

***PRISE EN CHARGE DE
L'ANÉMIE FERRIPRIVE
EN MALADIE
CARDIOVASCULAIRE***

SSVQ

Le 17 avril 2024

Eileen O'Meara, MD
Cardiologue
Institut de Cardiologie de Montréal
Professeur de Clinique
Université de Montréal



**INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL**

AFFILIÉE
Université 
de Montréal

Conflits d'intérêts potentiels

- **Recherche*:**

Chaire de recherche de l'ICM en insuffisance cardiaque Carolyn & Richard J. Renaud

Canadian Heart Function Alliance (CHFA), IRSC (membre SC)
Essais cliniques: BalanceD-HF (NLI, AZ), DAPA-ACT (SC, groupe TIMI group et AZ), GARDEN-HF (SC, groupe TIMI et Pfizer), HEART-FID (SC, American Regent), CARDINAL-HF (SC, Cardurion), HERMES (NLI, Novo Nordisk)

- Consultation: Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, GSK, Novartis, Novo Nordisk
- Conférences: Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Nordisk, Pfizer

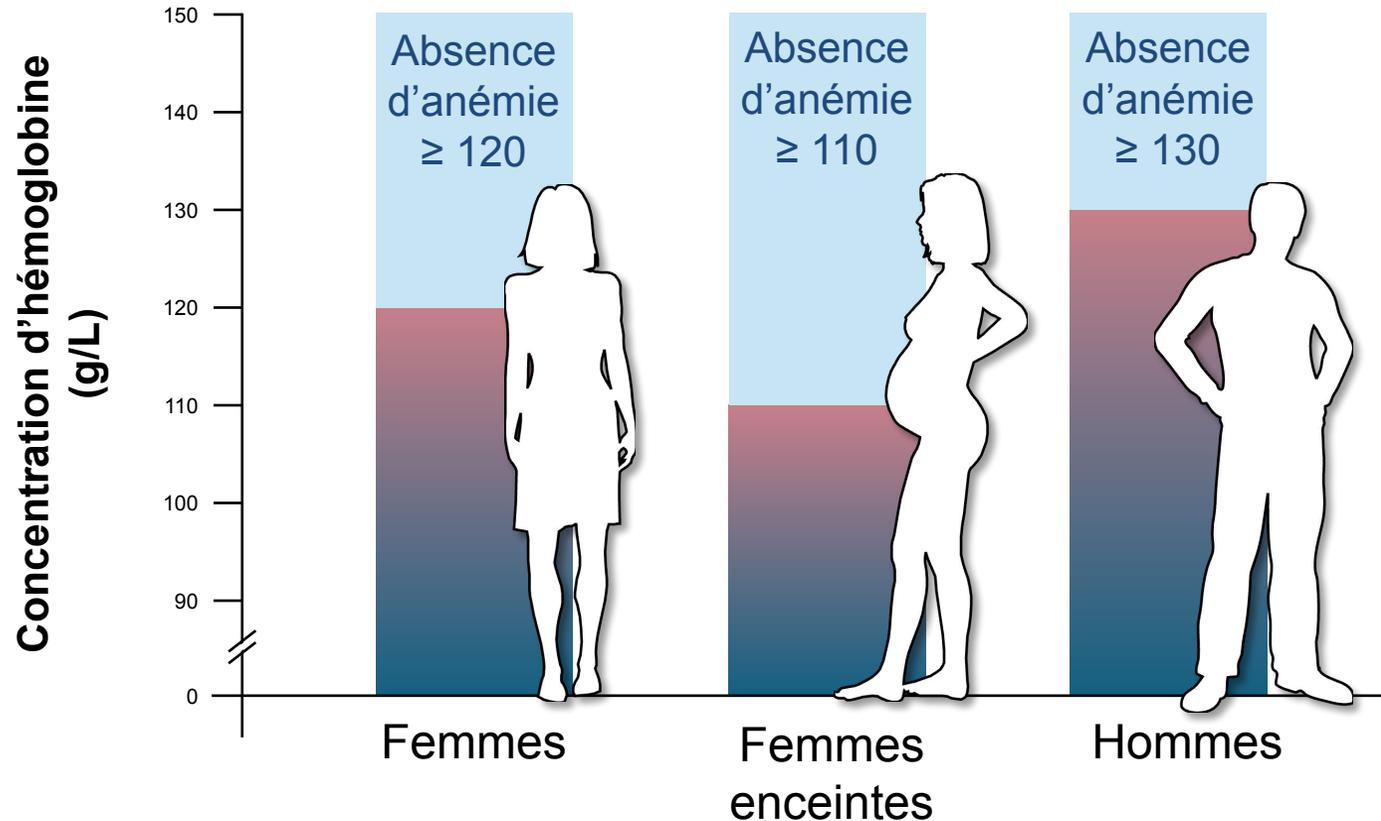
*Note: Le soutien de recherche via la Chaire de recherche ou lié aux essais cliniques est dirigé

