

Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemi

Iron deficiency and anemia in heart failure

Dr. Yüksel Çavuşoğlu, Dr. Hakan Altay,[#] Dr. Mustafa Çetiner,^{*} Dr. Tolga Sinan Güvenç,[†]

Dr. Ahmet Temizhan,[‡] Dr. Dilek Ural,[§] Dr. Dilek Yeşilbursa,^{||}

Dr. Nesligül Yıldırım,[¶] Dr. Mehmet Birhan Yılmaz^{**}

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir; [#]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ^{*}Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul; [†]Dr. Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; [‡]Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara; [§]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ^{||}Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa; [¶]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale; ^{**}Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas

ÖZET

Kalp yetersizliği, insidans ve prevalansı giderek artan önemli bir toplum sağlığı problemidir. Tedavide sağlanan ilerlemelere rağmen halen yaşam kalitesi düşük, hastaneye yatış oranları yüksek ve prognoz kötüdür. Kalp yetersizliğine eşlik eden hastalıklar klinik seyri olumsuz etkilemekte, prognozu kötüleştirmekte, tedaviyi güçleştirmekte ve klinik tablonun kontrolünü zorlaştırmaktadır. Bu nedenle kalp yetersizliğine yönelik tedavi ile birlikte komorbid durumların tedavisi ve kontrolünün sağlanması önemle vurgulanmaktadır. Kalp yetersizliğinde en sık rastlanan komorbid durumlardan biri demir eksikliği ve anemidir. Mevcut veriler demir eksikliği ve aneminin hem düşük ejeksiyon fraksiyonlu hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde yaygın olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemi kötü prognoz için bağımsız prediktörler olarak bulunmaktadır. Ayrıca demir eksikliği ve aneminin klinik tablonun ciddiyeti ile güçlü bir ilişkisi söz konusudur. Son yıllarda komorbid durum olarak demir eksikliği ve/veya aneminin eritropoietin, oral demir veya intravenöz demir ile tedavisiyle kalp yetersizliğinde klinik yarar sağlanıp sağlanamayacağına ilişkin çalışmalar yapılmıştır. Eritropoietin ve oral demir ile yapılan çalışmalarda beklenen klinik yararlar sağlanamamış ve istenmeyen olaylarda artış gözlenmiştir. Anemi olsun olmasın demir eksikliği bulunan kalp yetersizliği olgularında intravenöz demir tedavisi ile yapılan çalışmalarda mortalitede olmasa bile klinik sonuçlarda anlamlı yararların gösterilmesi kalp yetersizliğinde demir eksikliğini tedavi hedefi konumuna getirmiştir. Rehber niteliğinde hazırlanan bu belgenin amacı, kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemiye yaklaşımı güncel kanıtlar eşliğinde değerlendirmektir.

Anahtar sözcükler: Anemi; demir eksikliği; kalp yetersizliği.

ABSTRACT

Heart failure is an important community health problem. Prevalence and incidence of heart failure have continued to rise over the years. Despite recent advances in heart failure therapy, prognosis is still poor, rehospitalization rate is very high, and quality of life is worse. Co-morbidities in heart failure have negative impact on clinical course of the disease, further impair prognosis, and add difficulties to treatment of clinical picture. Therefore, successful management of co-morbidities is strongly recommended in addition to conventional therapy for heart failure. One of the most common co-morbidities in heart failure is presence of iron deficiency and anemia. Current evidence suggests that iron deficiency and anemia are more prevalent in patients with heart failure and reduced ejection fraction, as well as those with heart failure and preserved ejection fraction. Moreover, iron deficiency and anemia are referred to as independent predictors for poor prognosis in heart failure. There is strong relationship between iron deficiency or anemia and severity of clinical status of heart failure. Over the last two decades, many clinical investigations have been conducted on clinical effectiveness of treatment of iron deficiency or anemia with oral iron, intravenous iron, and erythropoietin therapies. Studies with oral iron and erythropoietin therapies did not provide any clinical benefit and, in fact, these therapies have been shown to be associated with increase in adverse clinical outcomes. However, clinical trials in patients with iron deficiency in the presence or absence of anemia have demonstrated considerable clinical benefits of intravenous iron therapy, and based on these positive outcomes, iron deficiency has become target of therapy in management of heart failure. The present report assesses current approaches to iron deficiency and anemia in heart failure in light of recent evidence.

Keywords: Anemia; iron deficiency; heart failure.



1.0 GİRİŞ – Yüksel Çavuşoğlu

Kalp yetersizliği (KY), komorbid durumların eşlik ettiği bir klinik sendromdur. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik renal yetmezlik, diyabet, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve solunumsal uyku apnesi sık rastlanan komorbid durumlardır. Son yıllarda giderek artan kanıtlar demir eksikliği ve aneminin düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) KY (DEF-KY), korunmuş EF'li KY (KEF-KY) ve akut KY olgularında yaygın olduğunu göstermiştir. Demir eksikliği ve aneminin KY'de kötü prognoz için bağımsız prediktörler olarak bulunması KY'de demir eksikliği ve anemiye olan ilgiyi arttırmıştır. Demir eksikliği ve anemiye yönelik tedavi ile klinik yarar sağlandığının gösterilmesi konuya yeni bir boyut getirerek sağlık profesyonellerinin gündemine taşımıştır. Rehber niteliğinde hazırlanan bu belgenin amacı, KY'de demir eksikliği ve anemi ile ilgili günlük uygulamada karşılaşılabilecek soru sorun ve çözümleri güncel kanıtlar eşliğinde değerlendirmektir.

2.0 TANIM, POTANSİYEL NEDENLER, KLİNİK ÖZELLİKLER – Yüksel Çavuşoğlu

2.1 Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve aneminin tanımı ve önemi nedir?

Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemi en sık rastlanan komorbid durumlar arasında yer alır. Dünya sağlık örgütünün kriterleri ile tanımlandığında anemi (hemoglobin erkekte <13 g/dL, kadında 12 g/dL) KY olgularının yaklaşık 1/3'ünde bulunmaktadır. 153,180 KY olgusundan oluşan bir metaanalizde, KY'de anemi prevalansı %37.2 olarak rapor edilmiştir.^[1] KY ile ilgili klinik çalışmalarda ağır anemi ve ciddi böbrek disfonksiyonlu olguların çalışma dışı tutulması nedeniyle bu oran yaklaşık %20'lere düşmekte, ancak hospitalize edilen akut dekompanse KY ile ilgili çalışmalarda anemi prevalansı %49'lara kadar çıkmaktadır.^[2] Bu rakamlar aneminin KY'de önemli bir problem olduğuna işaret etmektedir. Aneminin hem KY ciddiyeti ile ilişkili olması, hem prognostik gösterge olması hem de son 2 dekatta artan kanıtlarla beraber KY'de tedavi hedefi haline gelmesi önemini arttırmaktadır.

Kalp yetersizliğinde anemi ile beraber veya tek başına görülen demir eksikliği prevalansı %37–%61 olarak bildirilmektedir.^[3] Bu da tek başına veya anemi ile birlikte demir eksikliğine rastlanma oranının anemi

görülme oranlarından daha fazla olduğu anlamına gelmektedir. Bunun ötesinde demir eksikliği, anemiden bağımsız, kötü prognoz göstergesi olarak rapor edilmektedir.^[4] Anemi olsa da olmasa da, demir eksikliği bulunan olgularda demir eksikliği bulunmayan olgulara göre mortalite 4 kat fazla bulunmaktadır.^[5] Bu da demir eksikliğinin, anemiden daha güçlü prognostik gösterge olduğuna işaret etmektedir. Son yıllarda demir eksikliği bulunan KY olgularında intravenöz (IV) demir tedavisi ile yapılan çalışmalarda mortalitede olmasa bile klinik sonuçlarda önemli yararların ortaya çıkmış olması (yaşam kalitesinde düzelmeye, NYHA sınıfında düzelmeye, 6 dk yürüme mesafesinde artma, pik oksijen tüketiminde artış, KY hospitalizasyonda azalma gibi), KY'de demir eksikliği tedavisinin önemini gündeme getirmiş ve ilk defa 2016 ESC KY kılavuzunda tedavi hedefi konumuna getirilmiştir.^[5,6]

2.2 Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemi birbirinden farklı durumlar mıdır?

Kalp yetersizliğinde demir eksikliği, ferritin düzeyinin <100 µg/L olması veya ferritin düzeyi 100-299 µg/L arasında ise transferin satürasyonunun (TSAT) <%20 olması olarak tanımlanır.^[5,6] Anemi ise Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre hemoglobinin erkekte <13 g/dL, kadında 12 g/dL'nin altında olması olarak tanımlanır. Demir eksikliği için anemi bulunması şart değildir. Anemi bulunmadan da demir eksikliği bulunabilir. DEF-KY'li 546 olgudan oluşan prospektif gözlemsel bir seride tüm olguların %37, anemik olguların %57 ve nonanemik olguların %32'sinde demir eksikliği saptanmıştır (4). Bugüne kadar en fazla hastayı (n=1506, DEF-KY ve KEF-KY hastası) içeren en büyük uluslararası hasta havuzunun analizinde ise tüm KY olgularının %50'sinde, anemik KY olguların %61'inde ve nonanemik KY olguların ise %46'sında demir eksikliği rapor edilmiştir.^[7] Bu sonuçlar anemisi bulunmayan KY olgularının da önemli bir bölümünde demir eksikliği bulunduğu anlamına gelmektedir.

2.3 Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemi nedenleri ve potansiyel mekanizmaları nedir?

Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemi nedenleri ve potansiyel mekanizmaları kompleks ve çok faktörlü kabul edilmektedir. İnflamatuvar aktivasyon, malnutrisyon, renal yetmezlik, hemodilüzyon, diyabet, bozulmuş kemik iliği fonksiyonu, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) kullanımı, gastrointestinal sistemden (GIS) gizli kanamalar üzerinde en çok du-

ruhan nedenler arasında yer almaktadır^[8-10] (Tablo 1).

Demir eksikliği nedenleri ve potansiyel mekanizmaları içinde yetersiz beslenme, demir emiliminde azalma ve GIS'den gerçekleşen gizli kan kayıpları ilk akla gelen senaryolardır. Özellikle KY ilerledikçe ortaya çıkan intestinal ödem, iştahsızlık, kaşeksi gibi nedenler yetersiz beslenme ile demir alımında bozulmaya neden olur.^[8-10] KY olgularının 2/3'ünde altta yatan etyolojik nedenin koroner arter hastalığı olması nedeniyle birlikte kullanılan aspirin ve diğer antiplatelet ajanların bu olgularda GIS'den kronik kan kayıplarına neden olduğu bilinmektedir.

Kalp yetersizliğinde artmış inflamatuvar aktivasyon karaciğerde üretilen hepsidin düzeylerinde artışa neden olmaktadır.^[2,3,8-10] Hepsidin, ferroportin inhibisyonu aracılığı ile intestinal demir emilimini bloke eden proteindir. Tümör nekrosis faktör-alfa (TNF-alfa) ve interlökin (IL)-6, IL-1 gibi sitokinler tarafından hepsidin yapımı stimüle edilir. Hepsidin artışıyla intestinal demir emilimi azalır. Ayrıca hepsidin, makrofajlardan kullanılmak üzere gerçekleştirilen demir salınımını azaltarak kullanılabilir demir düzeylerini azaltmaktadır. KY'de artmış proinflamatuvar sitokinler (TNF-alfa, IL-6, IL-1, IL-18) sadece hepsidin artışına neden olmazlar, aynı zamanda renal eritropoietin sekresyonunu azaltır, kemik iliğinde eritropoietin aktivitesini suprese eder ve demir depolarının azalmasına da yol açarlar.^[2,3,8-10]

Kalp yetersizliği olgularının %20-25'inde böbrek disfonksiyonu bulunur. Böbrek disfonksiyonu böbrekte üretilen eritropoietin yapımını azaltarak anemi oluşum mekanizmalarına katkıda bulunur. Anemi gelişme riski GFR <60 mL/dk/1.73 m² olan KY olgularında 3 kat fazla bulunmaktadır.^[11] KY'nin temel teda-

visinde kullanılan ACEİ/ARB'ler, eritroid progenitor hücre gelişimini baskılayarak ve eritropoietin yapımını uyaran anjiyotensin düzeylerini ve işlevini bloke edip eritropoietin yapımını azaltarak anemi oluşumunda yer alırlar.^[8-10] KY olgularında gözlenen konjesyon ve hipervoleminin dilusyonel anemiye neden olduğuna ilişkin kanıtlar rapor edilmekle beraber^[12] hemodilüsyonun özellikle ileri dönem KY olguları ile hospitalize edilen akut dekompanse KY olgularında anemi oluşum mekanizmalarına katkıda bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Nitekim hospitalize edilen akut dekompanse KY olgularında anemi prevalansının ayaktan KY olgularına göre daha fazla tespit edildiği ve konjesyonun düzeltilmesinden sonra anemik parametrelerin normal dönebildiği bildirilmektedir.^[12,13] Diyabetik olgularda, böbrekte eritropoietin üreten hücrelerin glukozilasyonu ile hasar görmesinin eritropoietin yapımını azaltarak KY olgularında anemiye katkı sağladığı düşünülmektedir. Nitekim nondiyabetikler ile karşılaştırıldığında diyabetik olgularda hemoglobin düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmektedir.^[10]

2.4 Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemi ile ilişkili klinik özellikler nelerdir?

Anemik KY olguları genelde yaşlı, kadın, kaşektik, ileri evre KY kliniği bulunan, böbrek disfonksiyonu olan, diyabetin eşlik ettiği olgulardır (Tablo 2). Kalp yetersizliği ciddiyeti ile anemi arasında yakın bir ilişki bulunduğu bilinmektedir.^[2-4] NYHA sınıfı kötüleştikçe anemi görülme oranları artmaktadır.^[2-4] Kadın cinsiyet, artmış BNP düzeyleri ve plazma C-reaktif protein düzeyleri ile anemi arasında yakın ilişki bulunmaktadır.^[4] Ayrıca ileri evre KY klinik özelliklerinden, periferik ödem, yükselmiş kreatinin,

Tablo 1. Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemi mekanizmaları

İnflamatuvar sitokinlerde artış
Hepsidin artışı
Renal yetmezlik ve eritropoietin yapımında azalma
ACEİ/ARB kullanımı
Malnutrisyon
Gastrointestinal sistemden gizli kanamalar
Hemodilüsyon
Diyabet
Bozulmuş kemik iliği fonksiyonu

Tablo 2. Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemi ile ilişkili klinik özellikler

İleri yaş
Kadın cinsiyet
Düşük vücut kitle indeksi
NYHA III-IV
Artmış natriüretik peptid
Yüksek C-reaktif protein
Böbrek disfonksiyonu
Diyabet
Periferik ödem
Yüksek doz diüretik kullanımı

düşük GFR ve potasyum düzeyleri, yüksek doz diüretik kullanımı, hiponatremi ve düşük vücut kitle indeksi ile anemi arasında anlamlı ilişki bulunduğu rapor edilmektedir.^[2,11] Orta yaş kadınlarda anemi görülme oranı erkeklerden biraz fazla olsa da yaş arttıkça erkek olgularda anemi görülme oranı kadınların önüne geçmektedir.^[2,11]

Kronik böbrek hastalığı, anemi için bağımsız ve güçlü prediktörlerden biridir. Anemi düzeyi, renal disfonksiyon derecesi ile orantılı olarak kötüleşmektedir.^[2,11] GFR <60 mL/dk/1.73 m² olan olgularda GFR'de ki her 10 mL'lik düşüş ile hemoglobin düzeylerinde 0.29 gr/dL düşüş olduğu rapor edilmektedir.^[14] Ayrıca KY'de klinik kötüleşmenin bir göstergesi olan kaşeksi ile anemi arasında bir ilişki bulunmakta vücut kitle indeksi düştükçe anemi görülme oranı artmaktadır. Nondiyabetik olgularla karşılaştırıldığında diyabetik olgularda anemi prevalansı yüksek bulunmaktadır.^[15] Ayrıca anemik olgularda diyabet sıklığı, nonanemik olgulara göre daha fazla bildirilmektedir.

Anemi görülme oranlarının DEF-KY ve KEF-KY olgularında benzer düzeylerde olduğu bildirilmektedir. CHARM çalışmasında KEF-KY'de anemi %27, DEF-KY'de %25 bulunmuştur.^[14] Diyastolik disfonksiyon kötüleştikçe anemi görülme oranları artmaktadır. Ancak KEF-KY'de yaş faktörü ve komorbid durumların çokluğu anemi oranlarının bu olgularda daha yüksek çıkmasına katkıda bulunmuş olabileceği göz ardı edilmemelidir. EF ile hemoglobin düzeyleri arasında zayıf bir ilişki bulunduğu rapor edilmektedir.^[16]

3.0 PREVALANS – Tolga Sinan Güvenç

3.1 Kronik kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemi ne kadar yaygındır?

Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi, kronik KY'de aneminin ve demir eksikliğinin prevalansı ve insidansı da, nihai olarak bu üç hastalığın (KY, anemi ve demir eksikliğinin) nasıl tanımlandığı ile ilişkilidir. Yapılan gözlemsel çalışmaların ve randomize kontrollü çalışmaların retrospektif analizlerinin büyük bölümünde, KY semptom ve bulgularına ek olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %35 ya da %40'ın altında olma koşulu bulunduğu için elde edilen veriler daha çok DEF-KY'deki anemi ve demir eksikliğinin yaygınlığını göstermektedir.^[13,16-18] Bazı analizlerde ise ya DEF-KY ve KEF-KY ayırımına girilmemiş ya da çalışmaya her iki gruptan da hasta dahil edilerek DEF-KY ve KEF-KY'de anemi ya da demir eksikliği sıklığı

ğı karşılaştırılmıştır.^[7,14] KEF-KY'de anemi ve demir eksikliği sıklığı verileri bir sonraki başlıkta paylaşılacağı için, bu bölümde verilecek prevalans ve insidans bilgileri KEF-KY'yi kapsamaktadır.

Aneminin nasıl tanımlanması gerektiği konusunda bir fikir birliği olmadığı için, çeşitli çalışmalarda anemi insidansı farklı bulunmuştur. Sıklıkla kullanılan bir tanımlama Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımlaması olup erkekler için 13 g/dL, kadınlar için 12 g/dL altı hemoglobin (Hb) değerleri anemi olarak kabul edilmektedir.^[19] Bu tanımlama günümüzde çoğunlukla kullanılmakta olsa dahi, az miktarda ve kalitesiz veriye dayanılarak hazırlandığı ve güncel olmadığı gerekçeleri ile eleştirilmektedir.^[20] DSÖ tanımlaması kullanılarak yapılan analizlerde anemi prevalansı %16–%49 olarak belirtilmektedir.^[15-18,15,21] Daha konservatif kriterler kullanılarak (erkekler için Hb ≤12 g/dL, kadınlar için Hb ≤11 g/dL) yapılan çalışmalarda ise anemi prevalansı %10 ila %17 arasında değişmektedir.^[11,16,22] Yakın zamanda Avrupa'da yapılan ve ağırlığını DEF-KY hastalarının oluşturduğu, çok merkezli prospektif gözlemsel bir çalışmanın verileri; anemi prevalansını %28 olarak vermektedir.^[7] Daha önce anemisi olmayan KY hastalarında yeni gelişen anemi insidansı, SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction) çalışmasında %9.6, COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) çalışmasında %14.2 ve Val-HEFT (Valsartan in Heart Failure Trial) çalışmasında %16.9 olarak belirtilmiştir.^[2] Bu çalışmaların tamamında kriter olarak hemoglobin seviyeleri alındığı için, anemilerin ne kadarının kırmızı kan hücrelerinde gerçek bir azalmaya bağlı olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada, sıvı yüklenmesine bağlı dilüsyonun, klinik olarak sıvı yüklenmesi olmayan KY hastalarında dahi anemilerin %46'sından sorumlu olabileceği bildirilmiştir.^[12] Bu nedenle, anemi prevalansı ya da insidansı ile ilgili verilen rakamların, aneminin tanımı dışında dekompanseasyon durumu gibi ek faktörlerden de etkilenebileceği akılda tutulmalıdır.

Çoğu çalışmada anemi prevalansı, demir eksikliği olan hastalarda demir seviyelerinin normal olduğu hastalara nazaran daha fazla bulunmuştur. Klip ve arkadaşlarının çalışmasında, anemik hastalarda demir eksikliği prevalansı %35 iken anemik olmayan hastaların yalnızca %22'sinde demir eksikliği mevcuttur (p<0.001).^[7] 2010 yılında yapılan bir çalışmada, demir eksikliği insidansı anemik hastaların %57'sinde mevcutken anemisi olmayan hastaların yalnız %32'sinde

bulunmuştur.^[14] Aşağıda da belirtildiği gibi, tanımlama farklılıkları anemik hastalarda demir eksikliği insidansı ile ilgili verilerin farklı olmasından önemli ölçüde sorumludur. Örneğin, demir eksikliği'nin yalnızca TSAT üzerinden tanımlandığı bir çalışmada anemik hastalarda demir eksikliği sıklığı %78 olarak bulunmuşken, TSAT kriterine ek olarak serum ferritin düzeyinin de kriter olarak kabul edildiği durumda demir eksikliği insidansı %20'ye kadar gerilemiştir.^[23] Yalnızca periferik kandan yapılan incelemeler demir eksikliği sıklığını yeterli bir biçimde ortaya koyamaz. Nanas ve ark. yaptığı incelikli bir çalışmada, periferik kanda demir eksikliği olmayan anemik KY hastalarından alınan kemik iliği biyopsilerinde, %73 hastada kemik iliğinde demir eksikliği saptanmıştır.^[24] Bu çalışma KY hastalarında demir eksikliğinin öngörülenden çok daha fazla olduğunu düşündürse de, demir eksikliği olan hastalar dahil hastaların büyük bölümünde aneminin normositer olması, tek etiyolojik faktörün demir eksikliği olmadığını vurgulamaktadır.^[2,15] KY hastalarında aneminin farklı etiyolojik faktörlerinin değerlendirildiği bir analizde, 148 hastanın %57'sinde herhangi bir etken bulunamamış ve anemi karakteristikleri de göz önüne alınarak bu hastalar kronik hastalık anemisi olarak sınıflandırılmıştır.^[25] Ancak bu analizde demir eksikliği tanısı periferik kan bulgularına göre konulmuştur. KY'nin sebep olduğu kronik inflamasyonun fonksiyonel demir eksikliğine sebep olduğunun göz önüne alınması, bu hastaların büyük bir bölümünde aneminin aslında multifaktöryel olabileceğini düşündürmektedir.

