JERNMANGEL – FORTSATT VIKTIG KOMORBIDITET OG BEHANDLINGSFOKUS VED HJERTESVIKT

Rune Mo, Hjerte- og thoraxklinikken, St. Olavs hospital

Godt dokumentert medikamentell og instrumentell behandling av hjertesvikt reduserer symptomer, sykelighet og dødelighet. Likevel kan pasientene, på tross av anbefalt behandling, fortsatt ha redusert livskvalitet, funksjonsnivå og prognose. Europeiske og amerikanske retningslinjer oppfordrer derfor til utredning og behandling av komorbiditet ved hjertesvikt (1-3). Jernmangel står frem som en viktig komorbiditet, forekommer hyppig ved hjertesvikt og er *per se* assosiert med redusert funksjonsnivå, økt antall sykehusinnleggelser og økt kardiovaskulær og total mortalitet (4, 5). I tillegg viser studier gunstige, kliniske effekter av intravenøs jerntilførsel ved jernmangel og hjertesvikt med redusert eller mildt redusert ejeksjonsfraksjon (EF). Gjennomgående dokumenteres bedret livskvalitet og funksjonsnivå. Studiene viser også redusert behov for sykehusinnleggelser, mens effekten på kardiovaskulær og total mortalitet er usikker. Intravenøs jerntilførsel fremstår som trygg behandling. Peroralt jerntilskudd har ikke sikker dokumentasjon, ei heller substitusjon av jernmangel ved hjertesvikt med bevart EF. Hvilken definisjon av jernmangel som best identifiserer pasienter som vil ha nytte av intravenøs jerntilførsel, er under diskusjon.

Jernmangel er vanlig og har klinisk betydning ved hjertesvikt

Jernmangel, med eller uten anemi, foreligger hos opptil 50 % av pasienter med kronisk hjertesvikt, og forekomsten øker med økende New York Heart Association (NYHA)-klasse (6). Selv hos pasienter med mild til moderat hjertesvikt, forekommer jernmangel hos mer enn 30 % (7). Forekomsten omfatter både absolutt jernmangel med lave jernlagre og funksjonell jernmangel med lave nivåer av tilgjengelig jern (8). Dårlig ernæringsstatus med lavt peroralt jerntilbud, redusert intestinalt opptak samt jerntap ved bruk av blodplatehemmere eller antikoagulasjon kan føre til utarming av jernlagrene og absolutt jernmangel. Også protonpumpehemmere og kalsiumblokkere kan redusere jernopptaket (9, 10). Hjertesvikt er samtidig forbundet med kronisk inflammasjon som kan binde jern og gi funksjonell jernmangel. Jern har en sentral rolle i oksygentransport og i oksidativ metabolisme (11). Jernmangel vil derfor ha konsekvenser for funksjonsnivået generelt samt for myokard og skjelettmuskulatur spesielt. Uavhengig av anemi er jernmangel relatert til symptomer, redusert funksjonsnivå og mortalitet (6).

Hvilke markører skal definere jernmangel?

Jernstatus er ofte ukjent hos pasienter med hjertesvikt (12). Gjeldende europeiske retningslinjer anbefaler derfor rutinemessig jerndiagnostikk (2). Tradisjonelt defineres jernmangel som ferritin < 100 ug/l (absolutt jernmangel) eller ferritin 100- 299 ug/ml med samtidig transferrinmetning (TSAT) < 20 % (funksjonell jernmangel). En høy grenseverdi for ferritin ved absolutt jernmangel tar høyde for kronisk inflammasjon ved hjertesvikt. Det anmerkes her at så vel natrium-glukose-kotransportør 2 (SGLT2)-hemmere som neprilysin-inhibitorer reduserer ferritin og mobiliserer jern fra kroppens lagre. Dermed kan ferritin være en usikker markør for jernstatus ved slik behandling (13, 14). Mens omkring 50 % av hjertesviktpasientene tilfredsstiller ferritin-baserte kriterier for jernmangel, har bare 20–25 % lave jernlagre i myokard (15). Dermed kan det

komme til overestimering av reell jernmangel (16). Flere studier antyder videre at ferritin ikke har sikker prognostisk verdi ved hjertesvikt, mens lav TSAT < 20 % er forbundet med dårlig prognose (17, 18).