vers des fonds dédiés à la recherche, via le Centre de Recherche de l'ICM

Objectifs de la présentation

- Maîtriser les définitions de l'anémie ferriprive les plus utilisées dans la maladie cardiovasculaire.
- Identifier les liens entre les conditions cardiovasculaires et le pronostic lié à l'anémie ferriprive et la carence en fer.
- Comprendre les données et leurs conséquences par le biais d'essais cliniques récents sur l'anémie ferriprive dans l'insuffisance cardiaque.
- Reconnaître en résumé les lignes directrices sur l'anémie ferriprive dans l'insuffisance cardiaque.

Seuils définissant l'anémie (OMS)



Le mot « anémie » vient du grec *anaimia* et signifie « manque de sang », mais le diagnostic clinique est fondé non pas sur le volume de sang dans le corps, mais sur la quantité d'hémoglobine dans le sang

Anémie dans l'IC

- La prévalence de l'anémie dans l'IC (définie comme une hémoglobine <130 g/L chez les hommes et <120 g/L chez les femmes) est d'environ 30% chez les patients dits stables et d'environ 50% chez les patients hospitalisés
- Comparé à moins de 10% dans la population générale (bien que la prévalence augmente avec l'âge, dépassant 20% chez les sujets ≥85 ans)
- Comparés aux patients non-anémiques atteints d'IC, les patients anémiques sont plus âgés, plus susceptibles
 - d'être de sexe féminin
 - de présenter du diabète,
 - une maladie rénale chronique,
 - une IC sévère avec un pire état fonctionnel, une capacité d'exercice plus faible, une moins bonne qualité de vie,
 - un œdème plus important,
 - une pression artérielle plus basse,
 - un plus grand besoin de diurétiques,
 - et une activation neuro-hormonale et cytokinique pro-inflammatoire plus élevée.