Demir eksikliği, anemiye sebep olmasa dahi kendi başına bir komorbidite olarak düşünülmelidir. Tıpkı KY ve anemi gibi, demir eksikliğinin frekansı da kullanılan tanımlamaya bağlıdır. Yalnız "mutlak" demir eksikliği göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda, KY'de demir eksikliği sıklığı %6–%21 arasında bulunmuştur.^[26] Ancak ferritin için kullanılan konvansiyonel alt sınır 30 mg/dL olsa da, bu alt sınır kronik inflamatuvar hastalıklarda demir eksikliği tanısı için yeterli değildir.^[27] KY ve kronik inflamasyon ile seyreden diğer hastalıklarda, özellikle artmış IL-6 seviyeleri demir emilimini ve halihazırdaki demirin kemik iliğine transportunu engelleyerek hem mutlak hem de "fonksiyonel" demir eksikliğine yol açar.^[28] Demir eksikliğinin hem mutlak, hem de fonksiyonel komponentlerini içeren bir tanım, serum ferritin düzeyinin $\leq 100 \mu\text{g/L}$ ya da serum ferritin düzeyi 100–299 $\mu\text{g/L}$ iken serum TSAT ≤ 20 olmasıdır. Bu tanımla-

ma, randomize kontrollü çalışmalar olan FAIR-HF (Ferinject Assessment in Patients With IRon Deficiency and Chronic Heart Failure) ve CONFIRM-HF (Ferric CarboxymaltOse evaluationN on perFormance in patients with IRon deficiency in coMbination with chronic Heart Failure) çalışmalarında kullanılmıştır.^[29,30] Bu çalışmalar, yalnız mutlak demir eksikliği değil fonksiyonel demir eksikliği olan hastaların da intravenöz demir tedavisinden fayda gördüğünü ortaya koymuştur.^[29,30] Bu nedenle demir eksikliği sıklığı verilirken fonksiyonel demir eksikliği de hesaba katılmalıdır. Yukarıdaki tanımlama kullanılarak yapılan geniş çaplı bir prevalans çalışmasında demir eksikliğinin sıklığı %37, başka bir çalışmada ise %50 olarak bulunmuştur.^[7,12] Yani, fonksiyonel demir eksikliği de hesaplama dahil edildiğinde, tüm KY hastalarının yaklaşık $\frac{1}{3}$ 'ü ile $\frac{1}{2}$ 'sinde demir eksikliği olduğu görülmektedir.

Kalp yetersizliğinde anemi ve demir eksikliği prevalansı üzerine yapılmış çalışmalar Tablo 3'de özetlenmiştir.

3.2 Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemi görülür mü?

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) hastaları, DEF-KY hastalarına göre daha yaşlıdır ve daha çok komorbiditeye sahiptir. Her iki durum da anemi prevalansını arttırdığı için, KEF-KY'de aneminin DEF-KY'ye göre daha sık olması beklenebilir. Bununla beraber, yapılan az sayıda karşılaştırma çalışmasında iki hasta grubu arasında anemi sıklığı açısından belirgin bir fark bulunmamıştır. Hem KEF-KY hem de DEF-KY hastalarının da dahil edildiği CHARM (The Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) çalışmalarının retrospektif bir analizinde, KEF-KY hastalarında DEF-KY hastalarına göre anemi sıklığı biraz daha fazla bulunmuştur, ancak aradaki fark belirgin değildir (%27–%25).^[14] Bu analizde anemisi olan hastalarda ortalama EF, anemik olmayan hastalara göre biraz daha fazladır (%39–%38, $p=0.049$) ve EF, anemi varlığı için bağımsız prediktördür.^[14] Daha yakın zamanda SENIORS (The Study of the Effects of Nebivolol Intervention on OUtcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) çalışmasından elde edilen verilerle yapılan bir analizde, EF < 35 ve > 35 olan hastalarda anemi prevalansı açısından bir fark saptanmamıştır (%19.0–%18.7, $p=0.87$).^[31] Her

Tablo 3. Kronik kalp yetersizliği hastalarında anemi ve demir eksikliği ile ilgili yapılmış prevalans ve insidans çalışmaları

Çalışma konusu	Sıklık	Notlar	Kaynaklar
KY hastasında anemi prevalansı	%11–%49	Aneminin nasıl tanımlandığı ile yakından ilişkili	11,13,15-17, 21,22
Anemik olmayan KY hastalarında anemi insidansı	%9.6–%16.9	Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilmiş veriler	2
KY hastasında “mutlak” demir eksikliği prevalansı	%6–%21	Yalnız demir, ferritin ya da transferin satürasyonu dikkate alınmış	26
KY hastasında mutlak veya fonksiyonel demir eksikliği prevalansı	%37–%50	Ferritin <100 µg/L ya da Ferritin 100-299 µg/L iken TSAT ≤%20	4,7
Anemik KY hastasında demir eksikliği prevalansı	%20–%73	En yüksek oran kemik iliği biyopsisinde demir depolarının incelendiği hastalarda bildirilmiş	4,7,23,24
Anemik olmayan KY hastalarda demir eksikliği prevalansı	%22–%32	Ferritin <100 µg/L ya da Ferritin 100-299 µg/L iken TSAT ≤%20	4,7

KY: Kronik kalp yetersizliği; TSAT: Transferin satürasyonu.

iki çalışmada da anemi tanımlaması için DSÖ kriterleri kullanılmıştır.

Ancak her iki analizde de randomize klinik çalışma verileri kullanılmıştır. Gerçek hayat verilerini içeren gözlemsel çalışmalar, KEF-KY hastalarında anemi prevalansının daha yüksek olabileceğini işaret etmektedir. Anemi prevalansını inceleyen iki küçük çalışmada, prevalans %45–%55 arasında bulunmuştur.^[32,33] Olmsted bölgesinde yapılan bir çalışmanın prospektif kolunda anemi prevalansı KEF-KY hastalarında daha fazla saptanmış (%58) olmasına rağmen, DEF-KY hasta kolunda da anemi prevalansının oldukça fazla (%48) olduğu gözlenmiştir.^[34] Prospektif ve gözlemsel ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışması verileri kullanılarak yapılan bir analizde, akut dekompanseasyonu olan hastalarda anemi prevalansı KEF-KY hastalarında DEF-KY hastalarına göre daha fazla bulunmuştur (%71.2–%69.5) ancak bu çalışmada toplam anemi prevalansı diğer KY çalışmalarına nazaran oldukça yüksektir (%70).^[35] Yine, hospitalize edilmiş hastaları içeren gözlemsel bir kayıt çalışması olan OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) çalışmasının bir alt analizinde, DEF-KY hastalarında ortalama Hb seviyesi KEF-KY hastalarına göre anlamlı olarak düşüktür.^[36] Dekompanse hastalarda ek anemi faktörlerinin mevcudiyeti nedeniyle bu son çalışmada anemi prevalansı daha fazla bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak, KEF-KY hastalarında anemi sıklığı

en az DEF-KY kadar fazladır ve toplum kökenli çalışmalar anemi prevalansının DEF-KY’ye göre daha da fazla olabileceğini göstermektedir. Dekompanse hastaların dahil edildiği ARIC çalışmasının analizi hariç diğer çalışmalar göz önüne alındığında, KEF-KY için anemi prevalansının %18.7 ile %58 arasında değiştiğini söyleyebiliriz.

Demir eksikliği üzerine yapılan çalışmaların büyük bölümünde, ya yalnız DEF-KY hastaları dahil edilmiştir ya da KEF-KY/DEF-KY ayrımı gözetilmeksizin tüm KY hastaları analize alınmıştır. Bu nedenle KEF-KY’de demir eksikliği prevalansı konusunda veriler yeterli değildir. Yalnız KEF-KY hastalarının dahil edildiği ancak örneklem boyutunun oldukça küçük olduğu iki çalışmada, demir eksikliği prevalansı %57 ve %70 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalardan ilkinde anemik hastalar dışlanmış, ikincisinde hem anemik hem de anemik olmayan hastalar dahil edilmiştir.^[37,38] Hem KEF-KY, hem de DEF-KY hastalarının dahil edildiği ve yaklaşık 1500 hastayı içeren bir analizde, demir eksikliği sıklığı %50 olarak bulunmuştur, ancak bu çalışma iki grup için ayrı ayrı demir eksikliği sıklığını belirtmemiştir.^[7] Mevcut veriler demir eksikliği prevalansının DEF-KY hastalarında KEF-KY hastalarındakine benzer ya da daha fazla olabileceğini düşündürse de, prevalansın kesin olarak belirlenebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KEF-KY hastalarında anemi ve demir eksikliği prevalansına yönelik çalışmalar ile ilgili bilgiler, Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında yapılmış olan anemi ve demir eksikliği prevalans çalışmaları

Çalışma konusu	Sıklık	Notlar	Kaynak
KEF-KY ile ilgili yapılmış RKÇ'lerden elde edilen anemi prevalans verileri			
CHARM	%27	KEF-KY'de DEF-KY'ye göre daha fazla anemi prevalansı	14
SENIORS	%18.7	DEF-KY'ye göre fark yok	31
KEF-KY ile ilgili yapılmış retrospektif analiz ya da gözlemsel kayıt çalışmalarının verileri			
Brucks ve ark.	%45		32
Tehrani ve ark.	%55		33
Dunlay ve ark.	%58	DEF-KY'ye göre (%48) anlamlı derecede fazla	34
Caughey ve ark.	%71.2	Akut dekompanse hastalar alınmış	35
KEF-KY hastalarında demir eksikliği prevalansı			
Kasner ve ark.	%57	26 KEF-KY hastası alınmış	37
Nuñez ve ark.	%70	40 KEF-KY hastası alınmış	38

KEF-KY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; RKÇ: Randomize kontrollü çalışma; CHARM: The Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; SENIORS: The Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure.

3.3 Akut kalp yetersizliği olgularında demir eksikliği ve anemi prevalansı nedir?

Akut kalp yetersizliği (AKY) olgularında prevalanstan bahsetmeden önce, bu hastaların bir kısmında aneminin gerçek olmayıp dekompanseasyona sekonder gelişmiş olabileceği hatırlatılmalıdır. Daha önceki bir başlıkta da belirtildiği gibi, transplantasyon için değerlendirilen ve klinik olarak sıvı fazlası olmayan 37 anemik KY hastasında, hastaların %46'sında kırmızı kan hücresi kütesinin normal olduğu ve plazma ekspansiyonuna sekonder "psödoanemi" varlığı saptanmıştır.^[2] Yine, Abramov ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tüm DEF-KY hastalarında plazma volüm ekspansiyonu olduğunu ve bu hastaların yalnız %57'sinde gerçek kırmızı kan hücresi eksikliği olduğunu göstermiştir. İlginç bir şekilde, bu çalışmada KEF-KY hastalarında anemi sebebi olarak plazma ekspansiyonu anemilerin çok az bir kısmından (%12) sorumludur, yani KEF-KY'de "gerçek" anemi prevalansı DEF-KY'den daha fazla olabilir.^[39] Plazma volüm ekspansiyonunun hospitalizasyon gerektiren dekompanseasyon durumunda daha fazla olması beklenebileceğinden, gözlemsel çalışmalarda AKY için bulunan anemi prevalansı genelde kronik KY için bulunan prevalanstan daha fazladır. Psödoanemiye bağlı

olsun ya da olmasın anemi bu hastalarda prognostik öneme sahiptir, ancak bu hastalarda aneminin spesifik tedavisine gereksinim olup olmadığı belirsizdir.^[11]

Akut kalp yetersizliği nedeni ile hospitalize olmuş 1960 hastayı içeren bir kayıt çalışmasında, DSÖ kriterleri kullanıldığında aneminin prevalansı %57 olarak bulunmuştur.^[40] OPTIMIZE-HF kayıt çalışmasının bir alt analizinde, hastaların %51.2'sinde Hb \leq 12.1 g/dL olarak saptanmıştır.^[41] Yine, 100000'den fazla hastanın verilerinin değerlendirildiği ADHERE çalışmasında anemi prevalansı %53 olarak bulunmuştur.^[42] EHFS-II (Euro Heart Failure Survey II) kayıt çalışmasında ise, diğer çalışmalardan farklı olarak %14.7 olarak verilmiştir; bu çalışmada anemi sıklığı dekompanse olan kronik KY hastalarında de novo AKY hastalarına göre daha fazladır (%16.8–%11.3, <0.001).^[43] Ülkemizden yakın zamanda bildirilen ve 558 hastayı içeren TAKTIK gözlemsel kayıt çalışmasının verileri, AKY nedeni ile hospitalize olan hastalarda ortalama Hb değerini 12.4 \pm 2.1 g/dL olarak vermektedir.^[44] Bu çalışmada anemi varlığı yönünden ikincil bir analiz yapılmamıştır. Ancak ortalama Hb değerinin 12.4 g/dL olması anemi prevalansının %50'ye yakın olabileceğini düşündürmektedir.^[44] Daha önce bahsedilen ARIC çalışması analizinde ise AKY hastalarında anemi prevalansı %70

olarak verilmiş olup hem DEF-KY hem de KEF-KY gruplarında yüksek anemi prevalansı saptanmıştır.^[35] Özetle, EHFS-II kayıt çalışması hariç çoğu çalışmada anemi prevalansı %50–70 arasında saptanmış olup bu bulgular AKY’de anemi prevalansının kronik KY’den daha fazla olduğuna işaret etmektedir. EHFS-II verilerinin de işaret ettiği gibi, plazma volüm ekspansiyonun henüz fazla olmadığı *de novo* AKY hastalarında anemi prevalansı daha düşük olabilir.^[43] AKY hastalarında anemi prevalansını inceleyen çalışmalar Şekil 1’de verilmiştir.

Kronik KY hastalarında demir eksikliği’nin IV demir preparatları ile tedavisinin mortalite ve hospitalizasyonun dahil olduğu kombine sonlanımı azaltığının gösterilmesi üzerine, yakın zamanda AKY’de demir eksikliği sıklığı ile ilgili büyük çalışmalar yapılmıştır. 2012’de Rovellini ve arkadaşlarının yaptığı ve AKY nedeni ile hospitalize edilmiş 200 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, mutlak demir eksikliğine bağlı olduğu düşünülen anemi insidansı %6.9 olarak saptanmıştır. Ancak hem mikrositer, hem normositer anemisi olan hastalarda serum demir düzeyi düşük ve TSAT yüksek bulunmuştur.^[45] Demir eksikliğinin Janowska ve ark. tarafından, düşük hepcidin ve yüksek soluble transferrin reseptörü konsantrasyonu olarak tanımlandığı bir çalışmada, demir eksikliği prevalansı %37 olarak bildirmiştir.^[46] Bu çalışmada demir eksikliğinin farklı tanımlanmasına rağmen hastaların ⅓’ünde görülmesi özellikle anlamlıdır, çünkü FAIR-

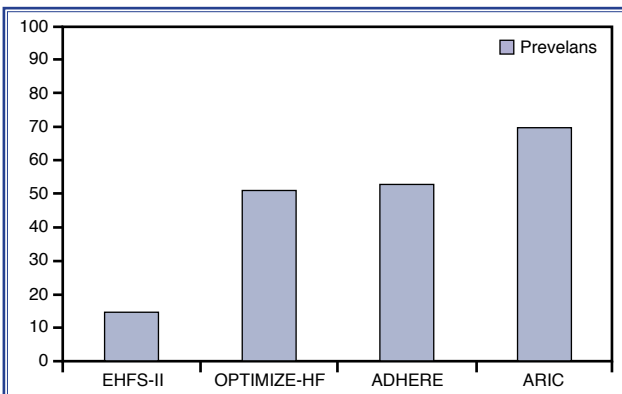
HF ve CONFIRM-HF çalışmalarında kullanılan standart tanımlamanın AKY hastalarında geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.^[28,29,46-48] Demir eksikliğinin serum ferritin seviyesinin <100 µg/L altı ya da serum ferritin 100–299 µg/L iken serum transferrin saturasyonunun ≤%20 olarak tanımlandığı iki çalışmada ise, demir eksikliği prevalansı %70 ve %74 olarak bulunmuştur. Mutlak demir eksikliği prevalansı ise daha düşüktür (%48.2).^[49,50] Ancak, az önce de belirtildiği gibi, bu kriterlerin AKY hastalarında kullanımının uygun olup olmadığı ya da prognozla ilişkisinin olup olmadığı tartışmalıdır.^[51] AKY hastalarında serum hepcidin/soluble transferrin reseptörü ya da mutlak demir eksikliği, prognoz ile daha yakından ilişkili olabileceği için,^[46,50] demir eksikliğinin AKY hastalarının %37–%48’inde (yaklaşık olarak ⅓’i ile ⅒’si arası) görüldüğü söylenebilir.

4.0 PROGNOZ – Hakan Altay

4.1 Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve aneminin prognoz üzerine etkisi var mı?

Aneminin KY’nin ciddiyeti ile ilişkili olduğu ve hem ölüm hem de hastane yatışları için yüksek riski öngördüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[24,52,53] Bu çalışmalarda, aneminin diğer klinik değişkenlerden bağımsız olarak hem kısa dönem hem de uzun dönem mortaliteyi 1.5–2 kat artırdığını göstermektedir. Özellikle kardiyorenal sendrom geliştiğinde KY’nin prognozu daha da kötüleşme eğiliminde olmaktadır. Scrutinie ve ark. DEF-KY hastaları ile yaptıkları bir çalışmada KY, böbrek yetersizliği ve aneminin ölümcül kombinasyonu oluşturduğunu saptamışlar ve bu durumu “kardiyorenal anemi sendromu” olarak isimlendirmişlerdir.^[54]

Çok iyi bilinen büyük KY çalışmalarında da aneminin prognoza etkisi incelenmiştir. SOLVD çalışmasında hemoglobindeki her 1 gr/dL düşüşün, mortalitede %10’luk bir artış meydana getirdiği saptanmıştır.^[55] ValHEFT çalışmasında anemi varlığı mortalite ve morbidite de %20’lik bir risk artışı meydana getirdiği gösterilmiştir.^[16] Yine bu çalışmada KY’de prognozu etkileyenin genel hemoglobin seviyesinden ziyade zaman içinde hemoglobin seviyesinde meydana gelen değişimin olduğu gösterilmiştir. ValHEFT’de %16.9 hastada yeni başlangıçlı anemi meydana geldiği bildirilmiş ve 12 ay içinde gelişen hemoglobindeki değişim ile sonradan gelişen klinik sonlanımlar arasında BNP, glomerular filtrasyon hızı (GFR) ve hatta



Şekil 1. Akut kalp yetersizliği hastalarında anemi prevalansını inceleyen çalışmalar. Çeşitli gözlemsel kayıt çalışmalarında akut kalp yetersizliği hastalarında anemi prevalansı için bulunan değerler. EHFS-II, Euro Heart Failure Survey II;^[43] OPTIMIZE-HF, Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure;^[41] ADHERE, Acute Decompensated Heart Failure National Registry;^[42] ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities.^[35]

bazaldeki hemoglobin seviyesinden daha fazla ilişki saptanmıştır. KY'de aneminin intravenöz demir preparatları ile düzeltilmesinin istenmeyen klinik olayları engellediğinin gösterilmiş olması da aneminin KY prognozundaki önemini ayrıca pekiştirmektedir.^[56]

Aneminin KY'de kötü prognoz ile ilişkisini gösteren birçok kanıt olmasına rağmen anemik hastalarda KY'nin nasıl kötüleştiğini açıklayan mekanizmalar net olarak anlaşılabilmiştir. Bu mekanizmalar hem kompleks ve hem de multifaktoryeldir. Anemi ile KY arasındaki kötü prognoz ilişkisini açıklayan faktörler arasında ileri yaş ve komorbiditelerin, özellikle böbrek yetersizliğinin daha fazla görülmesi, nörohormonal aktivasyonun artması, kronik inflamasyon, serbest radikallerin temizlenme kapasitesinin azalması sayılabilir. Aneminin altta yatan ciddi miyokardiyal disfonksiyonu göstermesi nedeni ile kötü prognoz ile ilişkili olması da mümkündür.