Det er gjort metaanalyser som antyder at pasienter med TSAT < 20 % profitterer på intravenøs jerntilførsel, mens det ikke påvises sikker effekt ved TSAT > 20 % (19). I enkeltstudier demonstrerte IRONMAN (20) og AFFIRM-AHF (21) kliniske effekter av jern intravenøst ved inklusjon av pasienter med gjennomsnittlig TSAT rundt 15 %. HEART-FID (22) som inkluderte pasienter med TSAT 23–24 %, viste på den annen side ikke sikre effekter på primært endepunkt. I tillegg fant verken HEART-FID eller IRONMAN effekt av jerninfusjon ved isolert lav ferritin. IRONMAN viste en beskjeden risikoreduksjon på 4 % ved ferritin < 100 ug/l og TSAT > 20 %, i motsetning til en betydelig risikoreduksjon på 20 % hos pasienter med TSAT < 20 %. Det kan dermed argumenteres for at isolert lav ferritin < 100 µg/l ikke skal gi indikasjon for jern intravenøst, dette i kontrast til gjeldende retningslinjer.

I FAIR-HF2 ble det foretatt en prespesifisert analyse i hht. TSAT-nivå (23). Hendelsesraten i subgruppen med lav TSAT < 20 % var høyere enn i den øvrige studiepopulasjonen, men relativ effekt av intravenøs jerntilførsel var lik hos pasienter med TSAT < eller > 20 %. Heller ikke en bredt anlagt metaanalyse fant statistisk signifikant interaksjon mellom TSAT-nivå og effekten av jern intravenøst på primært endepunkt (24). Som angitt hadde pasienter med TSAT < 20 % likevel dårligere prognose. Dermed vil samme relative risikoreduksjon omsettes i en større absolutt gevinst, noe som selvfølgelig er av klinisk betydning.

Etter at gjeldende retningslinjer ble publisert, antyder altså flere studier størst absolutt og/eller relativ gevinst av intravenøs jerntilførsel hvis jernmangel defineres ved TSAT < 20 %. Dette støttes av en studie fra det svenske hjertesviktregisteret som nettopp er publisert (25). Her ble prognose ved jernmangel i hht. forskjellige definisjoner sammenlignet, og TSAT < 20 % var sterkest assosiert med så vel mortalitet som kardiovaskulære og ikke-kardiovaskulære sykehusinnleggelser.

Bedre definisjon og diagnostikk av jernmangel vil i større grad kunne bidra til å identifisere pasienter som vil ha nytte av jernsubstitusjon. Over tid har flere markører på jernmangel vært diskutert, men foreløpig er eksempelvis hepcidin og løselig transferrinreseptor (sTfR) ikke etablerte markører for klinisk praksis.

Jerntilførsel er fortrinnsvis studert ved intravenøs administrasjon og hos pasienter med redusert eller mildt redusert EF

To tidlige randomiserte studier på intravenøs jerntilførsel viste positive resultater på livskvalitet og funksjonsparametre (26, 27). FAIR-HF (26) inkluderte 459 pasienter med hjertesvikt i NYHA-klasse 2-3 og EF < 40–45 %. Absolutt og funksjonell jernmangel ble definert tradisjonelt. Pasientene ble randomisert til placebo eller intravenøs tilførsel av 200 mg jernkarboksymaltose 1 gang per uke inntil jernlagrene var normale og deretter 200 mg intravenøst hver 4. uke. Etter 24 uker rapporterte pasientene i behandlingsgruppen bedret livskvalitet, høyere NYHA-klasse og signifikant økt distanse ved 6-minutters gangtest (39 vs. 9 m, p < 0.001). Resultatene var uavhengige av NYHA-klasse, EF og hemoglobin-nivå. Det var ikke forskjell mellom gruppene i mortalitet eller uheldige hendelser, og det kom ikke til alvorlige allergiske reaksjoner.