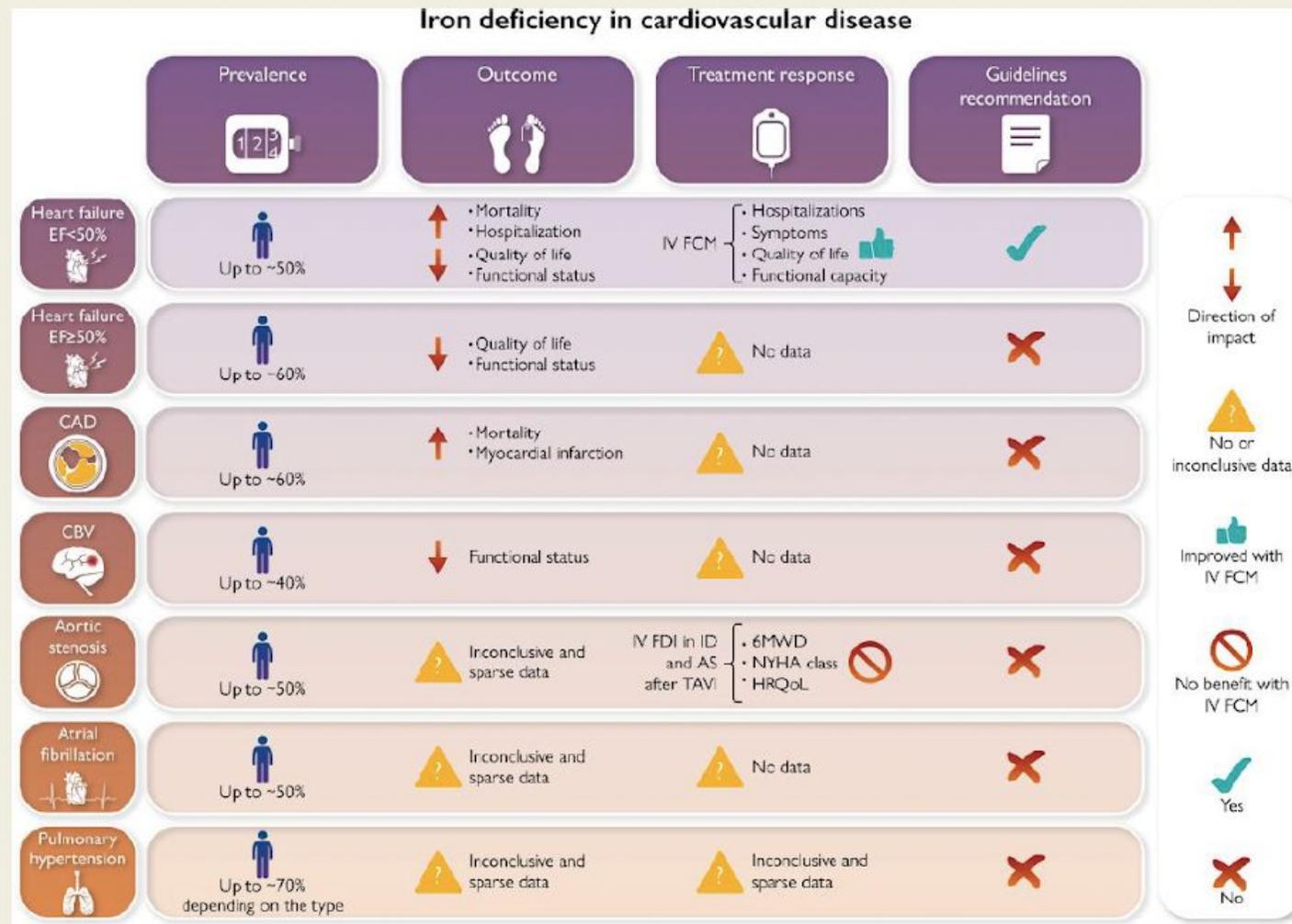
Carence en fer (iron deficiency, ID) dans l'IC

- Environ la moitié des patients atteints d'IC présentent une ID, avec des estimations spécifiques de prévalence pour l'ID dans l'IC chronique variant entre 47 et 68% selon la définition utilisée pour l'ID.
- Une prévalence légèrement plus élevée a été généralement observée dans l'ICFEP par rapport à l'IC avec une fraction d'éjection (FE) légèrement réduite, par rapport à l'IC avec une FE réduite importante (ICFER).
- Dans certaines cohortes, la prévalence de l'ID était similaire indépendamment de l'anémie, tandis que dans d'autres, elle était plus élevée chez les patients anémiques.

Anémie ferriprive et carence en fer (ID angl.)

- FER: nécessaire dans tous les systèmes organiques pour divers processus métaboliques: l'érythropoïèse, la fonction mitochondriale, le transport d'oxygène, le métabolisme musculaire cardiaque et squelettique, les systèmes immunitaire et nerveux, la réponse inflammatoire, le métabolisme des lipides, etc
- La définition de carence en fer utilisée généralement dans le domaine de l'IC provient des grands essais randomisés contrôlés, comprenant:
 - Concentration sérique de ferritine <100 ng/mL,
 - ou une concentration de ferritine de 100 à 299 ng/mL avec une saturation de la transferrine (TSAT) <20%
- Ces seuils ont été empruntés au domaine de la néphrologie où ils ont été suggérés comme ayant une bonne performance en termes de sensibilité et de spécificité pour le diagnostic de l'ID, mais aussi comme cibles pour la thérapie au fer.