Önceleri, demir eksikliği ile KY arasındaki ilişkinin sadece anemi varlığında olduğu kabul edilirdi. Fakat, hemoglobin seviyelerindeki düşmenin demir depolarının azalması ile başlayan uzun bir sürecin son evresi olduğu anlaşıldıktan sonra, anemi olmaksızın demir eksikliği ile KY prognozu arasındaki ilişki araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Demir eksikliğinin KY prognozuna katkısını inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Jankowska ve ark., yaptıkları bir çalışmada anemi olmaksızın demir seviyesinde azalmanın KY'de yaygın bir bulgu olduğunu ve prognozu kötü yönde etkilediğini göstermiştir.^[4] Diğer yandan Parikh ve ark., KY olan hastalarda demir eksikliği ile tüm nedenlere bağlı veya kardiyovasküler nedenli mortalite arasında ilişki olmadığını göstermiştir.^[57] Fakat bu çalışmada, KY tanısı hastalara sorularak belirlenmiş ve KY hastalarının ciddiyeti NYHA fonksiyonel sınıfı ve NT-proBNP seviyeleri ile değerlendirilmemiştir. Hem DEF-KY hem de KEF-KY hastalarının incelendiği uluslararası büyük bir çalışmada ise, demir eksikliğinin KY'de yaygın olduğu (%50) ve KY'nin ciddiyetini gösteren NYHA fonksiyonel sınıf ve NT-proBNP seviyesi ile ilişkili olduğu ve diğer kabul görmüş faktörlerden (anemi dahil) bağımsız olarak mortaliteyi predikte ettiği gösterilmiştir.^[7] Kalp yetersizliği ve beraberinde demir eksikliği olan hastaların, IV demir preparatları ile tedavi edildiğinde prognozlarının iyileştiğini gösteren çalışmalar da demir eksikliğinin KY'de prognostik önemini olduğunu kanıtlamaktadır. Nitekim, Anker ve ark., kronik KY'de IV demir tedavisinin prognoza

olumlu etkisinin anemisi olanlar kadar olmayanlarda da olduğunu göstermiştir.^[29]

Tablo 5'de anemi ve demir eksikliğinin KY'de prognoz ile ilişkisini gösteren çalışmalar özetlenmiştir. Her ne kadar aneminin ilerlemiş KY'nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu net olarak aydınlatılamamışsa da, aneminin KY'nin ciddiyeti ve istenmeyen olaylar ile güçlü ilişkisi olduğunu net olarak söylenebilir. Bunun yanında, demir eksikliğinin, KY'de anemi olsun veya olmasın, yüksek mortalite ve hastane yatışı ile birlikte KY'nin ilerlemesi ile ilişkili olduğu ve bu yönü ile prognostik değerinin anemiden daha değerli olabileceğini düşünmek yanlış olmayacaktır.

4.2 Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve aneminin yaşam kalitesi üzerine etkisi var mı?

Demir eksikliği ilerlemiş kronik KY ile ilişkili olmasının yanında, hemoglobinde azalmaya yol açarak ve oksijenin transportunu azaltarak hem miyokard kası hem de iskelet kas enerji metabolizmasında bozukluk meydana getirmektedir. Ayrıca anemi olmaksızın da myoglobinde azalmaya yol açarak periferik kas dokularında fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Bu etkileri ile demir eksikliğinin anemi varlığında veya anemi olmaksızın KY'de egzersiz kapasitesinde azalmaya ve dolayısı ile yaşam kalitesinde azalmaya yol açtığı düşünülmektedir. Nitekim, hem CONFIRM-HF hem de FAIR-HF çalışmaları, IV demir preparatları ile tedavinin, anemisi olsun olmasın, KY hastalarında 6 dakikalık yürüme testinde diğer yararları kanıtlanmış ilaçlara eşdeğer artışın yanında NYHA fonksiyonel sınıfta ve yaşam kalitesinde de iyileşme sağladığını göstermiştir.^[29,30] Jankowska ve ark., KEF-KY olan hastalarda IV demir tedavisinin etkilerini karşılaştıran çalışmaların meta-analizini yayınlamışlar ve sonuç olarak IV demir tedavisinin egzersiz süresinde, NYHA fonksiyonel sınıfında ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladıklarını tespit etmişlerdir.^[58] Ayrıca IV demir tedavisinin söz konusu olumlu etkilerini anemiden bağımsız sağladığını saptamaları demir eksikliğinin egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesindeki önemini daha da vurgulamaktadır.

Kandaki hemoglobin içeriği egzersiz sırasında hem miyokardiyal hem de iskelet kasının artmış oksijen ihtiyacının sağlanmasında önemli rol oynar. KY hastalarında normal fizyolojik rezerv düşük olduğundan hemoglobindeki azalma kompanse edilemez ve azalmış egzersiz kapasitesi ile sonuçlanır. Nitekim, yapılan çalışmalarda KY'de anemi ile NYHA fonk-

Tablo 5. Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve aneminin prognoz ile ilişkisini araştıran çalışmalar

Çalışma	Yıl	Hasta sayısı	Dahil edilme kriterleri	Primer sonlanım	Bulgular
Kosiborod ve ark.	2003	2281	KY ile hospitalize edilen >65 yaş hastalar	Mortalite Tekrar hastaneye yatış	Anemi hem ölüm hem de tekrar hastane yatışları ile ilişkili bulunmuştur
Mozaffarian ve ark. (PRAISE)	2003	1130	NYHA sınıf III ve IV, DEF-KY (EF<%30)	Mortalite	Aneminin mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur. Her %1'lik Htc düşüşünün, ölümden %11'lik artış sağladığı gösterilmiştir.
Ahmad ve ark. (SOLVD alt grup analizi)	1991	2569	Kronik DEF-KY (EF<%35)	GFR ve Htc seviyelerine göre survi	Hb'deki 1 gr/dL düşüş mortalitede %10'luk artış ile ilişkili bulunmuştur.
Anand ve ark. (ValHEFT alt grup analizi)	2005	5010	NYHA sınıf II, III ve IV DEF-KY (EF<%40)	Mortalite ve hastane yatışları 12 ayda Hb'deki değişim ve klinik olaylara katkısı	Anemi mortalite ve morbidite riskini %20 artırdığı gösterilmiştir. 12 ay içinde yeni gelişen Hb'deki değişimin mortalite ile ilişkisi bazal anemiden bile daha fazla olduğu gösterilmiştir.
Jankowska ve ark.	2010	546	Hafif-ciddi DEF-KY hastaları (EF <%35)	Tüm nedenlere bağlı ölüm veya KT	DE (anemi değil) artmış ölüm veya KT'ü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir
Okonko ve ark.	2011	157	DEFKY hastaları (EF <%35)	Mortalite Egzersiz kapasitesi	DE'nin, Hb'den bağımsız olarak artmış mortalite ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
Parikh ve ark.	2011	574	Kendileri KY tanısını rapor eden hastalar	Tüm nedenlere bağlı ve KV mortalite	DE ile mortalite arasında ilişki bulunmadığı rapor edilmiştir.
Klip ve ark.	2013	1506	DEF-KY (<%45) ve KEF-KY hastaları	Mortalite NYHA fonksiyonel sınıf	DE'nin anemiden bağımsız olarak NYHA sınıf ve NT-proBNP seviyesiyle ve hem de mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır

DE: Demir eksikliği; DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; Hb: Hemoglobün; Htc: Hematokrit; KV: Kardiyovasküler; KY: Kalp yetersizliği; KEF-KY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; NYHA: New York Kalp Cemiyeti.

siyonel sınıf arasında korelasyon olduğu saptanmıştır.^[59] Anemi özellikle ciddi semptomatik olan, beraberinde kronik böbrek yetersizliği bulunan ve düşük vücut kitle indeksi olan kaşektik ve ileri yaştaki KY hastalarında çok daha fazla görülmektedir. Bu nedenle KY'de aneminin bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkili bulunması gayet doğaldır. Dilüsyonel anemi ile klinik

konjesyon arasında da ilişki bulunduğundan, anemi daha kötü ve semptomatik hastaları işaret etmektedir.^[12] Anemi direkt nörohormonal aktivasyonu artırarak ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını azaltarak semptomların kötüleşmesini ve fonksiyonel kapasitenin azalmasına yol açabilmektedir.^[60] Aneminin eritropoietik tedavi ile düzeltilmesinin fonksiyonel kapasite

ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmişlerdir. Eritropoietin tedavisi ile anemisi ve orta-ciddi KY'si olan hastalarda egzersiz kapasitesinin arttığı saptanmıştır.^[61] Başka bir çalışmada ise anemik olan 41 sistolik KY hastasında aneminin darbopoietin alfa ile düzeltilmesi ile fonksiyonel kapasitede artış sağlanamadığı rapor edilmiştir.^[62] Son zamanlarda yapılan bir çalışmada da, sistolik KY'si ve hafif-orta anemisi olan hastalarda darbopoietinin klinik sonlanıma faydası gösterilememiştir.^[63] DEF-KY ile birlikte anemisi olan hastalarda yapılan STAMINA HeFT çalışmasında, darbopoietinin egzersiz süresine, NYHA fonksiyonel sınıfa ve yaşam kalitesine etkisi değerlendirilmiştir.^[64] Bu çalışmada darbopoietin hemoglobinde anlamlı artış sağlamasına rağmen egzersiz süresinde, NYHA sınıfta ve yaşam kalitesinde fayda sağlayamamıştır. Aneminin eritropoietin tedavisi ile düzeltilmesine rağmen egzersiz ve yaşam kalitesinde fayda göstermemesi bu ilaçların hipertansiyon, tromboz gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilmesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

Demir eksikliği ve aneminin KY'de yaşam kalitesini kötü etkilediği çok açıktır. Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçları, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesini artırmak için hemoglobinden ziyade demir eksikliğinin hedeflenmesi gerektiğine işaret etmektedir. Nitekim, Avrupa kalp Cemiyeti 2016 Kalp Yetersizliği kılavuzu da semptomatik sistolik KY'de egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini düzeltmek için, demir eksikliği varlığında IV demir preparat tedavisini sınıf IIa düzeyinde endikasyonla önermektedir.^[6]

5.0 KLİNİK TANI – Mehmet Birhan Yılmaz

5.1 KY olgularında rutinde hangi demir eksikliği ve anemi parametreleri bakılmalı?

Farklı KY kılavuzlarında belirtilmesinin yanı sıra (Tablo 6), son yayınlanan iki KY kılavuzuna göre de hemoglobinin tüm yeni tanı KY hastalarında rutin olarak bakılması önerilmektedir.^[6,65] Anemi KY tedavisinin şeklini etkileyen önemli bir parametredir. Demir eksikliği parametrelerinin incelenmesi de kronik KY ilk tanı aşamasında zayıf bir öneri düzeyiyle tavsiye edilmektedir. Öte yandan, en azından bir defa hospitalizasyon geçirmiş bir KY hastasında ferritin ve transferrin satürasyonu bakılması öneri ötesinde gerekli olabilir. Çünkü demir eksikliği anemi olmaksızın da oluşabilir ve daha kötü işlevsel kapasite ve prognozla ilişkilidir.^[66]

Tam kan sayımı akut ve kronik KY tanısında rutin testler arasındadır. Takipte de belli aralıklarla ölçülmesi gerekebilir. NYHA II-III yakınmalara sahip ve belli derecede kardiyak yüklenmesi olan DEF-KY hastalarında herhangi bir zamanda hemoglobin değerinin 15 gr/dL altında olduğu tespit edildiyse (CONFIRM-HF dahil etme kriteri <15 gr/dL olsa da, alt grup analizinde fayda <12 gr/dL'de daha belirgin), ferritin ve TSAT bakılmalıdır. TSAT, serum demiri/total demir bağlama kapasitesi üzerinden hesaplanan bir yüzde hesabıdır. Total demir bağlama kapasitesi, doymamış demir bağlama kapasitesi ve serum demirinin toplamından elde edilen ve serum demirine bağla-

Tablo 6. Farklı kılavuzlarda anemi testi önerileri

	Tam kan sayımı	Öneri düzeyi
2008 ESC KY	KY tanısı için incelemede tam kan sayımı rutindir.	Yok
2012 ESC KY	KY tanısı için incelemede, Akut KY ayırıcı tanısında, prognoz tayininde tam kan sayımı önerilir Ferritin ve TDBK tedavi ve prognoz tayini için önerilir	Sınıf 1C Sınıf 1C
2016 ESC KY	Yeni KY tanısında özgül tedaviye uygunluk, düzeltilebilir sebeplerin tayini için hemoglobin ve BK ile akut KY ayırıcı tanısı için tam kan sayımı önerilir Yeni KY tanısında özgül tedaviye uygunluk, düzeltilebilir sebeplerin tayini için ferritin ve TSAT (TSAT=TDBK) önerilir	Sınıf 1C Sınıf 1C
2010 HFSA	Kronik KY tanısı için incelemede tam kan sayımı rutin olarak önerilir. Akut KY'de tam kan sayımı rutindir.	Kanıt düzeyi B (kronik)
2013 ACCF/AHA KY	KY tanısı için incelemede tam kan sayımı önerilir	Sınıf 1C

TSAT: Transferrin satürasyonu; TDBK: Toplam demir bağlama kapasitesi; BK: Beyaz küre.

nabilen tüm proteinlerin ölçümüdür (transferin bunun en büyük bölümünü oluşturur).

Anemi tespit edilen hastalarda tanısal algoritmalar ile etiyolojik ayırıcı tanı için vitamin B12, folat düzeylerinin değerlendirilmesi, gaytada gizli kan bakılması, periferik yayma ve gerekirse kemik iliği biyopsisi yapılması önerilir. Bu noktada, özellikle RDW (red cell distribution width) düzeyinin artışı, periferik yaymada mikrositer yapı demir eksikliğine işaret eden sinyallerdendir.

5.2 KY'de demir eksikliği ve aneminin tanısı hangi kriterlere göre konmalıdır?

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre anemi: hemoglobinin, 15 yaşın üstünde erkekte 13 g/dL altında, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadında 12 g/dL'nin altında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Anemi, yatan hastalarda sık karşılaşılan bir durumdur. Anemi saptanan tüm hastalarda standart anemi ayırıcı tanısına yönelik testler istenmelidir.^[67]

Öte yandan, izole demir eksikliği, anemi demek değildir. Demir eksikliği sadece depoların azaldığı veya kullanım sorunları yaratan kronik inflamatuvar hastalık durumlarında anemi ve/veya anemi olmadan iskelet kası işlev bozukluğu ortaya çıkabilir. Tek başına demir eksikliği, anemi olmaksızın da KY'de kötü prognozla ilişkilidir.^[68]

2016 Avrupa KY kılavuzunda, anemi olsun ya da olmasın demir eksikliği tanısı için istenen kriterler Tablo 7'de sunulmuştur.^[6]

5.3 Mutlak ve fonksiyonel demir eksikliği ne anlama gelmektedir? Tanısal ayırım nasıl yapılır?

Demir eksikliği mutlak ve işlevsel olarak ikiye ayrılır. Mutlak demir eksikliği, yetersiz alım, bozulmuş GIS emilimi veya kronik kan kaybı sebebiyle gerçekleşen azalmış vücut demir deposuna işaret eder.^[69] İşlevsel demir eksikliği, artmış hepsidin üretimi ve ilişkili demir taşıyıcı ferroportin inhibisyonu sebebiyle gerçekleştiği düşünülen bozulmuş demir emilim ve

kullanımına işaret etmektedir.^[70]

Kalp yetersizliği hastalarında demir eksikliği tanısı karmaşıktır. Demir eksikliğinde standart eşik değer olarak kabul edilen ferritin <30 µg/L kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ancak, ferritin akut faz reaktanı olduğu için, bu eşik değer KY gibi kronik hastalıklarda geçerli değildir.^[66]

5.4 Hepsidin ve kemik iliği biyopsisinin tanıdaki rolü nedir? Hangi hastada, ne zaman?

Diyetteki demir, duodenum ve proksimal jejunum lümenindeki duodenal sitokrom B tarafından Fe²⁺'ye redükte edilir. Bu bölge demirin divalan metal transporter-1 (DMT-1) aracılığıyla enterosit içine girdiği yerdir.^[71] Ardından demir, enterosit bazolateral duvarında yer alan ferroportin tarafından dolaşıma salınır. Dolaşıma salınan demir, hephaestin tarafından Fe³⁺'e çevrilir ve plazmada transferine bağlanır.^[71] Transferin-demir kompleksi, transferin reseptör-1 eksprese eden hücrelerce içeri alınır. Demir, karaciğer, dalak ve kemik iliğinde ferritin olarak depolanır.

Hepsidin, karaciğer tarafından salınan ve demir homeostazının düzenleyicisi olan küçük bir peptittir.^[70] Ferroportine bağlanarak ve bu reseptörü degrade eder ve böylece demir emilimi inhibe edilir. Sonuçta, enterositlerin içinde demir birikimine ve akabinde intestinal hücrelerin dökülmesi ile atılmış olur.^[46] Bu durum, hepsidin yüksekliğinin eşlik ettiği demir eksikliğinde, oral demir tedavisinin işe yaramayacağına işaret etmektedir. Geçtiğimiz yıl içinde yayımlanan ve DEF-KY hastalarında oral demir tedavisinin etkisini değerlendiren IRONOUT çalışmasının sonuçlarının nötr çıkması da buna işaret etmektedir.

Ferroportin, aynı zamanda retikulo-endotelial sistem makrofajlarında da bulunduğu için, hepsidin, RES hücrelerinde demirin hapsolmasına ve bununla ilişkili olarak kullanılabilir demiri azaltır.^[46] Hepsidin hepatic ekspresyonu demir eksikliğinde azalır, demir yüklenmesi veya kalp yetersizliği gibi inflamatuvar hastalıklarda artar.^[66]

Kemik iliği biyopsisi veya aspirasyonu, anemi ayırıcı tanısındaki son basamaklardan birisidir. Kan hücresi üretim durumu hakkında bilgi verir. Daha ciddi hastalıkların ayırıcı tanısında (örn. Lösemi) yer alır. Demir eksikliği ayırıcı tanısında, çok ciddi ve tedaviye refrakter durumlar ya da tedaviye yanıtın konfirmasyonu dışında gerekli değildir.^[72]

Tablo 7. 2016 Avrupa kalp yetersizliği kılavuzunda demir eksikliği tanısı için belirlenen kriterler

Mutlak demir eksikliği	Serum ferritin <100 µg/L
İşlevsel demir eksikliği	Serum ferritin 100-299 µg/L ve transferin satürasyonu <%20

6.0 TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE KLİNİK YARAR – Nesligül Yıldırım

6.1 Demir eksikliği ve anemide tedavi seçenekleri nelerdir?

Ferröz sülfat gibi oral demir tuzları, demir eksikliği olan hastalarda, kullanım kolaylığı ve düşük maliyeti nedeniyle sıklıkla kullanılmakla birlikte; gastrointestinal yan etkilerin sık görülmesi, yiyecek ve ilaç etkileşimleri nedeniyle gastrointestinal absorpsiyonunun azalması, özellikle KY hastalarında intestinal mukoza ödemi nedeniyle absorpsiyonunun daha da kısıtlı olması ve etkisinin hızlı bir şekilde başlayamaması gibi nedenlerle KY'li hastalarda ilk sırada tercih edilmektedir.^[73,74] Ancak son yıllarda yapılan retrospektif bir çalışmada, KY'li hastalarda oral demir tedavisinin, IV demir tedavisine benzer şekilde demir depolarını yükseltebildiği gösterilmiştir.^[75] IRONOUT-HF Çalışması, KY olan fonksiyonel demir eksiklikli hastalarda, plaseboya kıyasla oral demir polisakkarit tedavisinin egzersiz kapasitesi üzerine etkilerini araştırmıştır.^[76] AHA 2016'da sunulan çalışma sonuçlarına göre; oral demir tedavisi, demir depolarını doldurabilme üzerinde hafif etkinliğe sahip olup; pik egzersiz kapasitesini düzeltmediği belirtilmiştir. İlerleyen dönemde hangi KY hastalarının oral demir tedavisine daha iyi yanıt vereceği, oral tedavinin ne gibi klinik yararları olduğuna ilişkin sorular biraz daha açıklığa kavuşacak gibi görünmektedir.

