 13–15), einer reduzierten Lebensqualität (16, 17), einem erhöhten Morbiditäts- (18) und Mortalitätsrisiko (2, 4, 19) assoziiert. Die letzten ESC-Richtlinien für Herzinsuffizienz haben die Wichtigkeit von Eisenmangel beleuchtet. So wird Eisenmangel unabhängig von Anämie als wichtige Komorbidität anerkannt (1). Obwohl die 2016 ESC-Richtlinien klare Empfehlungen bezüglich Diagnosestellung und Behandlung von Eisenmangel im Kontext von Herzinsuffizienz abgeben, bleibt der Eisenmangel im klinischen Alltag weiterhin unterdiagnostiziert und entsprechend unbehandelt (20, 21). Dies mag teilweise durch mangelnde praktische Anleitungen bezüglich Vorgehen für Screening, Diagnosestellung und Therapie bedingt sein.

Screening und Diagnosestellung

Die aktuellen ESC-Herzinsuffizienz-Richtlinien 2016 empfehlen den Eisenstatus in jedem Patienten mit neudiagnostizierter Herzinsuffizienz zu erheben (Empfehlungsklasse I, Level C Evidenz)

TAB. 1 Verdünnungsschema für FCM zur intravenösen Infusion (30)			
Menge FCM benötigt	Eisenmenge	Maximale Menge steriler 0.9%iger NaCl Lösung	Minimale Verabreichungszeit
2 bis 4 mL	100 bis 200 mg	50 mL	3 Minuten
>4 bis 10 mL	>200 bis 500 mg	100 mL	6 Minuten
>10 bis 20 mL	>500 bis 1000 mg	250 mL	15 Minuten

Gesamteisendefizit [mg] = Körpergewicht [kg] x (Soll Hb – Ist Hb [g/dL]) x 2.4 + Reserveeisen

Abb. 1: Ganzoni-Formel zur Berechnung des Gesamteisendefizits entsprechend der kumulativen Gesamtdosis (30)

Praktisch wird die Ganzoni-Formel von Kardiologen kaum verwendet. Häufig wird das Behandlungsschema der CONFIRM-HF-Studie verwendet (siehe insbesondere Gstrein G et al Swiss Med Wkly, 29017; 147:w14453).

(1). Zusätzlich empfehlen wir auch Patienten mit bereits bekannter Herzinsuffizienz diesbezüglich einmal jährlich zu untersuchen, insbesondere wenn sie trotz optimaler Herzinsuffizienz-Therapie symptomatisch sind.

Ferritin und Transferrinsättigung (TFS) sind verfügbare Blutwerte und werden zur Evaluation des Eisenstatus durch die ESC-Richtlinien empfohlen (1). Ferritin ist ein intrazelluläres Eisenspeicherprotein, welches von den Eisen speichernden Geweben (z. B. Hepatozyten und retikuloendothelialen Zellen) ausgeschüttet wird. Ein erniedrigtes Serum-Ferritin (<100 µg/L) ist ein verlässlicher Indikator für absoluten Eisenmangel in Patienten mit CHI (7). TFS (definiert als % von Transferrin mit gebundenem Eisen) gilt als Marker für die Verfügbarkeit von zirkulierendem Eisen (7).

In den ESC-Herzinsuffizienz-Richtlinien werden zwei verschiedene Grenzwerte von Serum-Ferritin zur Diagnose von Eisenmangel angegeben: einerseits <100 µg/L, andererseits 100–299 µg/L wenn zusätzlich die TFS <20% beträgt (1). Diese verschiedenen Werte sind dadurch bedingt, dass Ferritin ein Akutphase-Protein ist und somit bei Entzündung erhöht sein und dadurch im normalen Bereich (100–300 µg/L) liegen kann. In dieser Situation zeigt eine TFS von <20% einen ungenügenden Vorrat an zirkulierendem Eisen für die metabolisierenden Zellen an, was einem funktionellen Eisenmangel entspricht. Aus diesem Grund ist wichtig, dass sowohl Ferritin als auch TFS zur Erfassung des Eisenstatus gleichzeitig bestimmt und beurteilt werden (Abbildung 1A). Obwohl in einem anderen Kontext tiefere Grenzwerte zur Diagnosestellung gelten, sollten im Zusammenhang mit CHI die obenstehenden Grenzwerte zur Diagnosestellung des Eisenmangels eingehalten werden.