Graphical Abstract



Iron deficiency in cardiovascular disease. CAD, coronary artery disease; CBV, cerebrovascular disease; 6MWD, 6 min walking distance; HRQoL, health-related quality of life; NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; RV, right ventricular; FDI, ferric derisomaltose.

Anémie et Insuffisance cardiaque: Étiologies

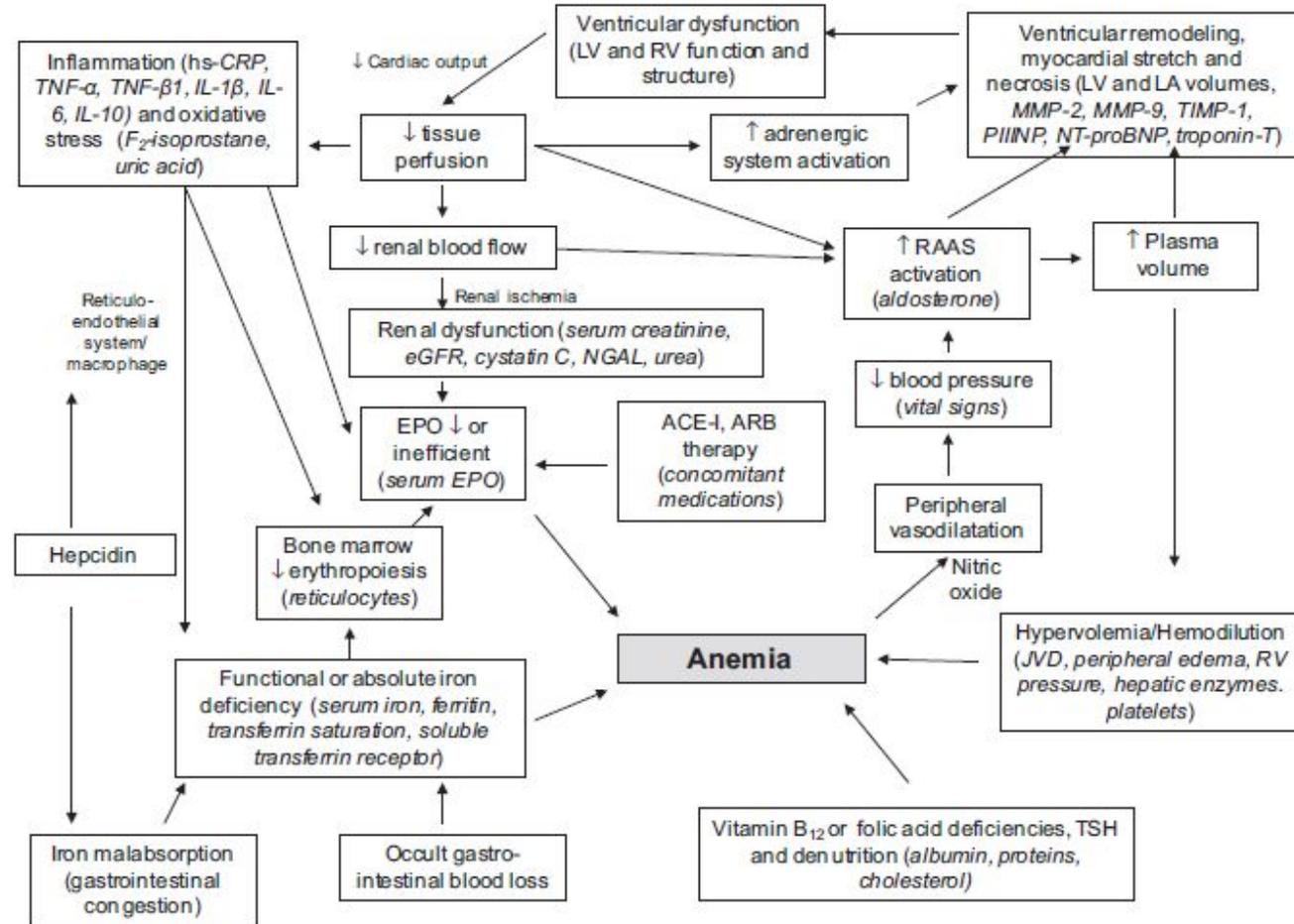
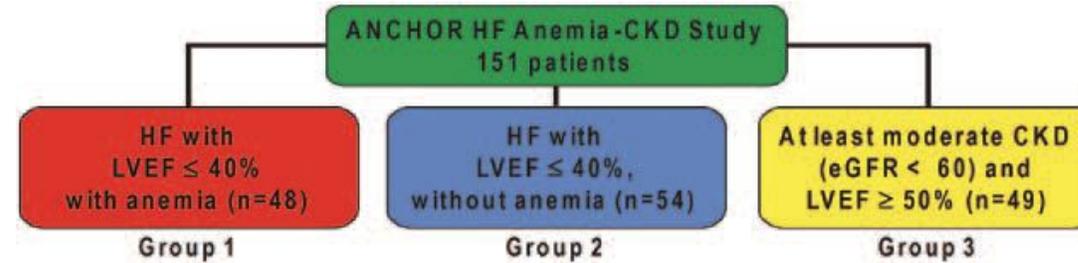