Intravenöz demir tedavisi, oral demir tedavisine kıyasla absorpsiyon probleminin olmaması ve daha hızlı etki başlangıcı nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Demir sükröz, demir dekstran, ferrik glukonat ve ferrik karboksimaltoz sıkça kullanılan IV demir preparatları olup; deneysel çalışmalarda farklı etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu ajanların birbiriyle kıyaslandığı klinik çalışma verileri son derece sınırlıdır.^[73] Demir dekstran ve ferrik glukonat uygulanan hayvanlarda, ferrik karboksimaltoz ve demir sükröz uygulananlara kıyasla; oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinin yükseldiği, hipotansiyon geliştiği, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının bozulduğu gözlenmiştir.^[77,78] Dekstran ligandı içeren IV demir komplekslerinin nadir de olsa anafaktik reaksiyon tetikleme riski olduğundan, IV demir dekstran kullanımı kontrendikedir. Ancak dekstran içermeyen demir preparatlarının da hipersensitivite reaksiyonu oluşturma riski nadir olmakla birlikte devam etmektedir.^[73] IV demir tedavisi sırasında dikkat edilmesi

gereken bir diğer husus, aktif enfeksiyon sırasında uygulanmamasına özen gösterilmesidir. Çünkü her ne kadar demir, sağlıklı immün yanıt için gerekli olsa da; fazlası, T hücre ve nötrofil fonksiyonlarını bozarak enfeksiyon riskini arttırmaktadır.^[79] Jankowska ve arkadaşları, sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda IV demir tedavisinin etkilerini araştıran beş rando-mize kontrollü çalışmanın meta-analizini yapmışlar ve sonuç olarak IV demir tedavisinin; NYHA sınıfını düzelttiğini, 6 dakika yürüme testi mesafesini arttırdığını, yaşam kalitesini iyileştirdiğini, tüm sebeplere bağlı ölüm veya kardiyovasküler hospitalizasyon birleşik sonlanım noktası ile kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliği kötüleşmesine bağlı hospitalizasyon birleşik sonlanım noktası risklerini azalttığını saptamışlardır.^[80]

Demir eksikliğinin diğer bir tedavi yöntemi, eritropoezi stimüle eden ajanların kullanımınıdır. Ancak yapılan çalışmalarda eritropoezi stimüle eden ilaçların tek başına kullanımının KY hastalarında mortalite ve hospitalizasyonları azaltma yönünde bir fayda sağlamadığı ve tromboembolik olayları arttırdıkları bildirilmiştir. Bu nedenle KY'de demir eksikliğinin düzeltilmesine yönelik kullanımları önerilmemektedir.^[81]

Kan transfüzyonunun; enfeksiyon riskini arttıran immünsupresyon, HLA antijenlerine karşı sensitizasyon ve demir yüklenmesi gibi yan etkileri olduğundan; KY'de, kronik aneminin uzun soluklu tedavisinden ziyade, ciddi aneminin akut tedavisinde yeri bulunmaktadır.^[82]

6.2 Demir eksikliği ve anemi tedavisinin klinik yararı var mı?

Kalp yetersizliği tedavisinde katedilen mesafelere rağmen, hastaların birçoğunda günlük aktivitelerin özellikle dispne ve yorgunluğa bağlı olarak kısıtlanması, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyerek morbidite artışına neden olmaktadır. KY hastalarında egzersiz kapasitesindeki azalmada hemodinamik disfonksiyon ile ilişkili olmayan birçok mekanizma rol oynamaktadır. Bu mekanizmaların başında yetersiz oksijen sunumu ve kullanımı gelmektedir.^[74,83]

Demir; hemoglobin yapısında bulunduğundan oksijen alımı ve transferinde; miyogloblin yapısında bulunduğundan oksijen depolanmasında; oksidatif enzimler ve mitokondriyal respiratuvar zincir proteinlerinin yapısında bulunduğundan oksijen metabolizmasında ve ayrıca eritropoezde rol almaktadır.^[83]

KY'li hastalarda miyokardın demir içeriğinin azaldığı gösterilmiş ve bu durumun sistolik fonksiyonların bozulmasında rol oynayabileceği speküle edilmiştir.^[73,81]

KY patofizyolojisinde miyokardın enerji üretimiindeki bozulma ile iskelet kaslarının egzersiz sırasında bozulmuş oksijen kullanımını rol oynadığından, demir eksikliği tedavisinin kalp yetersizliği tedavisine olumlu katkı sağlaması beklenebilecek bir sonuçtur.^[73,81,84]

Son yıllarda yapılan birçok çalışma, kronik KY olan hastalarda IV demir preparatları ile demir eksikliğinin düzeltilmesinin fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olabileceğini göstermiştir.^[30,56,73,81,84] Nitekim Jankowska ve ark., DEF-KY olan hastalarda IV demir tedavisinin etkilerini araştıran beş randomize kontrollü çalışmanın meta-analizini yapmışlar ve sonuç olarak IV demir tedavisinin; NYHA sınıfını düzelttiğini (-0.54 sınıf, %95 CI -0.87 to -0.21, p=0.001), 6 dakika yürüme testi mesafesini arttırdığını (+31 m, %95 CI 18-43,

p<0.0001) ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) skoru: +5.5 puan, %95 CI 2.8-8.3, p<0.0001; European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) skoru: +4.1 points, %95 CI 0.8-7.3, p=0.01; Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) skoru -19 puan, %95 CI -23 to -16, p<0.0001; Patient Global Assessment (PGA): +0.70 puan, %95 CI 0.31-1.09, p=0.004) saptamışlardır. Üstelik egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi ve semptomlar üzerindeki olumlu etkilerin, gerek anemik gerekse anemik olmayan demir eksiklikli hastalarda izlendiğini belirtmişlerdir.^[58] Tablo 8'de Jankowska ve arkadaşlarının hazırlamış oldukları meta-analize dahil edilen çalışmalar ve özellikleri gösterilmiştir.

6.3 Demir eksikliği ve anemi tedavisinin mortaliteye etkisi var mı?

Bugüne dek yapılmış olan birçok çalışmada, KY olan hastalarda demir eksikliği mevcudiyetinin, kalp yetersizliği ciddiyetinden ve anemi varlığından bağımsız olarak, mortalite ile yakından ilişkili olduğu

Tablo 8. İntravenöz demir tedavisinin klinik etkilerini araştıran çalışmaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Toblli ve ark. (n=40)	FERRIC-HF (n=35)	FAIR-HF (n=459)	IRON-HF (n=16)	CONFIRM-HF (n=301)
IV demir preparatı	Demir sükroz	Demir sükroz	Ferrik karboksi maltoz	Demir sükroz	Ferrik karboksi maltoz
Uygulama	200 mg/hafta Tedavi süresi 5 hafta	-Düzeltilme fazı: 200 mg/hafta (ferritin >500 µg/L olana dek) -İdame fazı: 200 mg, 4 haftada bir Toplam tedavi süresi 16 hafta	-Düzeltilme fazı: 200 mg/hafta -İdame faz: 200 mg, 4 haftada bir Maksimum tedavi süresi 24 hafta	200 mg/hafta Tedavi süresi 5 hafta	-Düzeltilme fazı: 500-2000 mg -İdame fazı: 500 mg Maksimum tedavi süresi 36 hafta
Takip	Tedavi sonrası 5 ay	Tedavi bittikten sonra 2 hafta	24-26 haftaya kadar	3 aya kadar	52 haftaya kadar
NYHA sınıfında	Düzelme	Düzelme	Düzelme	-	Düzelme
6 dakika yürüme mesafesinde	Meta-analiz için veri uygunluğu yok	-	Artma	-	Artma
Yaşam kalitesi	Düzelme	Düzelme	Düzelme	-	Düzelme
LVEF	Artma	Gruplar arasında fark yok	-	-	-
NTproBNP	Azalma	-	-	-	-

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; Hb: Hemoglobin; TSAT: Transferrin saturasyonu; CrCl: Kreatinin klerensi; pik VO2: Pik O2 tüketimi; NYHA Sınıfı: New York Heart Association Sınıfı; NTproBNP: N-terminal pro B tipi natriüretik peptid.

Tablo 9. Jankowska ve ark.nın yapmış olduğu meta-analize dahil edilen ve intravenöz demir tedavisinin mortaliteye etkisini değerlendiren çalışmalar

	Toblli ve ark.	FERRIC-HF Çalışması	FAIR-HF Çalışması	IRON-HF Çalışması	CONFIRM-HF Çalışması
Tüm sebeplere bağlı ölüm	Verisi, meta-analize dahil edilmiş	Verisi, meta-analize dahil edilmiş	Gruplar arasında fark yok	Verisi, meta-analize dahil edilmiş	Gruplar arasında fark yok
KV ölüm	–	–	Gruplar arasında fark yok	–	Gruplar arasında fark yok
Tüm sebeplere bağlı ölüm veya KV hospitalizasyon	–	–	Gruplar arasında fark yok	–	Gruplar arasında fark yok
KV ölüm veya KY kötüleşmesine bağlı hospitalizasyon	–	Verisi, meta-analize dahil edilmiş	Gruplar arasında fark yok	–	Intravenöz demir tedavisi alan grupta azalmış
KY hospitalizasyon	Verisi, meta-analize dahil edilmiş	Verisi, meta-analize dahil edilmiş	Gruplar arasında fark yok	–	Intravenöz demir tedavisi alan grupta azalmış
Herhangi bir KV nedene bağlı ilk hospitalizasyon	–	–	Intravenöz demir tedavisi alan grupta azalmış	–	–

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; Hb: Hemoglobin; TSAT: Transferrin saturasyonu; CrCl: Kreatinin klerensi; pik VO2: Pik O2 tüketimi; KV: Kardiyovasküler; KY: Kalp yetersizliği.

gösterilmiştir.^[79] Demir eksikliğinin düzeltilmesinin mortaliteye etkisi hususunda ise yanıtlar bu ölçüde net değildir. FAIR-HF Çalışması'nda kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, KY kötüleşmesine bağlı ölüm, herhangi bir kardiyovasküler nedene bağlı hospitalizasyon veya ölüm açısından demir eksikliği olan kalp yetersizlikli çalışma hastalarından IV demir tedavisi alan grup ile plasebo alan grup arasında fark saptanmamış; sadece herhangi bir kardiyovasküler nedene bağlı ilk hospitalizasyon, IV demir tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.^[83] CONFIRM-HF Çalışması'nda da benzer şekilde kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, KY kötüleşmesine bağlı ölüm açısından gruplar arasında fark tespit edilmezken; KY kötüleşmesine bağlı hospitalizasyonlar, IV demir tedavisi alan grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.^[30] CONFIRM-HF ve FAIR-HF Çalışmaları dışında IV demir tedavisinin mortaliteye etkisini doğrudan değerlendiren büyük ölçekli bir çalışma halihazırda bulunmamaktadır. Ancak Jankowska ve arkadaşları bu konuda yapılmış 5 büyük çalışmanın verilerini meta-analiz ile değerlendirmişler ve IV demir tedavisinin tüm sebeplere bağlı ölüm veya kardiyovasküler hospitalizasyon birleşik sonlanım noktasını (OR 0.44, %95 CI 0.30–0.64, p<0.0001) ve

kardiyovasküler ölüm veya KY kötüleşmesine bağlı hospitalizasyon birleşik sonlanım noktasını (OR 0.39, %95 CI 0.24–0.63, p=0.0001) azalttığını belirlemişlerdir.^[30,56,79,83-85] Ancak tüm nedenlere bağlı mortalite veya kardiyovasküler mortalite üzerinde etkisi saptanmamıştır. Jankowska ve ark.nın yapmış olduğu meta-analize dahil edilen çalışmaların karşılaştırmalı özellikleri Tablo 9'da sunulmuştur.

7.0 TEDAVİYE İLİŞKİN KLİNİK ÇALIŞMALAR VE KILAVUZ ÖNERİLERİ

Ahmet Temizhan

7.1 Nonanemik demir eksikliğinde tedavi gerekli mi?

Demir eksikliği ve anemi aynı anlama gelmeyen ancak sonuçları itibarıyla benzerlik gösteren durumlardır. Nitekim, düşük EF stabil KY olan hastaların yaklaşık %46'sında anemi olmadığı halde demir eksikliği saptanmıştır.^[7] Düzeyi ile anemi kararını verdiren hemoglobinin en önemli yapılarından birisi kırmızı kan hücrelerindeki demir-içeren oksijen transport proteinleridir. Demir içeren bu proteinler oksijen depolanması (miyoglobulin) ve enerji üretimi gibi ha-

yati hücrel fonksiyonlarda oldukça kritik rol oynar. İnsanlarda demir eksikliği geliştiğinde hemoglobin değerleri düşmeden de anemiye benzer şekilde egzersiz kapasitesinde ve maksimal oksijen tüketiminde düşüş olmaktadır.^[86,87] KY'de sıkça görülen demir eksikliği diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi anemiye neden olmadan iskelet kas disfonksiyonuna^[69] ve anormal enerji metabolizmasına yol açmakta, bu sayede hem semptomları artırmakta hem de prognozu olumsuz etkilemektedir. Dolayısıyla olumsuz etkileri anemiden bağımsız görünen demir eksikliğinin tedavisinin de anemiden bağımsız olmasını beklemek yanlış değildir. Bu beklentiyi destekleyen üç temel çalışma; FERRIC-HF (Ferric Iron Sucrose in Heart Failure),^[84] FAIR-HF (Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure),^[88] CONFIRM-HF (Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with Iron deficiency in combination with chronic Heart Failure) çalışmalarıdır.^[30] Bu üç çalışmadan elde edilen bulgular birbirini destekler niteliktedir. Söz konusu çalışmaların bulguları anemiden bağımsız olarak IV demir tedavisinin egzersiz kapasitesini arttırdığını [kantitatif olarak 6 dk yürüme testi^[30] ve pVO2/kg^[84] ile], semptomları iyileştirdiğini, NYHA fonksiyonel sınıfı ve yaşam kalitesi düzelttiğini ve bu etkinin 1 ay gibi kısa sürede başladığını,^[88] bir yıl boyunca hastaneye başvuru ve KY kötüleşmesinde azalma sağladığını^[30] ve IV demir tedavisinin güvenli bir tedavi olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla bu sonuçlar; NYHA fonksiyonel sınıfı II-IV, semptomatik DEF-KY (sol ventrikül EF \leq 45) hastalarında, anemi olmasa bile serum ferritin düzeyi <100 $\mu\text{g/L}$, veya serum ferritin düzey $100-299$ $\mu\text{g/L}$ ve TSAT <20 ise IV demir tedavisinin düşünülmesi gerektiğine işaret etmektedir.

7.2 Demir eksikliği ve anemi tedavisine ilişkin büyük klinik çalışmalardan çıkan mesajlar nelerdir?

Anemisi olan kronik KY hastalarında eritropoietin tedavisinden beklenen yararın görülmemesi demir eksikliğine yönelik yaklaşımları yeni araştırmaların odağı haline getirmiştir. Son 10 sene içerisinde demir eksikliği olan KY hastalarında anemi eşlik etsin veya etmesin IV demir tedavisinin etkinliğini araştıran önemli çalışmalar yayınlanmıştır. Burada bahsedeceğimiz klinik çalışmalardan FAIR-HF^[29] (hasta sayısı >450) ve CONFIRM-HF^[30] (hasta sayısı >300) dışındaki çalışmaların hasta sayıları az olmakla birlikte yöntem ve sonuçları itibarıyla konuya

katkı sağladıkları genel olarak kabul görmektedir. Bu çalışmalara ilişkin ayrıntılı bilgiler Tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir.

Toblli JE ve ark.^[56] temel olarak demir eksikliği anemisi, kronik KY ve kronik böbrek yetmezliğinin sık birlikteliğinden yola çıkmışlardır. Anemimin bu tür hastalarda yarattığı sorunlara eritropoietin vermeden yapılacak IV demir tedavisinin etkilerini araştırmışlardır. Çalışma sonunda IV demir tedavisi ile hemoglobin, ferritin ve TSAT değerleri yükselmiştir. Ancak en çarpıcı bulgular; IV demir tedavisi ile sol ventrikül EF, NYHA fonksiyonel sınıfı, egzersiz kapasitesi, böbrek fonksiyonları ve yaşam kalitesinde saptanan düzelmelerdir. İlginç olarak klinik düzelme hemoglobin artışından ziyade demir parametrelerindeki düzelme ile ilişkili çıkmıştır. Aneminin eşlik etmediği demir eksikliği hakkında bilgi vermese de kronik böbrek hastalığı ve aneminin eşlik ettiği KY hastalarında IV demir tedavisinin önemli bir seçenek olduğunu gösteren önemli bir çalışma olarak değerlendirilmektedir.

FERRIC-HF çalışması^[84] demir eksikliği olan KY hastalarında IV demir replasmanının özellikle anemisi olanlarda egzersiz kapasitesini arttırdığını ve semptomları düzelttiğini göstermiştir. Anemisi olmayan hastalarda ise sonuçlar olumsuz değildir. Bu parametrelerde istatistiksel anlamlı olmasa da düzelme eğilimi saptanmıştır. Toblli ve ark.nın çalışmasında^[56] olduğu gibi klinik düzelme hemoglobin artışı ile değil demir parametrelerindeki düzelme ile ilişkili bulunmuştur. Az sayıda hasta ile yapılmış olmasına rağmen FERRIC-HF çalışmasını değerli kılan özelliklerden birisi egzersiz kapasitesinin pVO2/kg gibi kantitatif bir yöntem ile değerlendirilmiş olmasıdır.

FAIR-HF çalışması IV demir replasmanına yönelik yapılan hasta sayısı en yüksek çalışmadır.^[29] FAIR-HF çalışmasından çıkan 4 önemli mesaj olduğu söylenebilir: 1- Semptomatik ancak stabil KY hastalarında demir eksikliği var ise ferrik karboksimaltoz ile yapılan IV replasman tedavisi anemisi olsa da olmasa da semptomları düzeltmekte, fiziki performansı ve yaşam kalitesini arttırmaktadır. Bu bulgu demir eksikliğinin anemiden daha iyi bir tedavi hedefi olduğunu göstermiştir. 2- Klinik yararlı etkiler tedavinin 4. haftasında yani kısa bir süre içinde ortaya çıkmaktadır. 3- Semptomatik kronik KY hastalarında rutin olarak demir eksikliğinin araştırılması uygun bir yaklaşım olabilir. 4- Klinik yarara ilişkin sonuçlar he-

Tablo 10. Demir eksikliği olan kronik kalp yetersizliği hastalarında intravenöz demir tedavisi ile ilgili yapılan önemli çalışmaların tasarım özellikleri

Çalışma	Çalışma tasarımı	İV demir preparatı ve dozu	N	N	Klinik dahil edilme kriterleri	Demir durumuna göre dahil edilme kriterleri	Hb durumuna göre dahil edilme kriterleri (g/dL)	Tedavi süresi	Takip süresi	Sonlanım: olaylar	Sonlanım: parametreler
Tobli 2007 ^[56]	Çift-kör randomize plasebo kontrollü	ISC 1000 mg	20	20	LVEF \leq 35, NYHA sınıf II-IV KırkI <90 mL/dk	Ferritin <100 μ g/L veya TSAT \leq 20	E <12.5 K <11.5	5 hafta	5 ay	Tüm nedenlere bağlı ölüm, KY nedeniyle yatış	NYHA sınıfı MLHFQ skor LVEF
FERRIC-HF 2008 ^[64]	Çift-kör randomize plasebo kontrollü	ISC 1433 \pm -365 mg	24	11	LVEF \leq 45, NYHA sınıf II-III Plak VO2 \leq 18 mL/dk/kg	Ferritin <100 μ g/L (veya 100-300 μ g/L eğer TSAT \leq 20)	<12.5 (anemik grup) 12.5-14.5 (nonanemik grup)	16 hafta	2 hafta	Tüm nedenlere bağlı ölüm, Tüm nedenlere bağlı ölüm veya KV nedenli yatış, KY nedeniyle yatış	PGA, NYHA sınıfı, MLHFQ skor LVEF
FAIR-HF 2009 ^[65]	Çift-kör randomize plasebo kontrollü	FCM Ort. 1850 mg	304	155	LVEF \leq 40 ve NYHA sınıf II LVEF \leq 45 ve NYHA sınıf III*	Ferritin <100 μ g/L (veya 100-299 μ g/L eğer TSAT \leq 20)	9.5-13.5	24 hafta	24-26 hafta	Tüm nedenlere bağlı ölüm, KV ölüm, tüm nedenlere bağlı ölüm veya KV nedenli yatış, KV ölüm veya KY kötüleşmesi nedeniyle yatış, KY nedeniyle yatış	PGA, NYHA sınıfı, 6 dk yürüme testi, EQ-5D skor, KCCQ skor
IRON-HF 2013 ^[65]	Çift-kör randomize plasebo kontrollü	ISC 1000 mg	10	6	LVEF <40, NYHA sınıf II-IV	Ferritin <500 μ g/L ve TSAT <20	\geq 9.0 - \leq 12.0	5 hafta	3 ay	Tüm nedenlere bağlı ölüm	-
CONFIRM-HF 2014 ^[60]	Çift-kör randomize plasebo kontrollü	FCM Ort 1500 mg	150	151	LVEF \leq 45, NYHA sınıf II veya III, BNP >100 pg/mL ve/veya NT-proBNP >400 pg/mL	Ferritin <100 μ g/L (veya 100-300 ng/mL eğer TSAT <20)	<15	36 hafta	52 hafta	Tüm nedenlere bağlı ölüm, KV ölüm, Tüm nedenlere bağlı ölüm veya KV nedenli yatış, KV ölüm veya KY kötüleşmesi nedeniyle yatış, KY nedeniyle yatış	PGA, NYHA sınıfı, 6 dk yürüme testi, EQ-5D skor, KCCQ skor

İV: İntravenöz; Hb: Hemoglobin; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA: New York Kalp Cemiyeti; KırkI: Kreatinin klirens; E: Erkek; K: Kadın; ISC: Demir sükröz; FCM: Ferrik karboksimaltoz; TSAT: Transferrin saturasyonu; PGA: Hastanın global değerlendirilmesi; MLHFQ: Minnesota Living With Heart Failure Anketi; EQ-5D: Avrupa Yaşam Kalitesi-5 Boyutlu; KCCQ: Kansas Şehir Kardiyomyopati Anketi; KY: Kalp yetersizliği; KV: Kardiyovasküler.

Tablo 11. Demir eksikliği olan kronik kalp yetersizliği hastalarında intravenöz demir tedavisi ile ilgili yapılan önemli çalışmalara alınan hastaların bazal özellikleri

Çalışma	Bazal özellikleri*									
	Yaş (y)	Erkek (%)	İskemik KY (%)	NT-ProBNP (pg/mL)	LVEF (%)	NYHA sınıfı	Hb (g/dL)	Anemi (%)	Ferritin (µg/L)	TSAT
Tobli										
2007 ^[56]	76±7	VY	63	256±125	31±4	2.9	10.3±0.6	100	73±30	20±1
FERRIC-HF										
20084	64±14	28	74	VY	30±7	2.5	12.6±1.2	50	62±37	20±8
FAIR-HF										
2009 ^[29]	68±10	54	80	VY	32±6	2.8	11.9±1.3	65	53±55	18±13
IRON-HF										
2013 ^[85]	67±8	33	22	VY	25±9	VY	11.2±0.6	100	185±146	19±10
CONFIRM-HF										
2014 ^[30]	69±10	47	83	2511±5006	37±8	2.5	12.4±1.41	53	57±48	20±18

*Tedavi kolundaki değerlerdir. Hb: Hemoglobin; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; KY: Kalp yetersizliği; NYHA: New York Kalp Cemiyeti; TSAT: Transferrin saturasyonu; VY: Veri yok.

mogloblin düzeyi <13.5 gr/dL olan hastalar için geçerlidir. Bu değerin üzerinde hemoglobin değerine sahip hastalarda yapılacak IV demir replasmanı hakkında bu çalışma bilgi vermemiştir.

IRON-HF çalışmasının^[85] en büyük özelliği demir eksikliğine bağlı anemisi olan kronik KY hastalarında IV ve oral demir tedavisinin etkinliğini karşılaştırmış olmasıdır. Her iki replasman yaklaşımında da anemi düzelmiş olmasına rağmen fonksiyonel kapasite sadece IV demir tedavi uygulananlarda artmıştır. Oral tedavi alanlarda bir düzelmeye olmayışı ayaktan takiplerde sıkça uygulanan oral demir replasman yaklaşımının aslında doğru bir yol olmadığını desteklemektedir.