I CONFIRM-HF studien (27) ble 304 pasienter med kronisk hjertesvikt i NYHA-klasse 2-3, EF < 45 % samt jernmangel i hht. vanlige kriterier randomisert til jernkarboksymaltose intravenøst eller placebo (0,9 % NaCl). Mens FAIR-HF substituerte jern ved repeterte infusjoner, ble det i CONFIRM-HF gitt bolus-infusjoner på 500–1000 mg i første behandlingsuke med eventuelt tillegg etter 6 uker. Jernmangelen ble korrigert med 500–2000 mg jernkarboksymaltose (gjennomsnitt 1500 mg), og for de fleste pasientene kunne dette oppnås ved 1-2 infusjoner. Det primære endepunktet var 6-minutters gangdistanse etter 24 uker. Behandlingsgruppen økte gangdistansen med 18 m, mens det kom til en reduksjon på 16 m i placebogruppen. Forskjellen mellom

gruppene var statistisk signifikant og vedvarte i oppfølgingstiden på 52 uker. I tillegg kom behandlingsgruppen bedre ut i fatigueskår, selvrapportert helse og NYHA-klasse. Jerntilførsel ga også redusert hyppighet av sykehusinnleggelser for hjertesvikt. Det ble ikke observert gruppeforskjeller med tanke på mortalitet eller uønskede hendelser.

Mens FAIR-HF og CONFIRM-HF demonstrerte økt funksjonsnivå ved 6-minutters gangtest, viste EFFECT-HF (n = 172) at intravenøs behandling med jernkarboksymaltose også ga statistisk signifikant effekt på maksimalt O2-opptak hos pasienter med hjertesvikt og jernmangel (28).

Videre profitterer pasienter som innlegges akutt for hjertesvikt og har jernmangel, på intravenøs jernsubstitusjon før utskrivelse. AFFIRM-AHF (21) inkluderte 1132 pasienter med EF < 50 % og med jernmangel definert som for de forutnevnte. Pasientene ble randomisert til jernkarboksymaltose eller placebo intravenøst. Primær analyse antydet en gunstig, men ikke statistisk signifikant effekt på et endepunkt kombinert av innleggelser for hjertesvikt og kardiovaskulær død (relativ risiko (RR) 0,79; 95 % konfidensintervall (KI) 0,62–1,01; p= 0,059). På grunn av koronavirus-pandemien ble det foretatt en sensitivitetsanalyse for å estimere effekter i materialet før første covid-19-pasient ble registrert. I kontrast til de primære resultatene viste sensitivitetsanalysen en 25 % relativ risikoreduksjon for det samme endepunktet som var signifikant (RR 0,75; 95 % KI 0,59–0,96; p= 0,024). Resultatet ble drevet av en signifikant reduksjon i sykehusinnleggelser på 26 % (p =0,013), mens det ikke ble påvist sikker effekt på kardiovaskulær død alene. Parallelt med dette kom det også til en signifikant effekt på tid til første sykehusinnleggelse eller kardiovaskulær død (p = 0,05).

Den første store studien med jernderisomaltose var IRONMAN (20). Her ble 1137 pasienter med hjertesvikt, EF < 45 % samt jernmangel definert som TSAT < 20 % eller serum ferritin < 100 ug/l fulgt i gjennomsnitt 2,7 år. Fortrinnsvis inkluderte studien polikliniske pasienter, men 14 % av deltakerne ble inkludert ved sykehusinnleggelse for hjertesvikt, og 18 % hadde hatt en innleggelse for hjertesvikt i de forutgående seks måneder. Primært, kompositt endepunkt omfattet første og gjentatte sykehusinnleggelser for hjertesvikt samt kardiovaskulær død. Behandling med jernderisomaltose ga en relativ risiko for endepunktet på 0,82 (95% KI 0,66–1,02; p=0,070). Som for AFFIRM-AHF ble det også i IRONMAN gjort en covid sensitivitetsanalyse som konkluderte med statistisk signifikant effekt av behandling på det primære endepunktet (RR 0,76, 95% KI 0,58–1,00; p= 0,047). Videre var aktiv behandling assosiert med bedret livskvalitet. Den største effekten av behandling ble, som angitt ovenfor, sett hos pasienter med TSAT < 20 %. IRONMAN bidrar også til dokumentasjon av sikkerhet ved jernsubstitusjon over lang tid.

HEART-FID ble publisert i 2023 (22). Arbeidet omfattet 3014 pasienter med hjertesvikt. Pasientene hadde vært innlagt med hjertesvikt i de siste 12 måneder før inklusjon eller hadde høye verdier av NT-proBNP. Jernmangel ble definert tradisjonelt, og rundt 40 % av pasientene hadde TSAT < 20 %. Pasienten ble randomisert til jernkarboksymaltose eller placebo. Primært endepunkt var et hierarkisk kompositt av totalmortalitet, hjertesviktinnleggelser i løpet av 12 måneder samt 6-minutters gangdistanse etter 6 måneders oppfølging. Gitt et predefinert signifikansnivå med p <0,01 ble det primære endepunktet ikke nådd (p = 0,019). Heller ikke kardiovaskulær død og innleggelser for hjertesvikt som sekundære endepunkter, var signifikant forskjellig i behandlings- og placebogruppen. Det anmerkes her at et konvensjonelt 95 % konfidensintervall ville ha gitt signifikante resultater.