Figure 2. Rationale for the choice of selected biomarkers illustrated through the pathophysiology of anemia in HF. ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; eGFR, estimating glomerular filtration rate; EPO, erythropoietin; hs-CRP, high-sensitivity-C-reactive protein; IL, interleukin; JVD, jugular vein distension; LV, left ventricle; MMP, matrix metalloproteinase; NT-proBNP, N-terminal probrain natriuretic peptide; PIIINP, procollagen type III N-terminal peptide; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; RV, right ventricle; TIMP, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase; TNF, tumor necrosis factor; and TSH, thyroid stimulating hormone.

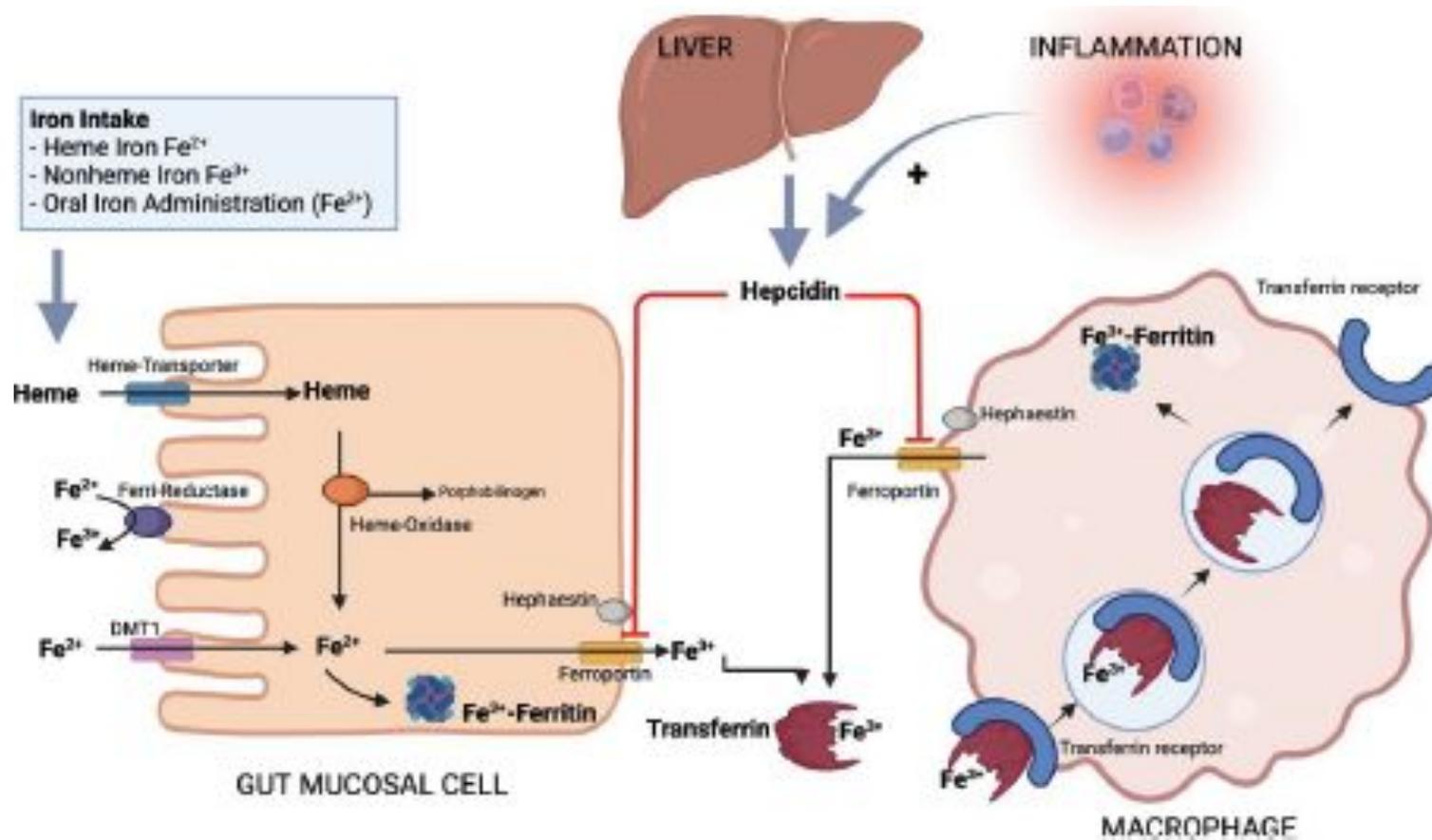
ANCHOR



- ❖ Several processes other than those related to CKD are involved in the anemia–HF relationship.
- ❖ These are linked to the pathophysiological mechanisms pertaining to left ventricular systolic dysfunction and remodeling, systemic inflammation and volume overload.
- ❖ Levels of interleukin-6 and interleukin-10, specific markers of cardiac remodeling (procollagen type III N-terminal peptide, MMP-2, TIMP-1, left atrial volume), myocardial stretch (NT-proBNP [N-terminal probrain natriuretic peptide]), and myocyte death (troponin T) are related to anemia in HFrEF.
- ❖ Anemia is strongly associated not only with markers of more advanced and active heart disease but also with the level of renal dysfunction in HFrEF.