CONFIRM-HF en son yayınlanan ve FAIR-HF ile birlikte Avrupa Kalp Yetersizliği kılavuzunda demir eksikliği tedavi yaklaşımlarını yönlendiren en önemli çalışmalardan biridir.^[30] Diğer çalışmalardan farklı özellikleri şu şekilde özetlenebilir: 1- Ferrik karboksimaltoz ile daha basit ve uygulanabilir demir replasman tedavi protokolü geliştirilmiştir. 2-Birincil sonlanım olan 6 dk yürüme testini 24 hafta, ikincil sonlanımlar olan NYHA fonksiyonel sınıfı, hastanın global değerlendirimi ve yaşam kalitesi anketlerini 52 hafta gibi uzun süreli olarak değerlendirmiştir. 3-İkincil sonlanımlara ilişkin mortalite ve morbiditeyi içeren klinik sert son noktalar da analize edilmiştir:

- Her türlü hastaneye yatış, kardiyovasküler neden-

li her türlü hastaneye yatış, kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı hastaneye yatış

- Her türlü nedenle hastaneye ilk yatışa kadar geçen zaman, kardiyovasküler nedeni her türlü hastaneye ilk yatışa kadar geçen zaman ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı hastaneye ilk yatışa kadar geçen zaman
- Her türlü ölüme kadar geçen zaman, her türlü kardiyovasküler ölüme kadar geçen zaman ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı ölüme kadar geçen zaman.

Çalışma sonunda, demir eksikliği olan semptomatik KY hastalarında, 36 haftalık IV ferrik karboksimaltoz tedavisi ile bir seneyi aşan bir süre boyunca semptomlarda, fonksiyonel kapasitede, yaşam kalitesinde ve KY kötüleşmesine bağlı hastaneye yatışlarda anlamlı düzelmeye elde edilmiştir. CONFIRM-HF çalışmasında mortalite ve morbidite ile ilgili sonuçlar birincil amaçlı tasarlanmadığı için çok güçlü olmasa da demir tedavisinin klinik morbidite/mortalite sonuçlarında azalma yapabileceğine dair ipuçları vermiştir.

7.3 Demir eksikliği ve anemi tedavisi için kalp yetersizliği kılavuzları ne öneriyor?

En ayrıntılı ve son çalışmaları da göz önüne alarak yapılan öneri 2016 Avrupa Kalp Yetersizliği kılavuzunda yer almıştır. Önceki Avrupa kılavuzundan

ve diğer kılavuzlardan farklı şekilde konu anemi olarak değil demir eksikliği olarak ele alınmıştır.^[6] Öneri oldukça nettir ve demir tedavisi anemiden bağımsız olarak önerilmiştir;

- Semptomatik DEF-KY hastalarında demir eksikliği (serum ferritin düzeyi <100 µg/L, veya serum ferritin düzeyi 100–299 µg/L ve TSAT <%20) varsa KY semptomlarını düzeltmek, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini artırmak için IV ferrik karboksimaltoz tedavisi önerilmiştir. (Sınıf IIa, kanıt düzeyi A).

8.0 İNTRAVENÖZ DEMİR TEDAVİSİ

Dilek Ural

8.1 İntravenöz demir preparatlarının kalp yetersizliğine bağlı demir eksikliğinde etkinliği ne kadar?

Intravenöz demir preparatlarının demir eksikliği olan KY hastalarında en önemli etkisi fonksiyonel kapasite üzerinde olup, anemi varlığından bağımsız olarak NYHA sınıfı, 6 dakikalık yürüme mesafesi ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir.^[29] Fonksiyonel kapasitedeki iyileşme dördüncü haftadan sonra kendisini göstermeye başlar ve nispeten uzun süre, 52. haftaya kadar devam eder.^[30] Qian ve ark.nın^[81] IV demir tedavisi ile ilgili beş temel çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde aktif tedavi grubunda özellikle KY nedenli hastaneye yatış oranının belirgin derecede azaldığı saptanmıştır (odds oranı [OR] 0.28; %95 güvenlik aralığı [GA] 0.16–0.49; p<0.001). Bu bulgu, yalnızca hastaların yaşam kalitesi açısından değil, sağlık ekonomisi için de önemli kabul edilebilir. Nitekim çeşitli ülkelerden açıklanan çalışmalarda KY hastalarında IV demir tedavisi fiyat etkin bir tedavi seçeneği olarak belirlenmiştir.^[89,90]

Demir replasmanının mortaliteye etkisi mevcut çalışmalarda kanıtlanamamıştır. Olgu sayısının azlığı ve izlem süresinin kısalığı bu durumun bir nedeni olabileceği için mortalite başta olmak üzere majör klinik sonuçlara etki çeşitli meta-analizlerde incelenmiştir. Clevenger ark.,^[91] demir replasmanının 1 yıllık mortaliteye etkisini aralarında KY hastalarının da bulunduğu 9004 hastalık, 64 randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir meta-analiz ile incelemiş ve kontrol grubu ile aktif tedavi grubu arasında bir fark gösterememiştir. Sadece DEF-KY hastalarını ele alan beş randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, IV demir tedavisi alan hastalar (n=509) ile kontrol

grubu (n=342) arasında tüm nedenlere bağlı ölüm kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış ile beraber değerlendirildiğinde birleşik son nokta %56 oranında azalmıştır (OR 0.44, %95 GA 0.30–0.64, p<0.0001).^[58] Tek başına ele alındığında gerek tüm nedenli, gerekse kardiyovasküler ölümden herhangi bir etki belirlenmemiştir. Buna karşılık, bildirilen ölüm olaylarının sayısı aktif tedavi grubunda sadece 20 (%4) kontrol grubunda ise 19 (%6) kişi ve izlem süresi de nispeten kısadır.

Intravenöz demir tedavisinin majör klinik sonuçları dışındaki etkileri çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Böbrek işlevlerinin incelendiği FAIR-HF çalışmasında, IV ferrik karboksimaltoz verilen hastalarda 24 hafta sonunda tahmini glomerül filtrasyon hızı (tGFH) plaseboya göre 2.98±1.44 mL/dk/1.73 m² artmış (p=0.039), bu etki başlangıç tGFH değeri 60 mL/min/1.73 m²'nin altında veya üstünde olan hastalar arasında fark etmemiştir.^[92] NT-proBNP ve C-reaktif protein düzeyine etki, Tobili ve ark.nın^[56] böbrek yetersizliği olan (kreatinin klirensi <90 mL/dk) hastalarda IV demir sükröz ile yaptıkları çalışmada araştırılmış ve altıncı ayda plaseboya göre her iki belirteçte de anlamlı azalma izlenmiştir. Aynı ekibin ekokardiyografik değişiklikleri inceledikleri bir çalışmada aktif tedavi grubunda sol ventrikül sistolik ve diyastolik çaplarında anlamlı küçülme, ejeksiyon fraksiyonunda ise %6.6 absolut artış gözlenmiştir.^[93] Ejeksiyon fraksiyonundaki artış başka çalışmalarda da incelenmiş, Gaber ve ark.nın çalışmasında^[94] on ikinci haftada %2, Núñez ve ark.nın çalışmasında^[95] altıncı haftada %8 olarak bildirilmiştir.

Mevcut çalışmalarda IV demir preparatlarının klinik sonuçlarına, laboratuvar ve ekokardiyografik değişkenlere etkisi Tablo 12'de özetlenmiştir.

8.2 Demir eksikliğinde herhangi bir intravenöz demir preparatı kullanılabilir mi? B12/folat desteği gerekir mi?

Demir eksikliği tedavisinde ferrik karboksimaltoz, ferrik-hidroksit sükröz, ferrik glukonat, ferumoksite, demir izomaltoz ve ferrik-hidroksit dekstran gibi çeşitli IV demir preparatları mevcuttur. KY hastalarında demir eksikliği tedavisine ilişkin çalışmalarda başlıca iki IV demir preparatı kullanılmıştır: 1) ferrik-hidroksit sükröz (tek başına veya eritropoezi uyarıcı ajanlarla) ve 2) ferrik karboksimaltoz. Demir sükröz kronik böbrek yetersizliği ve demir eksikliği tedavisinde onaylanmış olup, maksimum 200 mg dozunda

Tablo 12. İntravenöz demir preparatlarının klinik sonuçları ve laboratuvar tetkiklerine etkileri

Klinik sonuçları		
Mortalite	Tüm nedenli ölüm	Meta-analizlerde toplam 39 olguda (tedavi grubunda %4'e karşı kontrol grubunda %6) ölüm bildirilmiş olup, tüm nedenli ölüm için OR 0.81, %95 GA 0.42–1.57'dir. ^[81]
Hastaneye yatış	Kötüleştiren KY nedeni ile yatış	KY nedeni hastaneye yatış oranı belirgin derecede azalmıştır (OR 0.28; %95 GA 0.16-0.49; p<0.001). ^[81]
Fonksiyonel kapasite	Ölüm ve KY nedeni hastaneye yatış birleşik son-noktası	Demir replasmanı ile plaseboya göre %53 oranında azalmıştır (OR 0.47, %95 GA 0.29–0.76, p=0.002). ^[81]
	NYHA sınıfı	Ortalama sınıf değeri 0.54–1.2 azalır. ^[58,96]
	6 dakikalık yürüme zamanı	CONFIRM-HF çalışmasında, FKM grubunda 24. haftada 18±8 m artmış, plasebo grubunda ise 16±8 m azalmıştır (p=0.002). ^[30] Aktif tedavi grubunda yürüme mesafesindeki artış meta-analizlerde ~31 m'dir. ^[58]
Yaşam kalitesi	Hastanın genel değerlendirmesi	Hastanın kendisini değerlendirmesinde anlamlı iyileşme gözlenmiştir.
	KCCQ skoru	Aktif tedavi grubunda ~5.5 puan artmıştır (%95 GA 2.8–8.3, p<0.0001) ^[58]
	Diğer skorlamalar	Avrupa Yaşam Kalitesi-5 Boyut (EQ-5D) skoru +4.1 puan, Minnesota Kalp Yetersizliği ile Yaşam Anketi skoru -19 puan iyileşmiştir. ^[58]
Laboratuvar incelemelerinde sonuçları		
NT-proBNP		Aktif tedavi grubunda kontrol grubuna göre 389 pg/mL azalmıştır ^[93]
C-reaktif protein		Aktif tedavi grubunda kontrol grubuna göre 5.4 mg/L azalmıştır ^[93]
Hematolojik değişkenler	Hemoglobin	Yaklaşık 6 aylık izlem sonunda kontrol grubuna göre 2.0–5.9 g/dL artmıştır.
	Ferritin	Yaklaşık 6 aylık izlem sonunda kontrol grubuna göre 145–265 µg/L artmıştır.
	Transferrin saturasyonu	Yaklaşık 6 aylık izlem sonunda kontrol grubuna göre %6.6–8.9 artmıştır.
Böbrek işlevleri	tGFH	Plaseboya göre aktif tedavi grubunda (3–12 mL/dk) artmıştır. ^[96]
Ekokardiyografi bulguları	Ejeksiyon fraksiyonu	Ortalama %5.0 (%95GA 0.13–9.80) artmıştır. ^[96]

FKM: Ferrik karboksimaltoz; GA: Güvenlik aralığı; KCCQ: Kansas Kenti Kardiyomiyopati Anketi; KY: Kalp yetersizliği; OR: Odds oranı; tGFH: Tahmini glomeruler filtrasyon hızı.

ve yavaş IV enjeksiyon şeklinde verilmektedir. İnfüzyon süresi 30–60 dk olup, toplam ~5–7 enjeksiyon gerektirir. Güvenli bir tedavi olduğu için uygulama öncesi alerjik reaksiyonlara karşı test dozu gerektirmez. Demir sükröz, FERRIC-HF ve IRON-HF çalışmalarında denenmiş ve anemi varlığından bağımsız

fonksiyonel kapasitede iyileşme sağlamıştır (Tablo 13).^[84,85] Ancak her iki çalışmaya alınan hasta sayısı nispeten az (sırasıyla 35 ve 18) ve klinik izlem süresi kısadır (sırasıyla 16 hafta ve 3 ay).

Ferrik karboksimaltoz, bir polinükleer demir(III)–hidroksit karbohidrat kompleksi olup, fizyolojik ferri-

Tablo 13. Kalp yetersizliği hastalarında intravenöz ferrik-hidroksit sükröz ve ferrik karboksimaltoz ile yapılan randomize kontrollü çalışmalar

	KY hastalarında çalışmaları	Uygulama	Sonuç
Ferrik (demir III) hidroksit sükröz	FERRIC-HF ^[84] (n=35; izlem 16 hafta)	Ferritin >500 µg/L olana kadar haftalık 200 mg, sonra ayda 200 mg	Aktif tedavi edilenlerde kontrol grubuna göre ferritin, VO ₂ , treadmill egzersiz süresi, NYHA fonksiyonel sınıfı, hasta global değerlendirilmesinde iyileşme oldu, advers olaylarda fark görülmedi. Olumlu etki, anemisi olan hastalarda daha belirgindi.
Ferrik karboksimaltoz	IRON-HF (n=18; izlem 3 ay) ^[85] FAIR-HF (n=459; izlem 24 hafta) ^[29]	IV 200 mg, 5 hafta süreyle haftada bir 200 mg IV, haftada bir	Parenteral tedavi grubunda, oral tedavi ve kontrol grubuna göre pik oksijen kullanımı (VO ₂) arttı. Aktif tedavi grubunda anemi varlığından bağımsız olarak NYHA fonksiyonel sınıfı, 6 dakikalık yürüme testi ve yaşam kalitesi değerlendirmelerinde plaseboya göre iyileşme görüldü. İki çalışma grubunda ölüm oranları, istenmeyen olaylar ve ciddi advers olaylar benzerdi.
	CONFIRM-HF (n= 304 hasta, 52 hafta) ^[30]	Özel doz şemasına göre	Aktif tedavi grubunda anemi varlığından bağımsız olarak 6 dakika yürüme testi, NYHA sınıfı, hasta genel değerlendirilmesi, yaşam kalitesi, yorulma skoru ve kötüleşen kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatış oranı azaldı. Ölüm ve advers olaylarda plasebo ile fark yoktu.

tine benzeyecek şekilde tasarlanmıştır. Avantajı; tek enjeksiyonda daha yüksek dozda demir verilebilmesi, infüzyon süresinin daha kısa olması ve demir açığının kapatmak için gereken toplam uygulama sayısının azlığıdır. Ayrıca, dekstran içermediği için, uygulama başlangıcında alerjik etkiye yönelik bir test dozu gerektirmez. KY hastalarında IV demir tedavisinin olumlu etkilerine ilişkin kanıtlar ağırlıklı olarak ferrik karboksimaltoz ile yapılan çalışmalardan (FAIR-HF^[29] ve CONFIRM-HF^[92]) elde edilmiştir. ESC 2016 Kalp Yetersizliği kılavuzunda bu preparatlardan sadece ferrik karboksimaltoz yer almış ve demir eksikliği tespit edilen (serum ferritini <100 µg/L veya serum ferritini 100–299 µg/L ve TSAT <%20) semptomatik

DEF-KY hastalarında KY belirtilerini hafifletmek, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacı ile sınıf IIa, kanıt düzeyi A endikasyon ile önerilmiştir.^[6]

Kalp yetersizliğinde aneminin nedeni olarak B12/folat eksikliği incelenmelidir. Ancak mevcut araştırmalarda B12/folat eksikliğine bağlı anemi KY grubunda çok az oranda gözlenmiştir.^[97] Ayrıca replasmanın kardiyovasküler olayları azalttığına dair herhangi bir veri yoktur.^[98] Genel uygulamada, B12 ve folik asit takviyesi yapılan hastalarda eritropoezin hızlanması sonucunda demir depoları hızlı tüketilmekte, bunun sonucunda demir eksikliği meydana gelebilmektedir. Bu nedenle, B12 ve folik asit takviyesi yapılan has-

ta ların demir eksikliği açısından takibi ve gerekirse demir takviyesi yapılması uygun olabilir.

Kan transfüzyonu, KY hastalarında volüm yüküne neden olacağı için ciddi anemi (hemoglobin <7 g/dL) dışında önerilmemektedir.

8.3 İntravenöz demir tedavisi nasıl ve ne kadar süre uygulanmalı? Hedef hemoglobin ve demir düzeyleri ne olmalı?

Demir replasmanı için gereken toplam demir dozu, Ganzoni formülüne göre hesaplanır:^[99]

$$\text{Verilecek toplam demir tozu (mg)} = \text{Ağırlık (kg)} \times (\text{Normal} - \text{hasta hemoglobin farkı}) \times 2.4 + 500$$

Formüldeki normal hemoglobin değeri, kadınlar için 12 g/dL, erkekler için 13 g/dL olarak kabul edilebileceği gibi, standart olarak herkes için 15 g/dL düzeyi de kullanılabilir. Hesaplanan açık miktarına göre, tek enjeksiyon ile karşılanabileceği gibi birden fazla doz da gerektirebilir. ESC 2016 kalp yetersizliği kılavuzunda önerilen preparat olan ferrik karboksimaltoz iki şekilde verilebilir:

1) İntravenöz bolus enjeksiyon – Tek bolus enjeksiyonda verilebilecek maksimum doz 200 mg demir olup, uygulama haftada en fazla 3 kez yapılabilir. Bolus enjeksiyon yöntemi FAIR-HF çalışmasında tercih edilmiş, tedavi döneminde 200 mg demire eşdeğer ferrik karboksimaltoz hesaplanan demir açığı karşılanana kadar haftada bir uygulanmıştır. İdame döneminde ise dört haftada bir (genellikle 8. veya 12. haftada başlamıştır) kontrol değerlerine göre doz tekrarlanmıştır. Ferritin seviyesi >800 µg/L veya ferritin 500–800 µg/L ve TSAT >%50 veya hemoglobin >16 g/dL ise, tedaviye ara verilmiş, ferritin seviyesi <400 µg/L, TSAT <%45 ve hemoglobin seviyesi <16 g/L altında ise tedaviye tekrar devam edilmiştir.

2) İntravenöz infüzyon – İntravenöz infüzyon yönteminde tek seferde en fazla 1000 mg demir verilebilir. Tek seferlik doz 15 mg/kg'ı veya toplam hesaplanan dozu aşmamalıdır. Önerilen uygulama şekli, 100–200 mg demir verilecek ise 50 mL, 200–500 mg verilecek ise 100 mL %0.9 NaCl ile sulandırılarak en az 6 dakikalık infüzyon veya 500–1000 mg demir verilecek ise 250 mL %0.9 NaCl ile sulandırılarak en az 15 dakikalık infüzyondur.

CONFIRM-HF çalışmasında demir açığı yine Ganzoni formülü ile hesaplanmış, farklı olarak tedavi protokolü bir tablo ile basitleştirilmeye çalışılmıştır (Tablo 14).^[100] İlk doz 500–1000 mg'lık tek doz olup devamında 6 haftada bir ferritin ve TSAT'a göre 500 mg demir idamesi yapılmıştır. Yüksek doz uygulanmasına rağmen, seyretilmemiş ferrik karboksimaltoz en az bir dakikalık IV bolus enjeksiyonlarla verilmiştir.

Genel olarak her iki çalışmada, tedavi döneminde ortalama ~1000 mg (200–1900 mg), idame döneminde ise 875 mg (200–1000 mg) demir verilmiş, FAIR-HF çalışmasında toplam doz medyan 2000 mg iken (doz aralıkları 200–2400 mg), CONFIRM-HF çalışmasında 52 haftalık dönemde medyan doz 1500 mg (doz aralıkları 500–3500 mg) olmuştur. CONFIRM-HF hastalarının %75'den fazlasında demir parametrelerini düzeltmek ve korumak için maksimum iki enjeksiyon yeterli olmuştur. Buna karşılık FAIR-HF çalışmasında medyan enjeksiyon sayısı 6'dır. Uygulama yöntemi ile ilgili farklı protokoller denenmekte olup, süreç hızlandırılmaya ve enjeksiyon sayısı azaltılmaya çalışılmaktaysa da, şu an için en pratik yöntemin CONFIRM-HF'de uygulanan protokol olduğunu söylemek mümkündür.

Tedavi hedefinin ne olması gerektiği konusunda henüz kesin bir uzlaşma yoktur. Dünya Sağlık Örgütü

Tablo 14. CONFIRM-HF çalışmasında tedavi şeması

Tedavi dönemi					
Hastanın kilosu	<70 kg		≥70 kg		Tümü
	<10 g/dL	≥10 g/dL*	<10 g/dL	≥10 g/dL*	
Hemoglobin	<10 g/dL	≥10 g/dL*	<10 g/dL	≥10 g/dL*	>14 ve <15 g/dL
Hafta 0	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	500 mg
Hafta 6	500 mg	Yok	1000 mg	500 mg	Yok
İdame dönemi					
Hafta 12, 24, 36	500 mg (eğer serum ferritini <100 µg/L veya serum ferritini 100–300 µg/L ve TSAT <%20 ise)				

Hb: Hemoglobin; TSAT: Transferrin satürasyonu; *Hemoglobin ≥10 g/dL ve ≤14 g/dL.

anemi tanı ve tedavi kılavuzuna göre kadınlarda 12 g/dL ve erkeklerde 13 g/dL altında hemoglobin değeri anemi olarak tanımlanmıştır. FAIR-HF çalışmasında Ganzoni formülünde hedef hemoglobin düzeyi 15 g/dL olarak hesaplanmış, tedavi sonunda ulaşılan hemoglobin değeri 13 g/dL olmuştur. Ancak KY hastaları için belirlenmiş kesin bir hedef hemoglobin düzeyi olmayıp, yüksek hemoglobin düzeyi hedeflerinin zararlı dahi olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle mevcut veriler çerçevesinde hemoglobinin ~12 g/dL tutulması yeterli görünmektedir. Benzer şekilde, demir düzeyleri için de net bir hedef değer yoktur.^[101] Hedef ferritin düzeyi FAIR-HF çalışmasında >500 ng/ml (tedavi sonunda ulaşılan 312 µg/L), CONFIRM-HF çalışmasında ise >100 µg/L veya ferritin 100–300 µg/L ise TSAT >%20 olarak belirlenmiştir. Farklı çalışmalarda farklı hedefler de mevcuttur. İzlem süresi ve hasta konforu göz önünde bulundurulduğunda CONFIRM-HF hedefleri daha uygulanabilir görünmektedir. Hangi değer alınır alınmaz, bu değerlerin korunduğu 3 ayda bir tekrarlanan tetkiklerle kontrol edilmelidir.