Wenn zusätzlich zum Eisenmangel eine Anämie vorliegt, müssen andere Ursachen der Anämie (bsp. gastrointestinaler Blutverlust) ausgeschlossen werden.

Behandlung des Eisenmangels

Grundsätzlich gibt es zwei Behandlungsstrategien: intravenöse oder orale Eisengabe. Die 2016 ESC Herzinsuffizienz-Richtlinien empfehlen spezifisch die Behandlung von Patienten mit HFrEF mit i.v. Eisencarboxymaltose (FCM) (1).

Intravenöse Eisentherapie

Von allen intravenösen Eisenpräparaten, welche für die Therapie zugelassen sind, wurde i.v. FCM am intensivsten zur Eisensubstitution bei Patienten mit HFrEF untersucht. Die Wirksamkeit von FCM wurde in mehreren randomisiert-kontrollierten Studien untersucht, u. a. FAIR-HF (22), CONFIRM-HF (23) und EFFECT-HF (24), welche symptomatische Patienten mit stabiler CHI (linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≤45%) und Eisenmangel untersuchten. Die FAIR-HF-Studie zeigte, dass FCM bei Patienten mit CHI und Eisenmangel im Vergleich zu Placebo über 6 Monate unabhängig von Anämie zu einer signifikanten Verbesserung der durch die Patienten rapportierten Lebensqualität und NYHA-Klasse führte (22). Die CONFIRM-HF-Studie begleitete Patienten über 52 Wochen und zeigte eine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit durch FCM-Therapie, gemessen an einen 6-Minuten-Gehtest nach 24 Wochen (23). Als sekundären Endpunkt wurde auch gezeigt, dass FCM im Vergleich zu Placebo das Risiko von Hospitalisationen reduziert. Die unverblindet-randomisierte EFFECT-HF-Studie zeigte eine signifikante Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme in den mit FCM behandelten Patienten nach 24 Wochen, sowohl mit als auch ohne Anämie (24). Basierend auf diesen Daten und einer Meta-Analyse von randomisierten klinischen Studien (25), welche den Einfluss von intravenöser Eisentherapie auf Patienten mit HFrEF untersuchte, ist i.v. FCM die einzige Therapieoption, welche durch die aktuellen ESC 2016 Herzinsuffizienz-Richtlinien empfohlen wird (Klasse IIa, Evidenzlevel A) (1).

Orale Eisentherapie

Orale Eisentherapie wird häufig als Behandlung der ersten Wahl zur Korrektur von Eisenmangel in Patienten mit CHI angewendet. Allerdings gibt es hierzu keine Daten, welche die Effizienz der Therapie in diesem Kontext belegen. Aus diesem Grund wird die orale Eisentherapie durch die ESC 2016 Herzinsuffizienz-Richtlinien nicht empfohlen (1). Eine kürzlich durchgeführte randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie (IRONOUT-HF) untersuchte den Einfluss von hochdosierten Eisenpolysacchariden auf die Leistungsfähigkeit und Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptome in Patienten mit HFrEF und Eisenmangel (26). Diese Studie zeigte, dass orale Eisensubstitution in dieser Population nur ungenügend die Eisenspeicher füllt und dass sich keine Verbesserung der Leistungsfähigkeit oder der Symptome zeigte. Basierend auf den Resultaten der IRONOUT Studie erscheint die orale Eisensubstitution nicht als valide Therapie des Eisenmangels in Patienten mit CHI. Zusätzlich führt die orale Eisentherapie in bis zu 60% der Patienten zu limitierenden, insbesondere gastrointestinalen, Nebenwirkungen (10).

Welche Patienten sind für i.v.-Eisensubstitution geeignet?