Et nylig publisert tilskudd til kunnskapsbasen er FAIR-HF2 fra 2025 (23). Studien inkluderte 1105 pasienter med kronisk hjertesvikt, EF < 45 % og jernmangel i henhold til tradisjonell definisjon. Jernkarboksymaltose i bolusdoser opptil 2000 mg med eventuelt supplement på 500 mg hver 4. måned ga en ikke-signifikant reduksjon av risiko for første innleggelse for hjertesvikt eller kardiovaskulær død. Resultatene var konsistente for hele materialet samt for pasienter med TSAT < 20 %.

De omtalte studiene har inkludert pasienter med redusert eller mildt redusert EF. Dokumentasjon på effekt av intravenøs

jernbehandling ved jernmangel og hjertesvikt med bevart EF er i stor grad fraværende. FAIR-HFpEF (29) viste bedret 6-minutters gangdistanse ved infusjon av jernkarboksymaltose, men studien ble stoppet på grunn av lav inklusjonstakt. På samme måte foreligger det ikke grunnlag for å anbefale peroral jernsubstitusjon for å korrigere jernmangel ved hjertesvikt. IRONOUT-studien viste at jerntabletter ikke endret målte jernparametre, og det kom da heller ikke til effekter på arbeidskapasitet, NT-proBNP eller livskvalitet (30).

Metaanalysert intravenøs korreksjon av jernmangel hos hjertesviktpasienter

Graham og medarbeidere samlet i 2023 data fra 10 studier der totalt 3373 pasienter med kronisk eller akutt hjertesvikt, EF < 45 % og jernmangel fikk intravenøs jernsubstitusjon (31). Behandlingen ga signifikant effekt på endepunktet som kombinerte totalt antall sykehusinnleggelser og kardiovaskulær død (RR 0,75, 95 % KI 0,61–0,93; P < 0,01). På samme måte var intravenøs jerntilførsel assosiert med signifikant risikoreduksjon for tid til første sykehusinnleggelse for hjertesvikt eller kardiovaskulær død (odds ratio (OR) 0,72; 95 % KI 0,53–0,99; p= 0,04). Effekten på kardiovaskulær eller total mortalitet alene var derimot ikke signifikant.

Samme år ble en ny metaanalyse presentert basert på individuelle data fra tre studier på jernkarboksymaltose hos pasienter med hjertesvikt med redusert EF og jernmangel (AFFIRM-AHF, CONFIRM-HF og HEART-FID) (32). Totalt 4501 pasienter ble inkludert. Effekten av jernkarboksymaltose intravenøst ble analysert i forhold til to koprimære endepunkter. Et kompositt av totalt antall og repeterte kardiovaskulære sykehusinnleggelser samt kardiovaskulær død ble signifikant redusert med 14 % (RR 0,86; 95 % KI 0,75–0,98; P = 0,029). Det andre kompositte endepunktet besto av totalt antall sykehusinnleggelser og kardiovaskulær død i løpet av 52 uker og ble ikke-signifikant redusert med 13 % (RR 0,87; 95 % KI 0,75–1,01; P = 0,076). Heller ikke i dette arbeidet var effekten på mortalitet alene signifikant.

Med bestående usikkerhet om effekten på harde endepunkter ble det i 2025 gjennomført nok en metaanalyse av studier på intravenøs substitusjon av jernmangel ved hjertesvikt (24). Arbeidet benyttet seg av statistiske metoder som i henhold til forfatterne muliggjorde mer robuste analyser enn i tidligere studier. Den aktuelle analysen baserte seg i stor grad på individbaserte data. Sammen med resultater fra FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF, IRONMAN og HEART-FID ble også funn fra FAIR-HF2 inkludert. Arbeidet omfattet 7175 pasienter som ble behandlet med jernkarboksymaltose eller jernderisomaltose. I henhold til de respektive inklusjonskriterier hadde pasientene hjertesvikt med EF < 50 %. Jernmangel ble definert som angitt ovenfor.