8.4 İntravenöz demir uygulaması sırasında görülebilecek yan etkiler nelerdir? Ayaktan olgularda IV demir uygulaması yapılabilir mi?

Geçmiş yıllarda parenteral demir uygulaması sırasında en çok dikkat gerektiren yan etki anafilaktik reaksiyon olmuştur. Bu yan etki, bugün için nadiren kullanılan yüksek molekül ağırlıklı demir dekstranda daha sık bildirilmiş olsa da, tüm IV demir preparatlarında allerjik reaksiyonlar bildirildiği için, hastalar gerek uygulama sırasında, gerekse sonrasındaki 30 dakika süresince izlenmelidir. Anafilaktik reaksiyon için premedikasyon uygulanmasına gerek yoktur. Tüm IV demir preparatlarının uygulanması esnasında erken dönemde görülen en sık yan etki baş ağrısıdır. Diğer erken dönem reaksiyonları nadir olup, hipotansiyon, kas krampları, diyare, ürtiker, ateş, bulantı, kusma, hipertansiyon ve göğüs ağrısı bildirilmiştir. Geç dönemde ise lenfadenopati, miyalji, artralji ve ateş ortaya çıkabilir. KY hastalarında IV demir uygulaması ile ilgili ortaya atılan kaygılar daha farklıdır.^[102] Kuramsal olarak, demir yüklenmesi–özellikle normal depolar dolu iken–doku ve organlarda birikip advers biyolojik sonuçlar doğurabilir. Demir, bakteriler için hayati bir birleşik olduğu için genel olarak demir resplasmanının daha sık bakteriyel enfeksiyona yol açabileceği var sayılmaktadır. Ayrıca, demirin serbest radikal oluşumunu artırarak ateroskleroza tetkikleyebileceği düşünülmektedir.

Buna karşılık klinik çalışmalarda IV demir tedavisine bağlı ciddi advers olaylar azdır (yaklaşık %1). Hayatı tehdit eden advers olaylar ise oldukça nadirdir (<%0.02). KY’de ferrik sükrözün kullanıldığı çalışmalarda başlıca yan etki tat bozukluğu, daha nadir yan etkiler bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, kızarıklık, bronkospazm, ateş, miyalji ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları olarak bildirilmiştir. Ferrik karboksimaltoz genelde iyi tolere edilmiş, ciddi allerjik reaksiyon görülmemiştir. Bu tedaviyle ilişkili olumsuz etkilerin çoğu hafif şiddette sıcak basması, GIS rahatsızlıkları, baş dönmesi, döküntü, eritem ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarını içermiştir. Laboratuvar testlerinde anormallik tespit edilmemiş, en sık geçici asemptomatik hipofosfatemi ile karşılaşılmıştır.^[103]

Avni ve ark.nın,^[104] IV demir ile tedavi gören toplam 10,390 hastayı değerlendirdikleri 103 çalışmalık meta-analizlerinde, IV demir tedavisi ile ciddi advers olay riskinde artış belirlenmemiştir (rölatif risk [RR], 1.04; %95 GA 0.93–1.17; I(2)=9%). İlginç olarak, alt grup analizinde IV demir tedavisi uygulanmış KY hastalarında ciddi advers olay oranının azaldığı gözlenmiştir (RR, 0.45; %95 GA 0.29–0.70; I(2)=0%). Yukarıda belirtildiği gibi, bu meta-analizde de IV demir ile en yaygın yan etki infüzyon reaksiyonlarıdır (RR 2.47; %95 GA 1.43–4.28; I(2)=0%). Qian ve ark.nın^[81] KY’de IV demir tedavisi ile ilgili beş temel çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde de kardiyovasküler olay riskinde veya enfeksiyon sıklığında herhangi bir artış saptanmamıştır.

Klinik çalışmalarda IV demir tedavisi çoğunlukla ayaktan hastalarda, ancak hastane koşullarında uygulanmıştır. Gerek infüzyon tedavisi, gerekse devamında erken yan etkilerin izlenmesi amacı ile hastanede kalış süresi bazı merkezlerde yedi saate kadar uzayabilmektedir. Uygulamayı kolaylaştırmak amacı ile konu hakkında eğitilmiş özel gündüz tedavi klinikleri yararlı olabilir.^[105] Ayrıca, akut KY ile hastaneye yatan hastalarda taburculuk öncesi demir tedavisi verilmesi akılcı bir yaklaşım olup, bu konuda çalışmalar devam etmektedir (Study to Compare Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency [Affirm-AHF]; NCT02937454).

8.5 İntravenöz demir ve eritropoietin kombinasyonu uygulanabilir mi?

Eritropoezisi arttıran ajanların (ESA) kronik böbrek hastalığında anemi tedavisinde kullanılması kalp yetersizliğinde de anemi tedavisinde kullanılabilece-

ğini akıllara getirmiştir. İlk yıllarda az sayıda hasta ile çalışmalar gerçekleştirilmiş, bu çalışmaların meta-analizinde, ESA tedavisi efor süresini ve 6 dakika yürüme zamanını uzatmış ve fonksiyonel kapasiteyi, NYHA sınıfını ve yaşam kalitesini arttırmıştır.^[106] Ayrıca KY nedeni ile hastaneye yatış ve tüm nedeni ölümlerde de azalma saptanmıştır. Advers olaylarda bir artış gözlenmemesi daha büyük hasta sayılarını kapsayan randomize kontrollü çalışmaların yapılmasını cesaretlendirmiştir. Ancak, bir rekombinant insan eritropoetini olan darbepoetin-alfa ile yapılan RED-HF çalışmasında,^[63] hemoglobin seviyesi 9–12 g/dL olan toplam 2,600 DEF-KY hastasında klinik sonuçlar iyileşmemiş, buna karşılık tromboembolik olaylar artmıştır. RED-HF çalışmasını da değerlendirmeye katan yeni meta-analizlerde ESA tedavisi ile semptomlarda ve fonksiyonel kapasitede iyileşme, yaşam kalitesinde düzelme, KY nedeni ile hastaneye yatışta azalma, buna karşılık güvenlik analizinde genel tromboembolik olay riskinde artış (RR 1.28, 95% CI 1.03–1.58, p=0.026) belirlemiştir.^[107,108] Ciddi tromboembolik olay riskinde artış kaydedilmemiştir. Mevcut kanıtlar ve yüksek maliyeti düzeyi göz önünde bulundurulduğunda, ESA uygulaması KY hastalarının rutin tedavisinde önerilmemektedir.^[6]

ESA kullanımı ile tromboembolik olaylarda artış başka çalışmalarda da mevcuttur. Anemi ve kronik böbrek yetersizliği olan diyabetik hastalarda (n=4038) uzun dönem darbepoetin-alfa uygulamasını inceleyen TREAT çalışmasında^[109] inme riskinde iki kat artış görülünce, 2011'de ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), kronik böbrek yetersizliği için bir uyarı yayınlamış, bu hastalarda tedaviye hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında ise, bireysel doz ayarlamasıyla ve en düşük dozda ESA kullanarak başlanmasının düşünülmesini önermiştir. RED-HF bulguları da bu çalışmayla uyumludur.

Eritropoietin ile KY ilişkisi nispeten karmaşıktır. Eritropoietin artışının KY'de kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda, eritropoietin düzeyleri yüksek hastalar genellikle daha anemiktir.^[110] Bu durum, endojen eritropoietinin etkisine çevresel direnç olduğunu düşündürmektedir. Eritropoietin direncinin patogenezinde, demir eksikliği, kronik böbrek yetersizliği, akut ve kronik enflamasyon, sitokinler ve kemik iliği fonksiyon bozukluğu rol oynamaktadır. Çalışmalarda tromboembolik olay riskindeki artış; trombosit sayısı ve trombopoietin aktivitesindeki artış ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu iki durum da de-

mir eksikliği ile ilişkili olup IV demir ile tedavi edilen diyaliz hastalarında azalmaktadır.^[111] Gerek RED-HF, gerekse TREAT çalışmalarında hastaların başlangıç eritropoietin düzeyinin ve tedavi sonrası trombosit sayısının bilinmemesi, her iki çalışmada demir replasmanının daha ziyade oral preparatlarla yapılması (TREAT çalışmasında parenteral demir plasebo grubunda daha fazla kullanılmıştır) trombotik etkinin mekanizmasının değerlendirilmesini güçleştirmektedir. RED-HF çalışmasında başlangıç hemoglobin düzeyi <9 g/dL olan olgular dışlandığı için bu olgulara ilişkin herhangi bir yorum yapmak mümkün değildir. KY'de hedef hemoglobin düzeyinin ne olması gerektiği konusunda da görüş birliği yoktur. Hemoglobin düzeyinin 12 g/dL'nin üzerine çıkmaması durumunda ESA ve kontrol grubu arasında fark görülmemektedir. Çalışmalarda darbepoetin sabit ve başlangıç hematokrit değerine göre yüksek dozda uygulanmış olması eleştirilen diğer konulardır.^[112] Dolayısıyla, KY hastalarında optimal hemoglobin düzeyinin ve ESA tedavisinden yararlanacak veya zarar görecektir hastaların daha iyi belirlenmesine ihtiyaç vardır. Anemisi olan KY hastalarında ESA kullanılması gerekiyorsa öncesinde demir depolarının laboratuvar ölçümleri ile taranması ve demir eksikliği saptanırsa kılavuzlara uygun demir takviyesinin yapılması uygun olacaktır.

9.0 DİĞER TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dilek Yeşilbursa

9.1 Demir eksikliği tedavisi için oral demir tedavisi verilebilir mi?

Avrupa 2016 KY kılavuzu anemi olsun olmasın, demir eksikliği saptanan KY hastalarında demir tedavisi önermektedir. Oral demir tedavisi ucuz ve güvenli olduğu için sık kullanılmaktadır. Ancak KY'de demirin intestinal emilimi düşüktür. Genellikle oral kullanılan demir, ferroz sülfat gibi ferroz tuzlarıdır (Fe [II]). Fe [II]'nin Fe [III]'e oksidasyonu mukozada oksidatif hasara yol açar ve bu sırada oluşan lokal toksite hastaların %60'ında görülen GIS yan etkilerine neden olur. Konstipasyon, dispepsi, bulantı, diyare, mide yanması şeklinde gözlenen yan etkiler özellikle ferroz sülfat kullanıldığında daha fazla görülmekte ve ilaca uyumu azaltmaktadır. Demir emilimi en iyi mide boşken olmaktadır. Ancak GIS yan etkileri nedeni ile sıklıkla diğer besinlerle birlikte alındığı için emilim azalmaktadır (Tablo 15). Oksidatif stresin yan etkileri oral demir [III] –polimaltoz kompleksi şeklinde kul-

lanılarak engellenebilir. Bu şekilde demir kontrollü bir şekilde yavaş salınır. Ayrıca demir [III] –polimaltoz kompleksinin yapısı nedeniyle besinlerle ve diğer alınan ilaçlarla etkileşimi azalır. Ancak, oral demir tedavisinin söz konusu olumsuz etkilerinden dolayı emilim bozukluğu olanlarda, oral tedaviyi tolere edemeyenlerde ve ilaca uyumu kötü olan hastalarda kullanılması uygun görünmemektedir.

Kalp yetersizliği hastalarında oral demir preparatlarının intestinal absorpsiyonunu kısıtlayan ilave sebepler IV demir kullanımını ön plana çıkarmaktadır.^[73] IV demir tercihinin önemli nedenlerinden biri KY ve beraberinde olan komorbid durumlar için çok sayıda ilaç kullanımının oral demir alımına (genellikle günde 3 kez) uyumu zorlaştırmasıdır. İkincisi KY’de, intestinal mukozada ödem, iskemi, kan akımının azalması gibi çeşitli faktörler nedeniyle demir emiliminin azalmasıdır (Tablo 15). İntestinal emilimde azalmaya yol açan diğer nedenler arasında sempatik sinir sistemi aktivasyonu, diyabetik gastroparezi ve H2 reseptör blokerleri kullanımı sayılabilir.

Oral demir preparatlarının intestinal absorpsiyonunu kısıtlayan bir diğer faktör hepsidin düzeyinin artmasıdır (Tablo 15). KY’de artan proinflatuar sitokinler hepsidinin hepatik sentezini artırır. Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan ve idrarla atılan bir peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir.^[113,114] Hepsidin ince bağırsaktan demir emilimini azaltır, makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden çıkarılan ve tekrar plazmaya verilen demirin makrofaj çıkışı ve plazmaya verilmesini ve hepatik depolardan mobilizasyonunu engeller. Hepsidinin demir metaboliz-

masına negatif etkisi ve hipoferrinemi oluşturması yanında *in vitro* olarak eritroid öncü hücrelerin proliferasyonlarını ve yaşam sürelerini de azalttığı, eritropoezi bozduğu da gösterilmiştir.

Demir eksikliği olan KY hastasında demir replasmanı için gereken medyan demir dozu 1000 mg’dır. Demir eksikliği anemisinde en sık kullanılan oral demir preparatı olan ferroz sülfatın biyoyararlanımı %10’dur. Ferroz sülfatın günlük dozu 100–200 mg’dır. En iyi senaryo ile hasta günlük 200 mg dozu tolere ettiğinde 20 mg demir emilecektir ve demir eksikliğini düzeltmek için 50 güne ihtiyaç vardır. Kötü senaryo ile KY hastasında intestinal emilimin yarı yarıya azalması ve hastanın günde 100 mg demiri tolere ettiği bir durumda demirin sadece %5’i (5mg) emilecek ve demir eksikliğini düzeltmek için 200 güne ihtiyaç duyulacaktır. Klinik uygulamada KY hastalarında uyumun az olması ve GIS yan etkilerden dolayı tedaviye ara verilmesi gibi nedenlerden dolayı bu süre daha da uzun olacaktır. Böylece oral demir ile demir eksikliğini düzeltmek için 6 aydan daha fazla süre gerekmektedir.

Demir eksikliği tedavisi için birçok kardiyolog oral demir kullanmasına rağmen KY’de oral demir tedavisi kullanımını destekleyen kanıt yoktur. Eritropoietin ile oral demir ve tek başına oral demir tedavisinin karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda tek başına oral demir alan gruplarda demir parametreleri, hemoglobin düzeyi, semptomların şiddeti ve egzersiz toleransında değişiklik olmamıştır.^[64,115,116]

Düşük EF’lu KY hastalarında oral demir tedavi etkinliğinin değerlendirildiği IRONOUT HF çalışmasının sonuçları 2016 AHA’da açıklanmıştır. Çalışmaya

Tablo 15. Kalp yetersizliğinde oral demir tedavisinin önerilmemesinin nedenleri

Kalp yetersizliğinde oral demir tedavisi

İntestinal emilim	Düşük Birlikte besinlerle alındığında emilim azalmakta (formülasyona bağlı olarak) Diğer ilaçlarla birlikte alındığında emilim azalmakta (ör:fosfat bağılayıcılar, asiditeyi azaltan mide ilaçları-H2 reseptör blokerleri) Artmış hepsidinin demirin emilimini ve enterositlerden kana verilmesini engellemesi Kalp yetersizliğinde gastrointestinal sistemde meydana gelen değişiklikler- mukoza ödemi, lokal iskemi, perfüzyon bozukluğu
Gastrointestinal yan etkiler	Konstipasyon, dispepsi, bulantı, diyare, mide yanması (ferroz sülfat ile daha sık olmakta)
Uyum	Günlük dozun fazla olması (genellikle günde 3 kere) Yan etkilerin sıklığı

alınan 225 hastaya günde iki kez oral demir polisakarid verilmiştir. Randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışmada 16 haftanın sonunda primer (pik oksijen tüketimi ile değerlendirilen egzersiz kapasitesi) ve sekonder sonlanım noktalarında (6 dakika yürüme mesafesi, oksijen kinetikleri, ventilatuvar verim, yaşam kalitesi) fark saptanmamıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında KY'de anemi olsun olmasın demir eksikliğinin tedavisinde oral demir tedavisi önerilmemektedir.

9.2 Anemi tedavisi için kan transfüzyonu tedavi seçeneği olabilir mi?

Hemoglobin düzeyini ve dolayısıyla doku oksijenasyonunu hızla arttırmak için tek yol transfüzyondur. Kan transfüzyonu akut tedavi olarak kullanılmakta ve sadece geçici yarar sağlamaktadır. Bunun yanında çok sayıda risk (immün sistemin süpresyonu, enfeksiyon riski, demir yüklenmesi, HLA sensitizasyonu gibi) içermektedir. Bu nedenle transfüzyonun olası yan etkilerinden kaçınmak için sadece derin anemisi olan hospitalize hastalarda uygulanmalıdır. Anemisi olan KY hastalarında öncelikle anemiye neden olabilecek düzeltilebilir faktörlerin (demir, folat ve/veya B12 vitamini eksikliği gibi) tedavi edilmesi önerilmektedir.

Transfüzyon için eşik hemoglobin değeri tam olarak tanımlanmamıştır. Kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte asemptomatik hastalarda genellikle hemoglobin düzeyi <7–8 g/dL veya hematokrit değeri <%30 olduğunda eritrosit transfüzyonu düşünülmelidir. Semptomatik anemisi olan hastalarda semptomların anemiye bağlı olduğuna karar verilirse hemoglobin düzeyi <10 g/dL olduğunda transfüzyon tedavisi verilebilir.

Stabil veya dekompanse KY hastalarında hemoglobin düzeyi <8 g/dL veya <10 g/dL olduğunda yapılan transfüzyonun etkisinin değerlendirildiği büyük randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Kanıt düzeyi düşük 6 çalışma ve 26 gözlemsel çalışmanın meta analizinde anemisi olan kalp hastalarında liberal transfüzyon protokolünün daha az agresif transfüzyon protokolüne göre kısa süreli mortalitede düzelleme sağlamadığı gösterilmiştir.^[117]

Transfüzyon dolaşımdaki kanın oksijen taşıma kapasitesini artırıp, hücrelerin daha iyi oksijenlenmesini sağlamak amacı ile yapılmaktadır. Fakat kan bankalarından kullanılan kanın oksijen taşıma kapasitesi ne kadar uzun süre saklanıyorsa o kadar azalır. Çünkü

bu durumda kanda 2,3 difosfogliserat (DPG) azalmıştır. Düşük DPG düzeyleri hemoglobin molekülünün oksijene afinitesini artırıp dokulara salınımını güçleştirmektedir.

Kalp yetersizliği hastalarında eritrosit transfüzyonu yapılırken hastanın volüm durumunun değerlendirilmesi, aşırı volüm yüklenmesini önlemek için transfüzyonun hızının ayarlanması ve ilave diüretik verilmesi önerilmektedir.

9.3 Eritropoietin preparatlarının tedavide rolü var mı?

Eritropoietin, peritübüler fibroblastlar tarafından primer olarak böbrekte üretilen bir glikoprotein hormondur. Hipoksiye yanıt olarak salgılanır ve temel olarak kemik iliğindeki eritroid prekürsörlerin apoptozunu engelleyerek eritroid serinin artışını sağlar. KY ve anemisi olan hastaların üçte birinde renal disfonksiyon ile birlikte eritropoietin düzeyinin azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[118] Diğer yandan başka çalışmalarda endojen eritropoietin düzeyinin yüksek olduğu hastalarda klinik sonuçların kötü olduğu bildirilmiştir.^[119] Ayrıca hemoglobin ve eritropoietin düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu durum KY ve anemisi olan hastalarda endojen eritropoietin sentezinin azalması ile birlikte endojen eritropoietine kemik iliğinde direnç olduğunu göstermektedir.^[118]

Kronik böbrek hastalığı, KY bulunan hastalarda sıktır ve böbreklerde eritropoietin üretiminin azalması ile birlikte. Renal hasar, başlıca hemodinamik bozukluklara ve parankimal hasara bağlıdır. Hemodinamik değişiklikler hipoksik renal hasara neden olan renal kan akımının azalması ve intrarenal kan akımının redistribüsyonundan kaynaklanır. Parankimal hasar ise tübülointerstisyel fibrozis, tübüler kayıp ve glomeruloskleroza bağlıdır. Hem hemodinamik hem de parankimal bozukluklar eritropoietin üretiminde azalmaya katkıda bulunur.^[118]

Kalp yetersizliği hastalarında tümör nekrozis faktör-alfa, IL-6 gibi birçok proinflamatuvar sitokin düzeyi yüksek olarak saptanmaktadır. Sitokinler çeşitli mediyatörler aracılığı ile böbrekte eritropoietin sentezini azaltmakta ve kemik iliği cevabını baskılamaktadırlar. Proinflamatuvar sitokinler arasında IL-6 hepsidinin hepatik sentezini artırır. Hepsidin karaciğerde sentezlenen bir peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Hem intestinal demir emilimini hem de ferropontine bağlanarak makrofaj-

lardan demir salımını inhibe eder. Aynı zamanda hepsidin eritropoietin üretimini baskılar ve kemik iliğinde eritroid öncü hücrelerin proliferasyonunu da baskılayarak eritropoietin direncine neden olur. Sonuç olarak anemik KY hastalarında ya eritropoietin yetersizliği ya da yeterince eritropoietin varlığına rağmen kemik iliğinin cevapsızlığı söz konusudur.