Die ESC 2016 Herzinsuffizienz-Richtlinien empfehlen, dass eine FCM-Therapie in symptomatischen Patienten (NYHA Klasse II–IV) mit HFrEF und Eisenmangel erwogen werden sollte (Klasse IIa, Level A) (1). FAIR-HF, CONFIRM-HF und EFFECT-HF haben Patienten mit LVEF ≤45% eingeschlossen, entsprechend ist die Wirksamkeit von FCM nur in Patienten mit LVEF ≤45% belegt. Die Wirksamkeit und Sicherheit von i.v. Eisentherapie ist bisher in Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz oder Patienten

mit erhaltener Auswurffraktion (HFpEF, definiert als LVEF \geq 50%) nicht etabliert. Ausserdem konnte bisher kein Einfluss durch i. v. Eisentherapie auf die Mortalität gezeigt werden. Diese Lücken werden in laufenden Studien untersucht (27–29).

Kontraindikationen beinhalten Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe, Anämie ohne Eisenmangel, z. B. andere mikrozytäre Anämie, nachgewiesene Eisenüberladung und erstes Schwangerschaftstrimester (30).

Wer kann FCM verabreichen?

FCM kann in jeder Gesundheitseinrichtung unter der Voraussetzung, dass das Personal für die Erkennung und Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen ausgebildet und ausgerüstet ist, verabreicht werden. FCM hat im Gegensatz zu den älteren intravenösen Eisenpräparaten (z. B. Eisendextran) ein sehr geringes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (30, 31).

Wie ist FCM zu verabreichen und überwachen?

FCM enthält 50 mg Eisen / mL. Das initiale Eisendefizit wird durch die Ganzoni-Formel (Abbildung 1) basierend auf Gewicht und Hb-Wert anstelle von Ferritin oder TFS (dies dient nur zur Diagnostik) berechnet. Als maximale wöchentliche Dosis werden 1000 mg Eisen entsprechend 20 mL FCM empfohlen (30).

FCM kann als langsame Bolusinjektion (100 mg / min oder 15 min für 1000 mg) verabreicht werden. Wenn FCM als Infusion verabreicht wird, darf FCM nicht übermässig verdünnt werden, da dies die Stabilität des Wirkstoffes verändert. Ein Verdünnungsschema findet sich in Tabelle 1 (30).

Wir empfehlen den Eisenstatus 3 Monate nach Verabreichung der korrekten Dosis zu kontrollieren. Bei Bedarf kann eine weitere Eisensubstitution erfolgen. Bei fehlendem Ansprechen oder Hb-Abfall sollten je nach Klinik weitere Abklärungen der zugrundeliegenden Ursache erfolgen. Sobald der Eisenmangel korrigiert ist, empfehlen wir den Eisenstatus mittels Ferritin und TSAT jährlich zu kontrollieren. Bei persistierenden Symptomen trotz optimaler Herzinsuffizienztherapie oder Hb-Abfall sollte der Eisenstatus frühzeitig kontrolliert werden.

Klinische Studien bei Patienten mit CHI haben ein gutes Sicherheitsprofil von FCM gezeigt (22, 23). Die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit von \geq 1/100 bis $<$ 1/10), welche während klinischen Studien und Post-Marketing-Überwachung gemeldet wurden, beinhalten Kopfschmerzen, Schwindel, Hypertonie, Nausea, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte und Hypophosphatämie (30).

Schlussfolgerungen

Korrektur eines Eisenmangels mit intravenöser Eisengabe ist eine evidenzbasierte Therapie in Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (\leq 45%) und bietet klinisch sinnvollen Nutzen im Sinne von Verbesserung der Leistungsfähigkeit, Symptomen der Herzinsuffizienz und Lebensqualität und kann die Hospitalisationshäufigkeit verringern (22–24).

Die ESC 2016 Herzinsuffizienz-Richtlinien empfehlen die Erfassung des Eisenstatus bei der initialen Abklärung bei neudiagnostizierter Herzinsuffizienz (1). Wir empfehlen zusätzlich regelmässige (d. h. mind. jährliche) Kontrollen des Eisenstatus bei bekannter Herzinsuffizienz, insbesondere bei persistierenden Symptomen trotz optimaler medikamentöser Therapie.

Die ESC 2016 Herzinsuffizienz-Richtlinien empfehlen die Erfassung des Eisenstatus bei der initialen Abklärung bei neudiagnostizierter Herzinsuffizienz (1). Wir empfehlen zusätzlich regelmässige (d. h. mind. jährliche) Kontrollen des Eisenstatus bei bekannter Herzinsuffizienz, insbesondere bei persistierenden Symptomen trotz optimaler medikamentöser Therapie.