Metaanalysen viste en 28 % redusert relativ risiko for gjentatte sykehusinnleggelser for hjertesvikt og kardiovaskulær mortalitet etter 12 måneder (RR 0,72; 95 % KI 0,55–0,89) samt en 19 % relativ risikoreduksjon for det samme kombinerte endepunktet etter samlet oppfølgingsperiode (RR 0,81; 95 % KI 0,63–0,.97). Som sekundære endepunkter ble sykehusinnleggelser og mortalitet analysert separat. Antall sykehusinnleggelser ble signifikant redusert etter så vel 12 måneder (RR 0,72; 95 % KI 0,55–0,89) som etter endelig oppfølging (RR 0,81; 95 % KI 0,63–0,97). Metaanalysen viste også en trend mot lavere hendelsesrate for kardiovaskulær og total mortalitet i behandlingsgruppen, men konfidensintervallene inneholdt 1 og var dermed ikke signifikante. Etter 12 måneder og total oppfølgingstid var kardiovaskulær mortalitet redusert med henholdsvis 20 % (hasardratio (HR) 0,80; 95 % KI 0,61–1,03) og 13 % (HR 0,87; 95 % KI 0,73–1,04). For totalmortalitet var hendelsesraten redusert med henholdsvis 18 % (HR 0,82; 95 % KI 0,65–1,03) og 8 % (HR 0,92; 95 % KI 0,80–1,07).

Av interesse var behandlingseffekten størst i det første året etter randomisering, i perioden når mengden substituert jern også var størst. I tillegg viste metaanalysen en påtakelig bedre effekt av jernsubstitusjon hos menn enn kvinner. Statistisk analyse viste en signifikant interaksjon med kjønn, og effekten av jernsubstitusjon var ikke påvisbar hos kvinner (RR 0,98; 95 % KI

0,75–1,26). Dette kan være et tilfeldig funn eller basere seg på forskjeller i pasientkarakteristika. Det er ikke observert konsistente kjønnsforskjeller i tidligere studier. Effekt av intravenøs jernsubstitusjon hos kvinner med hjertesvikt og jernmangel bør likevel undersøkes i kommende studier.
I andre subgruppeanalyser var behandlingseffekten ikke avhengig av alder, årsak til hjertesvikt, NYHA-klasse, nyrefunksjon, hemoglobin, ferritin eller TSAT.

Er intravenøs jernsubstitusjon farlig?

Mens tidligere organiske jernformuleringer var forbundet med risiko for anafylaktiske reaksjoner, forekommer hypersensitivitet til jernkarboksymaltose og jernderisomaltose svært sjeldent. Hypersensitivitet i form av flushing, myalgier og trykk i brystet opptrer gjerne i de første 10 minuttene av infusjonen og kan være forbigående. Slike symptomer går gjerne spontant tilbake når infusjonen stoppes og vil som regel ikke residivere ved gjenopptatt infusjon. På den annen side vil det kreves umiddelbare tiltak ved typiske anafylaktiske reaksjoner med symptomer fra hud, gastrointestinaltractus, respirasjon og/eller sirkulasjon. Det er ikke holdepunkter for å anta forskjeller mellom jernkarboksymaltose og jernderisomaltose med tanke på risiko for anafylaksi.

Ettersom jern er vesentlig for bakterievekst, har en vurdert muligheten for at intravenøs jerntilførsel utløser infeksjoner. Flere av de omtalte studiene har imidlertid sett på dette uten å finne økt hyppighet av infeksjoner hos pasienter som får jern intravenøst (20, 21). I den sist omtalte metaanalysen (24) var det heller ingen forskjell i forekomst av infeksjoner i behandlings- og placebogruppen.