Eritropoezisi arttıran ajanların kronik böbrek hastalığında anemi tedavisinde kullanılması KY'de de anemi tedavisinde kullanılabileceğini akıllara getirmiştir. Darbepoetin alfa rekombinant insan eritropoietinidir. Ek olarak yarı ömrünü ve biyolojik aktivitesini ve reseptöre bağlanma gücünü artıran bir karbonhidrat zinciri bulunur.

İlk olarak Silverberg ve ark 2000 yılında ciddi KY ve anemisi olan 26 hastada eritropoietin ve IV demir tedavisiyle olumlu sonuçlar bildirmişlerdir.^[120] Retrospektif olan bu çalışmada IV demir ve eritropoietin ile tedavi edilen hastalarda NYHA sınıfında düzelme, EF değerinde artış, hospitalizasyon sıklığında azalma ve diüretik ihtiyacında azalma saptanmıştır. Aynı araştırmacılar tarafından 1 yıl sonra randomize açık etiketli yapılan başka çalışmada yine benzer sonuçlar bildirilmiştir.^[121] Palazzuoli ve ark, eritropoietin tedavisinin hemoglobin değerlerini yükselttiğini, NYHA sınıfını iyileştirdiğini, EF, egzersiz kapasitesi ve BNP düzeylerinde olumlu etkiler yaptığını bildirmişlerdir.^[122] Darbepoetin kullanıldığı randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada ise hemoglobin düzeyinde artış ile birlikte yaşam kalitesinde düzelme görülürken pik oksijen tüketimi, egzersiz süresi, BNP ve renal fonksiyonlarda fark bulunmamıştır (Tablo 16).

Söz konusu çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmesine rağmen bu çalışmalara alınan hasta sayısının az olması geniş kapsamlı uygulamaları önlemektedir. Ayrıca bu küçük ölçekli randomize çalışmalarda primer son nokta olarak tüm nedenli mortalite gibi kesin klinik sonuçlar değerlendirilmemiştir. Çalışmaların az hasta içermesi, sürenin kısa olması ve çift kör olmamaları bu çalışmaların kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. van Veldhuisen ve ark.nın yaptıkları çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 165 anemik KY'li hastada darbepoetin tedavisi ile hemoglobin düzeyinde orta derecede bir artış saptanmış ancak yaşam kalitesi, NYHA sınıfı ve egzersiz kapasitesi parametrelerinde değişiklik saptanmamıştır.^[116] Darbepoetin kullanıldığı iki büyük çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (STAMINA-HF ve RED-HF) hastaneye

yatış veya ölümlerde anlamlı düzelme olmadığı görülmüştür (Tablo 16).

STAMINA-HF çalışmasında 319 KY bulunan (EF %40) ve hemoglobin seviyesi 9–12.5 g/dL arası seyreden hastalara 1 yıl boyunca iki haftada bir hedef hemoglobin seviyesi 14 ± 1 g/dL olacak şekilde darbepoetin-alfa ya da plasebo tedavisi verilmiştir.^[64] Çalışmanın primer sonlanım noktası treadmill egzersiz süresinde değişiklik, sekonder sonlanım noktası NYHA sınıf ve yaşam kalitesinde değişikliklerdir. Ayrıca tüm nedenli ölüm ve KY hospitalizasyon da değerlendirilmiştir. Darbepoetin hemoglobin seviyesini medyan 1.8 g/dL yükseltmesine rağmen egzersiz süresinde, yaşam kalitesinde ve NYHA sınıfında düzelme olmamıştır. Tüm nedenli ölüm ve ilk KY hospitalizasyonda anlamlı olmayan azalma eğilimi izlenmiştir (HR 0.68; %95 CI 0.43–1.08; p=0.10). Hipertansiyon ve miyokard infarktüsü gibi diğer olumsuz etkiler iki grupta benzer bulunmuştur.

Bugüne kadar eritropoietin ile yapılan en geniş çalışma RED-HF çalışması olup darbepoetin-alfa'nın KY olan hastalarda kullanıldığı çift-kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmadır.^[63] Toplam 2278 KY olan (NYHA sınıf II-IV arası, EF <%40) ve hemoglobin seviyesi 9–12 g/dL arası seyreden hastalara darbepoetin-alfa ya da plasebo tedavisi verilmiştir (Tablo 16). 28 aylık takip sonrası tedavi alan grupta hemoglobin düzeyi 11.2 g/dL'den 13 g/dL'ye yükselmiş, plasebo grubunda değişiklik olmamıştır. Her iki grup arasında primer sonlanım noktası olan tüm nedenlere bağlı ölüm veya hastaneye ilk yatışta anlamlı fark bulunmamıştır (%50.7 vs %49.5, HR 1.01; %95 CI 0.90–1.13; p=0.87). Ayrıca tüm nedenli ölüm, kardiyovasküler ölüm, KY hospitalizasyon ve koroner olayları içeren diğer tüm sekonder sonlanım noktalarında da fayda sağlanmamıştır. Bunun yanı sıra tedavi grubunda plaseboya göre tromboembolik olay sıklığında artış görülmüştür (%13.5 vs %10.0; p=0.01). Darbepoetin alfa grubunda inme riski daha yüksek bulunmuştur (%5.4 vs %3.9).

RED-HF çalışmasının dahil edilmediği iki meta analizde eritropoietin ile tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesi, egzersiz toleransı ve NYHA sınıfında anlamlı düzelme ile birlikte KY hospitalizasyonda azalma olduğu gösterilmiştir.^[106,123] Eritropoietin tedavisinin fayda/zarar oranlarını belirlemek için RED-HF çalışmasının dahil edildiği daha ileri meta analizlerin yapılması gerekmektedir. Çalışmalar arasındaki

Tablo 16. Anemisi olan kalp yetersizliği hastalarında eritropoezi stimüle eden ajanlarla yapılan çalışmalar

Çalışma	Çalışma dizaynı	N	ESA / kontrol	Demir	Takip (ay)	Sonlanım noktası	Sonuç
Silverberg ve ark., 2000		26	Epo	Evet (IV)	7±5	NYHA sınıfı, SVEF, diüretik dozunda azalma, hospitalizasyon	NYHA sınıfında düzelme, EF'da artış, hospitalizasyon sıklığında ve diüretik ihtiyacında azalma
Silverberg ve ark., 2001	Tek merkez randomize açık etiketli	32	Epoetin alfa	Evet (IV)	8.2	NYHA sınıfı, SVEF, diüretik dozunda azalma, hospitalizasyon	Hb düzeyinde artış ile birlikte NYHA sınıfında düzelme, EF'da artış, hospitalizasyon sıklığında ve diüretik ihtiyacında azalma
Mancini ve ark., 2003	Tek merkez randomize tek kör	23	Epoetin alfa/plasebo	Evet	3	Egzersiz kapasitesi, vazodilatatör fonksiyon	Hb düzeyinde artış ile birlikte 6 DYT ve pik oksijen tüketiminde artış
Palazzuoli ve ark., 2007	Tek merkezli randomize çift kör	51	Epoetin beta/plasebo	Evet	12	Primer: SV boyutu, SVEF, Hb, Kr, BNP Sekonder: Kardiyak olay (ani ölüm, hospitalizasyon, MI), kilo, ödem, NYHA sınıfı	EPO grubunda Hb'de artış; SV boyut, hacim ve kitesinde azalma; EF'da artış, PAB ve BNP'de azalma, hospitalizasyonda azalma
Ponilkowski ve ark., 2007	Çok merkezli randomize çift kör	41	Darbopoetin alfa/plasebo	Evet	6	Primer: Egzersiz kapasite Sekonder: Pik VO2'de değişim, egzersiz kapasitesi, Hb, NYHA sınıfı, yaşam kalitesi, BNP, kilo, hospitalizasyon	Gruplar arasında VO2, egzersiz süresi, BNP ve renal fonk.da fark yok
Van Veldhuisen 2007	Çok merkezli randomize çift kör	165	Darbopoetin alfa/plasebo	Evet	6	Primer: Hb'de artış, Sekonder: LVEF, 6 DYT, NYHA, yaşam kalitesi, PGA	İki grup arasında 6 DYT (p=0.074) ve PGA'da (p=0.057) anlamlı olmayan iyileşme
Ghali ve ark., 2008 STAMINA-HeFT	Çok merkezli randomize çift kör	319	Darbopoetin alfa/plasebo	Evet	12	Primer: Egzersiz toleransında değişim Sekonder: NYHA, yaşam kalitesi, ölüme kadar geçen süre, ilk KY nedeni ile hospitalizasyon	Darbopoetin plaseboya göre egzersiz süresi, NYHA, yaşam kalitesinde anlamlı düzelme yapmamıştır
Swedberg ve ark., 2013 RED-HF	Çok merkezli randomize çift kör	2278	Darbopoetin alfa/plasebo	Evet	28	Primer: Tüm nedeni mortalite veya ilk KY nedeni ile hospitalizasyon Sekonder: Kardiyovasküler nedeni ölüm veya ilk KY nedeni ile hospitalizasyon, MI, inme, KY nedeni ile hastaneye yatış, ani ölüm, yaşam kalitesi	İki grup arasında primer sonlanım noktalarında anlamlı fark yok. Tedavi grubunda tromboembolik olaylar daha fazla

SV: Sol ventrikül; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; Hb: Hemoglobin; 6-DYT: Altı dakika yürüme testi; KY: Kalp yetersizliği; MI: Miyokart infarktüsü; Kr: Kreatinin; PGA: Patient's Global Assessment score.

farklılıklar; kısmen farklı protokollerin kullanılması, farklı eritropoietin dozları ve farklı anemi dereceleri ile açıklanabilir.

Anemik KY hastalarının büyük çoğunluğunda beraberinde böbrek fonksiyon bozukluğu da eşlik etmektedir. Günümüzde kronik böbrek hastalarında ki anemi tedavisinde eritropoietin kullanılması önerilmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan anemik KY hastalarında kullanımı olabilir mi? Farklı çalışmalarda eritropoietin ile birlikte verilen demir dozu ve verilmiş yolunun farklı olması (oral demir ve IV demir) sonuçları önemli ölçüde etkileyebilir (kalp yetersizliği hastalarında oral demir emiliminin kusurlu olması nedeni ile). KY'ye sıklıkla atriyal fibrilasyon ve hipertansiyon eşlik etmektedir. Bu durumlar embolik olay sıklığında artışa neden olabilir. Büyük çalışmalarda eritropoietin tedavisine başlamak için hemoglobinin seviyesi 11.5 g/dL olarak belirlenmiştir. Bu hemoglobinin seviyesi eritropoietin tedavisi başlamak için uygun hedef olmayabilir. Çalışmalarda kullanılan darbepoetin dozu yüksek olabilir. Tüm bu soruların cevabını bulmak için (optimal hemoglobin müdahale hedefi, hastaların klinik özellikleri, eritropoietin tedavisinden kaçınılması gereken komorbid durumlar gibi) daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Ancak bugün için güncel kılavuzlar, KY'de anemi tedavisinde eritropoietin preparatlarının kullanımını önermemektedir.

10.0 HEMATOLOG BAKIŞ AÇISI İLE DİKKAT GEREKTİREN NOKTALAR

Mustafa Çetiner

10.1 Ferritin ve transferin saturasyonu demir eksikliği tanısında ne kadar güvenilir kriterlerdir?

Demir eksikliği tanısında kullanılan serum ferritin düzeyi ve TSAT en yaygın kullanılan ve en doğru sonucu veren testler olmakla beraber kesin tanısal değerleri sınırlıdır. Serum ferritin, bir akut faz reaktanıdır ve inflamasyon varlığında düzeyleri yükselir. Aynı zamanda ferritin düzeylerinin erkek ve kadınlarda farklılık gösterebildiği bilinmektedir. Benzer durum TSAT için de geçerlidir. TSAT pratik uygulamada iki farklı biçimde hesaplanır. İlkinde TSAT, serum demirinin demir bağlama kapasitesine oranı olarak tanımlanır. (TSAT = (Serum demir/Toplam demir bağlama kapasitesi) × 100). Yaygın kullanılan metot budur. İkinci yöntem de ise TSAT değeri hesaplanırken de-

mirin plazmada taşınmasını sağlayan serum transferin düzeyi kullanılır (Serum demir / Serum transferin x 70.9).^[124] Serum transferin malnütrisyon ve kronik hastalıkların varlığında sentezi azalan bir proteindir. Bu nedenle serum demir düzeyinin sabit kaldığı kronik inflamasyon ve kronik hastalık hallerinde değeri artar. Bu değer aynı zamanda diurnal bir dalgalanma da gösterebilmektedir.^[125]

Bu nedenlerle serum ferritin ve TSAT özellikle kronik hastalıklarda, inflamasyon ve infeksiyon varlığında yanlış sonuç verebilir ve demir eksikliğini maskeleyebilir. Bu risk özellikle anemi olmaksızın gelişen ve günümüzde klinik olarak anlamı her geçen gün artan tek başına demir eksikliği durumlarında daha da yanıltıcı olabilir.

Yapılan çalışmalar, TSAT değerinin %20 altında olmasının demir eksikliği için iyi bir gösterge olduğunu göstermektedir.^[48] Ancak ferritin değeri için kesin bir "cut-off" yoktur. Kimi çalışmalar ferritin değerinin 100 ng/mL hatta 200 µg/L altında olması halinde demir eksikliğini dışlanamayacağını göstermektedir.^[126,127]

Son yıllarda "soluble" transferin reseptör (sTfR) düzey tayini demir eksikliğini tanıyarak erken ve yüksek duyarlılığı nedeniyle kullanılmaya başlanan bir başka testtir.^[128] Transferrin reseptörü demirin hücre içine alınmasını sağlayan bir membran proteindir. Bu içeri alınma işlemi sırasında TfR'lerinin bir kısmı dolaşıma dökülmekte ve sTfR olarak ölçülebilmektedir.^[129] Demir eksikliğinde sTfR düzeyi yükselmekte ve bu yükseklik kronik hastalıklar, infeksiyon ve inflamasyon varlığından etkilenmemektedir. Bu avantajı nedeniyle sTfR, özellikle enfeksiyon ve inflamasyonu olan hastalarda veya kronik hastalık anemisi varlığında daha doğru bir test olabilir (Tablo 17). Ancak değerinin protein malnütrisyonu, atransferrinemia durumlarında yanlış olarak düşük çıkabileceği unutulmamalıdır.^[130] Genel olarak, MCV değeri 75 fL altında olan mikrositik anemilerde sTfR düzey tayininin kronik hastalık anemisi, kronik inflamasyona ikincil anemiler ile demir eksikliği anemisinin ayırımında kullanılması önerilmektedir. Testin yeni bir test olması, standardizasyon zorluğu ve maliyeti henüz yaygın ve standart olarak kullanılmasına izin vermemektedir. İlerleyen yıllarda bu testin de standart uygulamalar içinde olması beklenebilir.^[130]

Demir eksikliği ve demir depolarını en doğru biçimde gösteren yöntem kemik iliği biyopsi materyalinin demir boyamasıdır.

Tablo 17. Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında kullanılabilecek testler

Test	Demir eksikliği anemisi	Kronik hastalık anemisi	Demir eksikliği anemisi + kronik hastalık anemisi
Ferritin	Düşük	Yüksek	Normal / yüksek
TDBK	Yüksek	Düşük	Normal / yüksek
SD	Düşük	Düşük	Düşük
sTfR	Yüksek	Normal	Yüksek

TDBK: Toplam demir bağlama kapasitesi; SD: Serum demir; sTfR: "Soluble" transferin reseptörü.

10.2 Kalp yetersizliğine bağlı demir eksikliği ve aneminin diğer anemilerden ayırıcı tanısı nasıl yapılır?

Kalp yetersizliği olan hastaların genellikle ileri yaş hastalar olduğu göz önüne alınırsa bu hastalarda gözlenen aneminin birçok nedeni olabilir. Bu hastaların kansızlıklarının demir eksikliği anemisi ile ayırıcı tanısında Tablo 17'de gösterilen parametrelerin değerlendirilmesi önemlidir.^[131]

Altmış beş yaş üstü hastalarda düşük hemoglobin düzeyi yaşam süresi üzerine doğrudan etki eden parametrelerden biridir. Yapılan çalışmalar, yaşlı anemik hastalarda hastane yatış süre, sıklık ve mortaliteyi artırdığını göstermektedir.^[132] Bu nedenle yaşlılarda anemi mutlak biçimde irdelenmeli ve tedavi edilmelidir.

Demir eksikliği yanısıra kronik hastalık anemisi, kronik inflamasyonların varlığı, kronik infeksiyonlar, Myelodisplastik sendrom benzeri kemik iliği yetmezlik sendromları, hematolojik kanserler, non-hematolojik kanserlerin kemik iliği tutulumları, ilaç etkileri, B12 ve folik asit gibi diğer yapı taşı eksiklikleri de anemi nedenleri arasında göz önüne alınmalıdır. Standart testlerde anemi etiyolojisi net olarak aydınlatılamayan olgular da hematoloji konsültasyonu önerilir.

10.3 İntravenöz demir tedavisinin güvenliği nedir? Toksik etkileri olabilir mi?

İntravenöz demir tedavileri, yapılarında dekstran

barındıran IV demir preparatların ciddi anafilaksi riski taşıyor olmaları nedeniyle uzun yıllar korkularak uygulanan tedaviler olarak kalmıştır.^[133,134] Bu nedenle günümüzde dekstran içeren moleküller tercih edilmemekte ve onların yerine dekstran içermeyen demir sükroz ve demir karboksimaltoz preparatları kullanılmaktadır.

Bu grup ilaçların tartışılması gereken en önemli yan etkisi alerjik reaksiyon riskidir. Eski bir gelenek olarak IV demir uygulaması öncesi antihistaminik ilaç yapılması genel kabul gören bir yaklaşımdır. Bununla beraber bu yaklaşım aslında önerilmemektedir. Bu amaçla kullanılan difenhidramin ve benzeri ilaçlar, alerjik reaksiyon ve infüzyon reaksiyonu riskini beklenilen aksine hafifçe arttırmakta bunun yanı sıra nazal konjesyon, "wheezing" ve supraventriküler taşikardi gelişim riski yaratmaktadır.^[135] Astım öyküsü veya ilaç alerjisi öyküsü olan hastalar dışında premedikasyon yapılmamalı, bu hastalara ise uygulama öncesi 125 mg metil prednizolon verilmelidir.^[135]

Yukarıda da belirtildiği gibi IV demir tedavisinin en önemli yan etkisi anafilaksi riskidir. Tablo 18'de IV demir preparatlarının aşırı duyarlılık riskleri yer almaktadır.^[136,137]

İntravenöz demir tedavisi uygulamasından sonra aşırı duyarlılık reaksiyonları ile karışan ve Fishbane reaksiyonu olarak bilinen bir reaksiyon da ortaya çıkabilmektedir.^[138] Bu reaksiyon hafif bir göğüs ve sırt ağrısı, artralji ve miyalji ile karakterlidir. Temel

Tablo 18. IV demir preparatlarında yaşamı tehdit eden ilaç reaksiyonu sıklığı

	Bir milyon kişide risk
Yüksek molekül ağırlıklı dekstran	11.3
Düşük molekül ağırlıklı dekstran	3.3
Demir glukonat (Türkiyede yok)	0.9
Demir sükroz	0.6
Demir karboksimaltoz	Demir sükroz ile karşılaştırmalı çalışmalarda risk benzer bulunmuştur ^[137]

özelliği taşikardi ve hipotansiyon görülmemesidir. Oysa gerçek bir aşırı duyarlılık reaksiyonunda hipotansiyon, taşikardi, bronkokonstriksiyon, stridor ve periorbital ödem gözlenebilmektedir. Fishbane reaksiyonunda tıbbi müdahale gerekmez ve tablo dakikalar içinde kendiliğinden düzelir. Hastanın veya hekimin bu süreçte yaşayabileceği anksiyete uygulamanın tamamlanamamasına neden olabileceğinden IV demir tedavisi yapan ekibin Fishbane reaksiyonu konusunda bilgi sahibi olması gerekir.

EMA'nın 2013 yılında IV demir uygulaması konusunda yayınladığı rapor,^[139] uygulama sırasında dikkat edilmesi gereken kuralları net biçimde ortaya koymuştur. Bu kurallar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Allerjik reaksiyon sıklığının arttığı durumlar iyi dökümanite edilmiştir.^[140] Tablo 20'de bu risk grupları gösterilmektedir.

Aslında yapılan klinik çalışmalar, özellikle dekstran içermeyen preparatlarda aşırı duyarlılık riskini çok düşük olarak bildirmektedir. Bu risk diğer her hangi bir ilaçta olduğundan daha fazla değildir. Toplam 688.183 IV demir uygulaması sonrası aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişim riski yüz bin kişide 24–68 olarak bulunmuştur.^[141]

Yüz üç randomize çalışma verilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde oral demir ve plasebo kullanımını ile karşılaştırıldığında IV demir ilaçlarının neden olduğu artmış bir yan etki tespit edilememiştir. Bu hastalarda GIS yan etkiler IV preparatlarda anlamlı

Tablo 19. IV demir uygulaması sırasında uyulması gereken kurallar

EMA ve FDA, IV preparatlar için test dozu önermemektedir, yapmak gereksizdir.
Uygulama sonrasında hastalar en az 30 dakika süresince gözlem altında tutulmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle uygulama sırasında veya uygulamayı izleyen ilk yarım saat içinde ortaya çıkmaktadır.
IV demir kullanımı sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olanlarda IV uygulama kesinlikle yapılmamalıdır
Bilinen alerjisi olan hastalarda (ilaç alerjisi), ciddi atopi, Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit veya sistemik inflamatuvar hastalığı olanlarda dikkatli uygulanmalıdır.
Uygulama deneyimli bir ekip tarafından ve müdahale koşullarının olduğu ortamlarda yapılmalıdır.