Dr. med. Annina S. Vischer

PD Dr. med. Otmar Pfister

Klinik für Kardiologie
Universitätsspital Basel
otmar.pfister@usb.ch

+ **Interessenskonflikt:** OP: Beiträge durch Novartis, MSD und Vifor. ASV: keine Interessenskonflikte.

Take-Home Message

- ◆ Jeder 2. Patient mit Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF ($<$ 40%) leidet an einem Eisenmangel
- ◆ Der Eisenmangel bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF ($<$ 40%) ist definiert als Ferritin $<$ 100 mcg/L, oder Ferritin 100–299 mcg/L bei einer Transferrinsättigung von $<$ 20%
- ◆ Eine intravenöse Eisensubstitution verbessert die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität und vermindert herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisationen
- ◆ Die orale Eisensubstitution ist ineffektiv und führt zu keiner Verbesserung der Morbidität

Messages à retenir

- ◆ Chaque deuxième patient souffrant d'insuffisance cardiaque avec une réduction du FEVG ($<$ 40%) souffre d'une carence en fer
- ◆ La carence en fer chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et la réduction de la FEVG ($<$ 40%) est définie comme une ferritine $<$ 100 μ g/L, ou une ferritine 100–299 μ g/L avec une saturation de transferrine de $<$ 20%
- ◆ La supplémentation en fer par voie intraveineuse améliore la performance et la qualité de vie et réduit les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque
- ◆ La supplémentation en fer par voie orale est inefficace et n'améliore pas la morbidité

Literatur:

1. 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 J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891–975.
2. 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 Apr;165(4):575–582.e3.
3. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec 19;48(12):2485–9.
4. Okonko DO, Mandal AKJ, 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 Sep 13;58(12):1241–51.
5. Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation. *Circ Heart Fail.* 2011 Sep;4(5):599–606.
6. Yeo TJ, Yeo PSD, Ching-Chiew Wong R, Ong HY, Leong KTG, Jaufeerally F, et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2014 Oct;16(10):1125–32.
7. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J.* 2013 Mar;34(11):816–29.
8. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2013 Mar;34(11):827–34.
9. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol.* 2009;122(2–3):78–86.
10. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail.* 2015 Mar;17(3):248–62.
11. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr.* 2001 Feb;131(2S–2):568S–579S; discussion 580S.
12. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail.* 2009 Nov;11(11):1084–91.
13. 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 Nov;17(11):899–906.
14. Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr.* 2001 Feb;131(2S–2):676S–688S; discussion 688S–690S.
15. 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 Espanola Cardiol Engl Ed.* 2016 Mar;69(3):247–55.
16. Comin-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail.* 2013 Oct;15(10):1164–72.
17. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014 Jun 15;174(2):268–75.
18. Núñez J, Comin-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jul;18(7):798–802.
19. 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 Aug;31(15):1872–80.
20. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, Michel S, Bruder O, Rempis 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 Dec 15;118(12):1875–80.
21. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, Kerebel S, Baguet J-P, Hanon O, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014 Sep;16(9):984–91.
22. 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 Dec 17;361(25):2436–48.
23. 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 Mar 14;36(11):657–68.
24. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (EFFECT-HF) [Internet]. ACC; 2016 Nov 16. Available from: https://www.acc.org/~media/Clinical/PDF-Files/Approved-PDFs/2016/11/10/09/AHA16_Nov16/1145amET%2520EFFECT%2520HF.pdf
25. 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 Jul;18(7):786–95.
26. 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 May 16;317(19):1958–66.
27. Intravenous Iron in Patients With Systolic Heart Failure and Iron Deficiency to Improve Morbidity & Mortality - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036462>
28. Randomized Placebo-controlled Trial of FCM as Treatment for Heart Failure With Iron Deficiency - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03037931>
29. Study to Compare Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02937454>
30. Ferinject ® - compendium.ch [Internet]. [cited 2017 May 24]. Available from: <https://compendium.ch/mpro/mnr/19224/html/de>
31. Wang C, Graham DJ, Kane RC, Xie D, Wernecke M, Levenson M, et al. Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products. *JAMA.* 2015 Nov 17;314(19):2062–8.