Videre er hypofosfatemi en kjent bivirkning ved jerninfusjon, spesielt ved bruk av jernkarboksymaltose. Hypofosfatemi er assosiert med lave verdier for D-vitamin, hypokalsemi og sekundær hyperparatyreoidisme. Generelt og spesielt hos pasienter med risiko for osteoporose eller osteomalasi kan dette over tid gi fare for demineralisering av bein. Pasientene kan utvikle symptomer i form av fatigue, myalgi eller bensmerter. Samtidig er den kliniske relevans av hypofosfatemi ved jerninfusjon omdiskutert. Med utgangspunkt i resultater fra HEART-FID (22) kan hypofosfatemi synes å være et forbigående fenomen. Det er også gjort en samleanalyse basert på 45 studier med jernkarboksymaltose som viser at reduksjonen i serum-fosfat som regel er forbigående og normaliseres i løpet av 4–12 uker (33). Hos pasienter med hjertesykdom i denne studien ble hypofosfatemi påvist relativt sjeldent. Forekomsten av hypofosfatemi etter jerninfusjon var fortrinnsvis til stede hos gastroenterologiske pasienter og etter repeterte infusjoner. Ved behov for flere infusjoner kan måling av serum-fosfat derfor være aktuelt.

I de omtalte kliniske studiene ble intravenøs jernbehandling godt tolerert. Gjennomgående ble det ikke påvist betydningsfulle forskjeller i uønskede hendelser når aktiv behandling ble sammenlignet med placebo. Behandlingssikkerhet over lang tid er som angitt demonstrert i IRONMAN (20). Heller ikke den sist omtalte metaanalysen fant økt forekomst av alvorlige uønskede hendelser. Fra dette arbeidet kan også en positiv mortalitetstrend tilsi at intravenøs jernbehandling hos pasienter med hjertesvikt generelt vurderes som sikker behandling.

Hva sier gjeldende retningslinjer?

European Society of Cardiology anbefaler i sine retningslinjer fra 2021 (2) at alle pasienter med hjertesvikt screenes for jernmangel i form av serum ferritin og TSAT (anbefalingsklasse I, evidensnivå C). Jernmangel defineres som serum-ferritin < 100 µg/l eller en kombinasjon av serum-ferritin 100–299 µg/l og TSAT < 20 %. Aktuelle for intravenøs korreksjon av jernmangel er symptomatiske hjertesviktpasienter med EF < 45 %. Behandling bør vurderes for å redusere symptomer, øke funksjonsnivå og livskvalitet (anbefalingsklasse IIa, evidensnivå A) og kan vurderes for å redusere risiko for sykehusinnleggelse (anbefalingsklasse IIb, evidensnivå B). Retningslinjene fra 2021 ga sine behandlingsanbefalinger spesifikt for jernkarboksymaltose.

I lys av nye studier ble anbefalingene endret i en oppdatering av retningslinjene

fra 2023 (1). Nå ble det gitt en sterkere anbefaling om jern intravenøst hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt med redusert og mildt redusert EF samt tradisjonelt definert jernmangel for å redusere symptomer og bedre livskvalitet (anbefalingsklasse I, evidensnivå A). Her ble det ikke lagt føringer for valg av jernformulering. I samme pasientgruppe bør behandling med jernkarboksymaltose eller jernderisomaltose vurderes for å redusere risiko for hjertesviktinnleggelser (anbefalingsklasse IIa, evidensnivå A). Gjeldende amerikanske retningslinjer fra 2022 (3) angir parallelt at pasienter med hjertesvikt med redusert EF og jernmangel med eller uten anemi bør vurderes for jernsubstitusjon for å forbedre funksjonsnivå og livskvalitet (anbefalingsklasse IIa, evidensnivå B-R).

Så – hvor står vi?

- Jernmangel forekommer hyppig hos pasienter med hjertesvikt, bør påvises og vurderes for intravenøs korreksjon.
- Ved jernmangel hos pasienter med hjertesvikt med redusert eller mildt redusert EF gir intravenøs jernsubstitusjon bedring i symptomer, økt arbeidskapasitet, bedret livskvalitet og redusert risiko for sykehusinnleggelse.
- I samme pasientgruppe viser studier og metaanalyser gjennomgående en ikke-signifikant reduksjon av mortalitet av intravenøs jerninfusjon.
- ICONIC-HF er i gang og kan gi svar på om intravenøs jerntilførsel (jernderisomaltose) reduserer så vel sykehusinnleggelser som mortalitet hos pasienter med jernmangel og hjertesvikt med EF < 45 %. I studien defineres jernmangel utelukkende ved TSAT < 20 %.
- I gjeldende retningslinjer likestilles jernkarboksymaltose og jernderisomaltose.
- Peroral jernsubstitusjon har ikke dokumentert effekt ved hjertesvikt.
- Intravenøs korreksjon av jernmangel ved hjertesvikt med bevart EF er ikke dokumentert.
- Jernmangel defineres i retningslinjene som ferritin < 100 µg/l eller ferritin 100–299 ug/l + TSAT < 20 %. Definisjonen er omdiskutert, og samlet kunnskap kan tilsi at TSAT < 20 % i dag best identifiserer pasienter som kan ha nytte av jerninfusjon.
- Intravenøs jernbehandling tolereres godt og gir sjelden alvorlige bivirkninger.