- ❖ **CONCLUSIONS: Remodelage myocardique, inflammation et hypervolémie** sont les marques distinctives de l'anémie dans l'insuffisance cardiaque

sTfR et Hépécidine: Plus sensibles pour détecter une carence en fer?

- L'hépécidine, synthétisée par le foie, est un régulateur clé de l'homéostasie du fer.
- Se lie à la ferroportine et induit son internalisation, bloquant ainsi l'exportation du fer des cellules intestinales et le recyclage du fer dans les macrophages du système réticulo-endothélial.
- Les niveaux circulants d'hépécidine sont régulés par les réserves de fer
- sTfR provient des cellules qui métabolisent le fer; reflète la demande en fer des tissus. Lorsque la livraison de fer aux tissus est insuffisante pour les besoins métaboliques, l'expression du sTfR augmente pour faciliter l'entrée intracellulaire du fer.
- La combinaison de la ferritine et du sTfR pourrait éventuellement être une méthode plus précise pour évaluer le déficit en fer de manière non invasive, en utilisant l'indice de la transferrine-ferritine (rapport entre le taux sérique de récepteur de la transferrine et le logarithme du taux de ferritine).



L'inflammation entraîne une libération accrue d'hépcidine par le foie, ce qui régule à la baisse la ferroportine et donc le transport de l'apport alimentaire de l'intérieur des cellules de la muqueuse de l'intestin grêle vers le flux sanguin, ainsi que la libération du fer recyclé des macrophages dans la rate et le foie, ce qui peut potentiellement conduire à une carence en fer.

sTfR et Heparidin: Plus sensibles pour détecter une carence en fer?