Tablo 20. IV demir uygulaması sırasında aşırı duyarlılık riskinin arttığı durumlar

Hızlı uygulama*
Öyküde ilaç reaksiyonu veya aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olanlar
Ciddi astım veya egzeması olanlar
Mastositozis
Ciddi respiratuvar veya kardiyak hastalığı olanlar **
ACE inhibitörü veya beta bloker kullanan hastalar**
Gebelik (ilk trimester)***
Sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar (Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit)
Uygulayıcı sağlık personeli, hekim veya hastanın yoğun anksiyetesinin olması****
<i>*Hızlı uygulama genellikle istenmez. Ancak bu durum karboksimaltoz için geçerli değildir. IV karboksimaltoz uygulamasında süre 20–30 dakikayı aşmamalı ve kullanılan sıvı miktarda en çok 250 mL olmalıdır. Uzun uygulama ve aşırı dilüsyon ilacın stabilitesini bozmakta ve reaksiyon şansını artırmaktadır.</i>
<i>**Bu grup hastalarda Fishbane tipi reaksiyon sonrası hızlı dekompanasyon olabilmekte ve klinik semptomlar sınırlı organ kapasitesi nedeniyle hızlı ve daha dramatik seyredebilmektedir.</i>
<i>***Yeterli klinik kanıt henüz olmadığından ilk trimester uygulamaları yaygın değildir.</i>
<i>****Yoğun anksiyete Fishbane tipi reaksiyonları tetikleyebilir. Oluşabilecek olası bir aşırı duyarlılık reaksiyonunda klinik tabloyu ağırlaştırabilir ve yönetimini zorlaştırabilir.</i>

olarak düşük iken allerjik reaksiyon sıklığı artmış ancak hiç bir ölüm bildirilmemiştir.^[104]

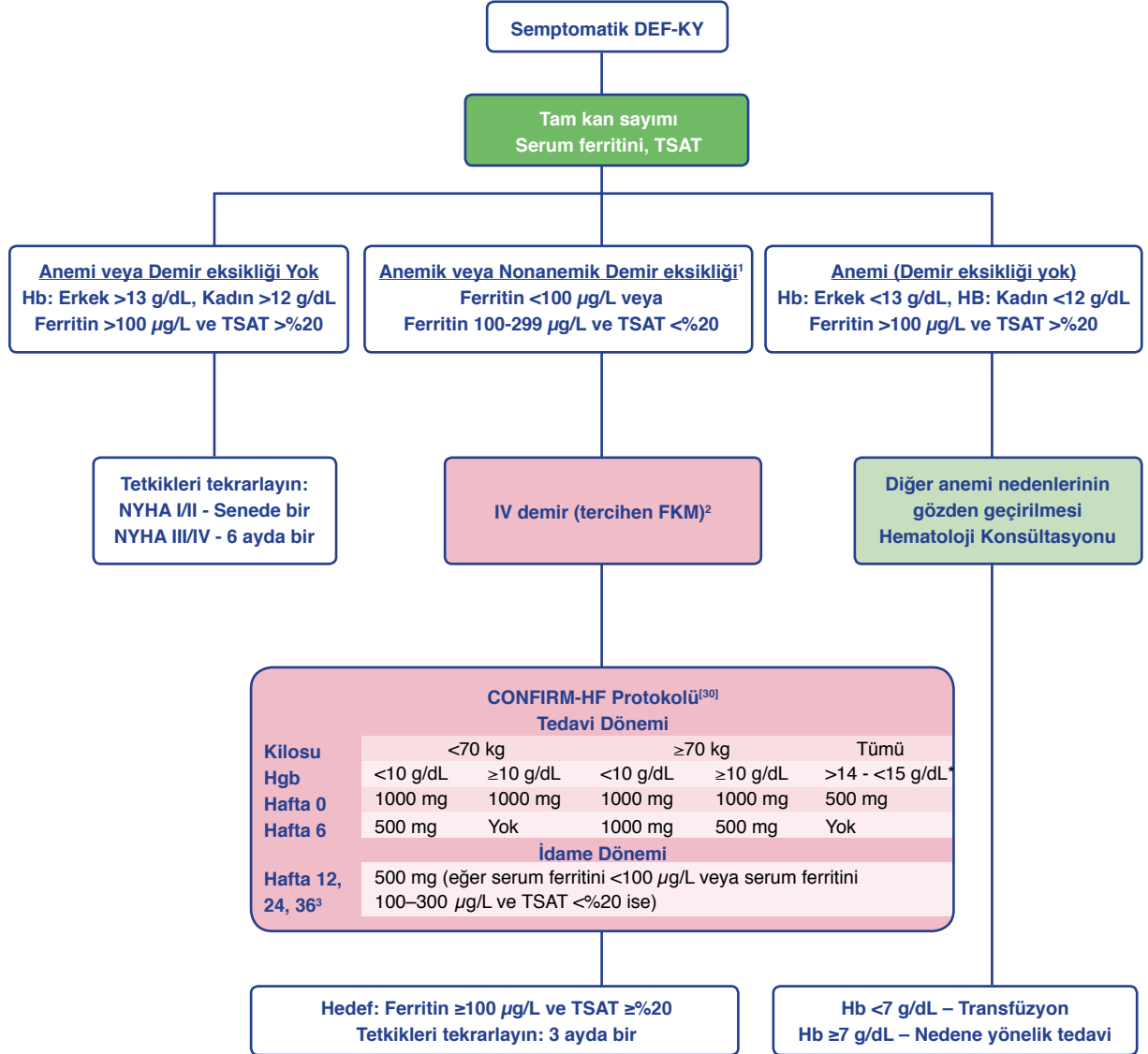
Bakteri ve diğer infeksiyon ajanların büyüme faktörü olarak demire gereksinim duymaları ve herediter hemokromatozis tanılı hastalar ile demir yükü artmış kişilerde infeksiyon sıklığının arttığının bilinmesi,^[142] IV demir yüklemesi ile infeksiyon sıklığı arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Ancak yapılan çalışmalar bu ilişkiyi gösterememiştir.

Oral demir tedavisi alan hastalarda olduğundan çok daha az görülmeyle beraber IV demir tedavisi alan hastalarda da bulantı, kusma ve daire ortaya çıkabilir. Kulak çınlaması, baş ağrısı, kaşıntı, döküntü ve ürtiker gelişimi de görülebilir. Bu semptomların her birinin görülme şansı %6–10 arasında değişmektedir. Sadece bulantı %10–15 sıklıkta görülmekte ve en sık rastlanan yan etki olarak öne çıkmaktadır. Bu yan etkilerin tümü geçicidir.^[143]

Demir yüklenmesi ise çok nadir görülür bir durumdur ve standart tedaviler ile ortaya çıkmaz.

11.0 UZLAŞI ALGORİTMASI

Kronik kalp yetersizliğinde demir eksikliğinin tanı ve tedavisi



FKM: Ferrik karboksimaltoz; Hb: Hemoglobin; TSAT: Transferrin satürasyonu

¹Demir eksikliği tanısı anemiden bağımsızdır. Kalp yetersizliğinde demir eksikliği tanısı yukarıdaki algoritmada verilen kriterlere göre konmalıdır. Bununla birlikte, klasik demir eksikliğinin kesin tanısı için ferritin değerinin <30 µg/L ve transferrin satürasyonunun <%20 olması gerektiğine ilişkin kriterler akılda tutulmalıdır. Ancak, bir akut faz reaktanı olması nedeni ile ferritin düzeyinin 30-100 µg/L olması durumunda demir eksikliği dışlanamamaktadır. Son yıllarda enfeksiyon ve enflamasyondan etkilenmeyen bir belirteç olan transferrin reseptör-1 (TfR-1) düzeyi de, eğer yapılabiliyorsa, demir eksikliğinin tanısında kullanılmaktadır. Ferritin indeksinin (TfR-1/log ferritin) <1 olması durumunda demir eksikliği tanısı konur.

²Tedavi kararı anemiden bağımsızdır. Uygulamada, 500 veya 1000 mg olarak verilecek demir 250 ml %0.9 NaCl ile sulandırılarak >15 dakika infüzyon şeklinde verilmesi önerilir. CONFIRM HF çalışmasında demir uygulaması, sulandırmaksızın >1 dakikalık sürede intravenöz bolus şeklinde verilmişse de, intravenöz bolus uygulamada damar dışına sızma olasılığı nedeniyle karşılaşılabilecek nekroz riski nedeniyle bu uzlaşi algoritmasında demirin sulandırılarak infüzyon şeklinde uygulanması önerilmiştir.

³36. haftadan sonra demir tedavisi devamının yararına ilişkin kanıt yoktur.

*Hb >15 gr/dL durumunda etkinlik ve güvenliği belirsiz olduğundan demir tedavisi önerilmez.

Kaynaklar

- Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818–27.
- Tang WH, Yeo PSD. Epidemiology of anemia in heart failure. *Heart Failure Clin* 2010;6:271–8.
- Wong CCY, Ng ACC, Kritharides L, Sindone AP. Iron deficiency in heart failure: Looking beyond anemia. *Heart, Lung and Circulation* 2016;25:209–16.
- Jankowska E, 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.
- Okonko D, Mandal A, Missouri C, Poole-Wilson P. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1241–51.
- 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). *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
- Klip I, Comin-Colet J, Voors A, 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.
- Anand IS. Pathophysiology of anemia in heart failure. *Heart Failure Clin* 2010;6:279–88.
- Beck de Silva L, Rohde LE, Clausell N. Etiology and management of anemia in patients with heart failure: How much iron was missing? *Congest Heart Fail* 2008;14:25–30.
- Silverberg DS, Wexler D, Palazzuoli A, Laina A, Schwartz D. The anemia of heart failure. *Acta Haematol* 2009;122:109–19.
- Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:569–76.
- Androne AS, Katz SD, Lund L, La Manca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226–9.
- Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghade M, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:625–8.
- O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006;113:986–94.
- Adams KF, Patterson JH, Oren RM, Mehra MR, O'Connor CM, Pina IL, et al. Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure: results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry. *Am Heart J* 2009;157:926–32.
- Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005;112:1121–7.
- Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006;27:1440–6.
- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780–6.
- Blanc B, Finch CA, Hallberg L. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser* 1968;405:1–40.
- Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101:3359–64.
- Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med* 2005;165:2237–44.
- Maggioni AP, Opasich C, Anand I, Barlera S, Carbonieri E, Gonzini L, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail* 2005;11:91–8.
- Murphy CL, Fitzimmons RJ, Jardine AJ. Routine assessment of iron status in all patients with heart failure may identify those at risk of developing anemia. *Eur J Heart Fail Suppl* 2007;6(Suppl):103.
- Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tso-lakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485–9.
- Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2232–7.
- Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:501–11.
- Merck Research Laboratories, Merck & Co Inc. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* 16th ed. Merck & Co Inc., Rahway 1992. pp. 1144.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–23.
- 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.

30. 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.
31. von Haehling S, van Veldhuisen DJ, Roughton M, Babalis D, de Boer RA, Coats AJS, et al. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:656–63.
32. Brucks S, Little WC, Chao T, Rideman RL, Upadhyaya B, Wesley-Farrington D, et al. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome. *Am J Cardiol* 2004;93:1055–7.
33. Tehrani F, Phan A, Morrissey R, Chien C, Rafique A, Schwarz ER. The prognostic value of anemia in patients with diastolic heart failure. *Tex Heart Inst J* 2009;36:220–5.
34. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Anemia and heart failure: a community study. *Am J Med* 2008;121:726–32.
35. Caughey MC, Avery CL, Ni H, Solomon SD, Matsushita K, Wruck LM, et al. Outcomes of patients with anemia and acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction (from the ARIC study community surveillance). *Am J Cardiol* 2014;114:1850–4.
36. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768–77.
37. Kasner M, Aleksandrov AS, Westermann D, Lassner D, Gross M, von Haehling S, et al. Functional iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2013;168:4652–7.
38. Núñez J, Domínguez E, Ramón JM, Núñez E, Sanchis J, Santas E, et al. Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2016;207:365–7.
39. Abramov D, Cohen RS, Katz SD, Mancini D, Maurer MS. Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 2008;102:1069–72.
40. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokota T, Takeshita A, Yokoshiki H, et al. Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009;73:1901–8.
41. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008;101:223–30.
42. Galvao M, Kalman J, DeMarco T, Fonarow GC, Galvin C, Ghali JK, et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) *J Card Fail* 2006;12:100–7.
43. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725–36.
44. Eren M, Zoghi M, Tuncer M, Çavuşoğlu Y, Demirbağ R, Şahin M, et al. Turkish registry for diagnosis and treatment of acute heart failure: TAKTIK study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016;44:637–46.
45. Rovellini A, Graziadei G, Folli C, Brambilla AM, Cosentini R, Canetta C, et al. Causes and correlates of anemia in 200 patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Eur J Intern Med* 2012;23:733–7.
46. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleśkowska-Florek W, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:2468–76.
47. Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust* 2010;193:525–32.
48. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(Suppl. 1):4–8.
49. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, Kerebel S, Baguet JP, Hannon O, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:984–91.
50. Núñez J, Comín-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;18:798–802.
51. Emami A, von Haehling S. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:880.
52. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003;114:112–9.
53. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1933–9.
54. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail* 2011;13:61–7.
55. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem

- DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955–62.
56. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1657–65.
57. 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;4:599–606.
58. 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.
59. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149–54.
60. Ni Z, Morcos S, Vaziri ND. Up-regulation of renal and vascular nitric oxide synthase in iron-deficiency anemia. *Kidney Int* 1997;52:195–201.
61. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294–9.
62. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymlinski R, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:753–62.
63. 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.
64. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008;117:526–35.
65. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:147–239.
66. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, Lasocki S, Zambrowski JJ, Mebazaa A, et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart* 2014;100:1414–20.
67. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine--short version. *Eur Heart J* 2015;36:1958–66.
68. Yeo TJ, Yeo PS, Ching-Chiew Wong R, Ong HY, Leong KT, 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;16:1125–32.
69. 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;34:816–29.
70. Weber CS, Beck-da-Silva L, Goldraich LA, Biolo A, Clausell N. Anemia in heart failure: association of hepcidin levels to iron deficiency in stable outpatients. *Acta Haematol* 2013;129:55–61.
71. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014;307:397–409.
72. Silverberg DS, Iaina A, Schwartz D, Wexler D. Intravenous iron in heart failure: beyond targeting anemia. *Curr Heart Fail Rep* 2011;8:14–21.
73. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail* 2015;17:248–62.
74. Brunner-La Rocca HP, Crijns HJ. Iron i.v. in heart failure: ready for implementation. *Eur Heart J* 2015;36:645–7.
75. Niehaus ED, Malhotra R, Cocca-Spofford D, Semigran M, Lewis GD. Repletion of Iron Stores With the Use of Oral Iron Supplementation in Patients With Systolic Heart Failure. *J Card Fail* 2015;21:694–7.
76. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Assessment of the oxidative stress induced by intravenous ferumoxytol, ferric carboxymaltose, iron sucrose and iron dextran in a nonclinical model. *Arzneimittelforschung* 2011;61:399–410.
77. Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3631–40.
78. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;4:279–335.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006;113:2454–61.
 83. 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 anemia. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1084–91.
 84. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, 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;51:103–12.
 85. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol* 2013;168:3439–42.
 86. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton P, Giordano C, Haas J. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:734–42.
 87. Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001;131:676–88.
 88. 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;87:1267–76.
 89. Comín-Colet J, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C, Enjuanes-Grau C, Gutzwiller FS, Anker SD, et al. A Cost-effectiveness Analysis of Ferric Carboxymaltose in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:846–51.
 90. Lim EA, Sohn HS, Lee H, Choi SE. Cost-utility of ferric carboxymaltose (Ferinject®) for iron-deficiency anemia patients with chronic heart failure in South Korea. *Cost Eff Resour Alloc* 2014;12:19.
 91. Clevenger B, Gurusamy K, Klein AA, Murphy GJ, Anker SD, Richards T. Systematic review and meta-analysis of iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease: updated and abridged Cochrane review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:774–85.
 92. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, Willenheimer R, Dickstein K, Lüscher T, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail* 2015;17:329–39.
 93. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron. *Heart Lung Circ* 2015;24:686–95.
 94. Gaber R, Kotb NA, Ghazy M, Nagy HM, Salama M, Elhendy A. Tissue Doppler and strain rate imaging detect improvement of myocardial function in iron deficient patients with congestive heart failure after iron replacement therapy. *Echocardiography* 2012;29:13–8.
 95. Núñez J, Monmeneu JV, Mollar A, Núñez E, Bodí V, Miñana G, et al. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: a pilot study. *ESC Heart Fail* 2016;3:293–8.
 96. Kapoor M, Schleinitz MD, Gemignani A, Wu WC. Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2013;13:35–44.
 97. van der Wal HH, Comin-Colet J, Klip IT, Enjuanes C, Grote Beverborg N, Voors AA, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure. *Heart* 2015;101:302–10.
 98. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD006612.
 99. Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr* 1970;100:301–3.
 100. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Colet J. Rationale and Design of the CONFIRM-HF Study: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Effects of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Functional Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *ESC Heart Fail* 2014;1:52–8.
 101. Hawwa N, Tang WH. What Should We Target in Heart Failure: Hemoglobin or Iron? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:811–2.
 102. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Intravenous iron therapy in patients with heart failure. A double-edged sword. *Int J Cardiol* 2013;168:4863.
 103. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs* 2015;75:101–27.
 104. 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.
 105. Hayward C, Patel H, Allen C, Vazir A. Improving the management of iron deficiency in ambulatory heart failure patients. *BMJ Qual Improv Rep* 2016;5.
 106. Ngo K, Kotecha D, Walters JA, Manzano L, Palazzuoli A, van Veldhuisen DJ, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in chronic heart failure patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD007613.
 107. Zhang H, Zhang P, Zhang Y, Yan J, Dong P, Wang Y, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on heart failure patients with anemia: a meta-analysis. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2016;12:247–53.

108. Kang J, Park J, Lee JM, Park JJ, Choi DJ. The effects of erythropoiesis stimulating therapy for anemia in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2016;218:12–22.
109. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–32.
110. Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia in heart failure: pathophysiology, pathogenesis, treatment, and incognitae. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:848–60.
111. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, De Gori C, Del Castillo G, Giordano N, et al. The role of erythropoietin stimulating agents in anemic patients with heart failure: solved and unresolved questions. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:641–50.
112. Volpe M, Mastromarino V. Anaemia and heart failure: is there still a role for erythropoiesis-stimulating agents? *Turk Kardiyol Dern Arş* 2017.
113. Ganz T. Hepcidin: a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783–8.
114. 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* 2012;34:827–34.
115. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Giannotti G, Calabro A, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J* 2006;152:1096.
116. Van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, Lok DJ, Wasserman SM, Baker N, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J* 2007;28:2208–16.
117. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:746–57.
118. Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in Cardio-Renal Syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Failure Reviews* 2011;16:603–7.
119. Belonje AM, Voors AA, van der Meer P, van Gilst WH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Endogenous erythropoietin and outcome in heart failure. *Circulation* 2010;121:245–51.
120. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737–44.
121. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1775–80.
122. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, Calabrò A, Campagna MS, Gallotta M, et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007;154:645.
123. van der Meer P, Groenveld HF, Januzzi JL, Van Veldhuisen DJ. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2009;95:1309–14.
124. Kasvosve I, Delanghe J. Total ironbinding capacity and transferrin concentration in the assessment of iron status. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1014–8.
125. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1 Suppl 1):182–238.
126. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2654–7.
127. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, Bassi A, Faccini GB, Bedogna V, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1416–23.
128. Baillie FJ, Morrison AE, Fergus I. Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency. *Clin Lab Haematol* 2003;25:353–7.
129. Kohgo Y, Torimoto Y, Karo J. Transferrin receptor in tissue and serum: Updated clinical significance of soluble transferrin receptor. *Int J Hematol* 2002;76:213–8.
130. Transferrin Receptor. ARUP Lab Tests. ARUP Laboratories: National Reference Laboratories. Available at <http://www.aruplab.com>. Accessed: 9/15/12.
131. Weiner MA, Cairo MS. Anemia secondary to iron deficiency. *pediatric hematology/oncology secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002. pp. 23–5.
132. Migone De Amicis M, Poggiali E, Motta I, Minonzio F, Fabio G, Hu C, et al. Anemia in elderly hospitalized patients: prevalence and clinical impact. *Intern Emerg Med* 2015;10:581–6.
133. Rodgers GM, Auerbach M, Cella D. High-molecular weight-iron dextran: a wolf in sheep's clothing? *J Am Soc Nephrol* 2008;19:833.
134. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:338.
135. Auerbach M, Chaudhry M, Goldman H, Ballard H. Value of methylprednisolone in prevention of the arthralgia-myalgia syndrome associated with the total dose infusion of iron-dextran: a double blind randomized trial. *J Lab Clin Med* 1998;131:257.
136. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:378–82.
137. Report of a CME Accredited Meeting, 1st European Iron Academy, Barcelona, Spain, 2014.
138. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intrave-

- nousiron for anaemia. *Lancet* 2007;369:1502.
139. European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. European Medicines Agency 2013. EMA/579491/2013:1–3.
140. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014;99:1671–6.
141. 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;314:2062–8.
142. Marx JJ. Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15:411.
143. Hussain I, Bhoyroo J, Butcher A, Koch TA, He A, Bregman DB. Direct comparison of the safety and efficacy of ferric-carboxymaltose versus iron dextran in patients with iron deficiency anemia. *Anemia* 2013;2013:169107.