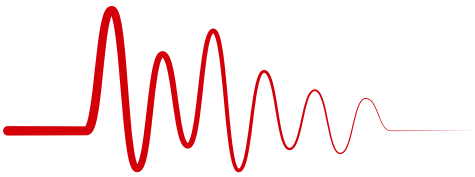
Fra et klinisk ståsted vil det oppsummerende igjen legges vekt på at komorbiditet ved hjertesvikt bidrar til symptombyrde, redusert funksjonsnivå, lav livskvalitet samt sykehusinnleggelser, morbiditet og mortalitet. Jernmangel har en rolle i denne sammenheng, og kan og bør identifiseres. Bedret diagnostikk og en bedret definisjon av jernmangel vil kunne gi bedret behandlingspresisjon, der riktig behandling gis til riktig pasient. Selv om effekten på mortalitet ikke er konsistente i studier og metaanalyser, reduserer intravenøs korreksjon av jernmangel symptomer, bedrer livskvalitet og funksjonsnivå samt senker risiko for sykehusinnleggelser. Dette er viktige effekter for hjertesviktpasienten!

De første 20 referansene er listet nedenfor, og de resterende kan fås ved henvendelse til forfatteren (red. anm.).

Referanser

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2023. Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2023; 44: 3627–3639.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. EurHeart J 2021; 42: 3599-3726.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation 2022; 145: e895-e1032.
4. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. Circulation 2018;138: 80- 98.
5. Iorio A, Senni M, Barbati G et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac comorbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. Eur J Heart Fail 2018; 20:1257-1266.
6. Klip IT, Comin-Colet J, Voors A et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an interna-

tional pooled analysis. Am Heart J 2013; 165: 575-582.
7. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart J 2010: 31: 1872-1880.
8. McDonagh T & Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? Eur J Heart Failure 2015: 17: 248-262.
9. Layrisse M, Garcia-Casal MN, Solano L et al. Iron bioavailability in humans from breakfasts enriched with iron bis-glycine chelate, phytates and polyphenols. J Nutr. 2000; 130: 2195–9.
10. Ludwiczek S, Theurl I, Muckenthaler MU et al. Ca2+ channel blockers reverse iron overload by a new mechanism via divalent metal transporter-1. Nat Med 2007; 13: 448–54.
11. Cohen-Solal A., Leclerque C, Deray G et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure Heart 2014;100:1414-1420.
12. Silverberg et al. The missed opportunities to diagnose and treat iron deficiency in patients hospitalized with heart failure. Int J Cardiol 2013: 168: 2164-66.
13. Packer M. How can sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors stimulate erythrocytosis in patients who are iron-deficient? Implications for understanding iron homeostasis in heart failure. Eur J Heart Fail 2022; 24: 2287–96.
14. Docherty KF, Welsh P, Verma S et al. Iron deficiency in heart failure and effect of dapagliflozin: findings from DAPA-HF. Circulation 2022; 146: 980–94.
15. Zhang H, Jamieson KL, Grenier J et al. Myocardial iron deficiency and mitochondrial dysfunction in advanced heart failure in humans. JAHA 2022; 11: e22853.
16. Correction to: Imbalance of iron availability and demand in patients with acute and chronic heart failure. J Am Heart Assoc 2024; 13: e9685.
17. Kurz K, Lanser L, Seifert M et al. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure. ESC Heart Fail. 2020; 7: 1880–90.
18. Papadopoulou C, Reinhold J, Gruner-Hegge N et al. Prognostic value of three iron deficiency definitions in patients with advanced heart failure. Eur J Heart Fail. 2023; 25: 2067–74.
19. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. Eur J Heart Fail 2023; 25: 528–37.
20. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open label, blinded-endpoint trial. Lancet 2022; 400: 2199–2209.



«Noen ganger er det de minste tingene som tar opp den største plassen i hjertet ditt.»

– Alan Alexander Milne