La carence en fer observée dans les maladies cardiovasculaires peut être due aux niveaux accrus d'hepcidine liés à un état inflammatoire chronique, ce qui entraîne une diminution de l'absorption du fer et de sa mobilisation du système réticulo-endothélial, c'est-à-dire une carence en fer fonctionnelle.

Dans les cas graves d'IC, en plus du rôle de l'inflammation, une cause contributive de la carence en fer pourrait être la réduction de l'absorption du fer dans l'intestin en raison d'un œdème généralisé lié à l'IC.

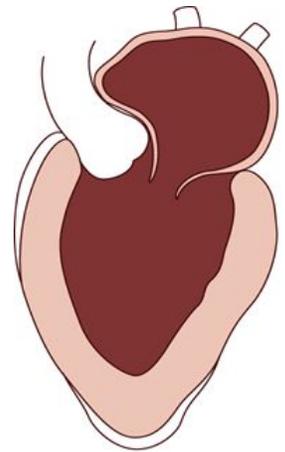
sTfR et Heparin: Plus sensibles pour détecter une carence en fer?

Chez les patients atteints d'IC, les concentrations sériques du récepteur de la transferrine (sTfR), qui médiatise l'endocytose des complexes de transferrine-fer dans les cellules, surpassent les concentrations sériques de ferritine ou la TSAT pour prédire la carence en fer dans la moelle osseuse.

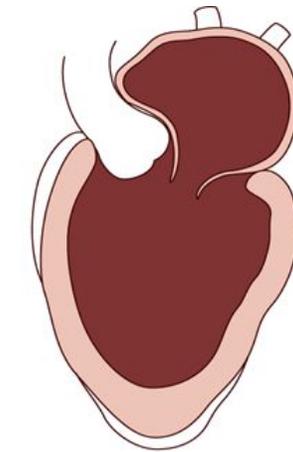
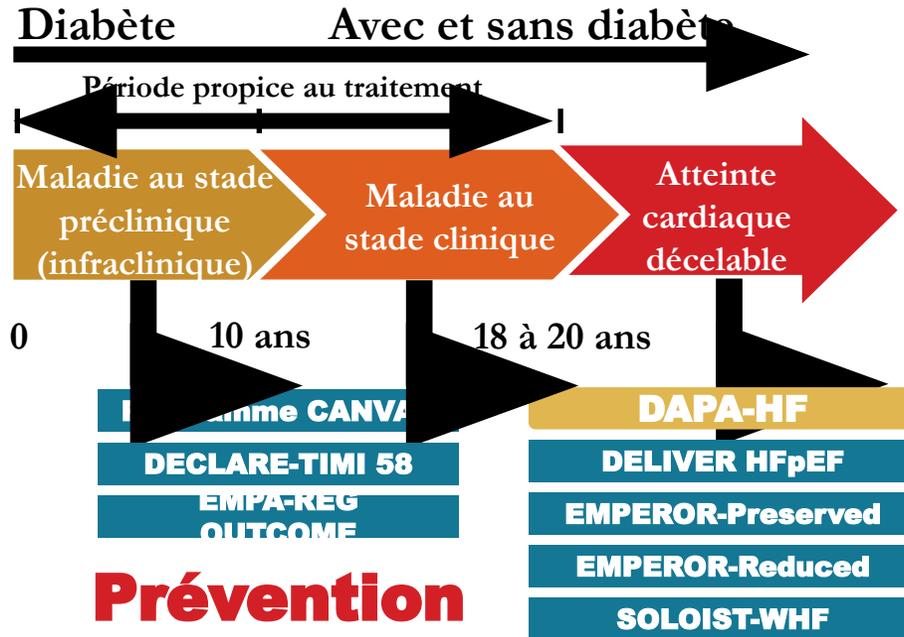
De plus, une TSAT $\leq 19,8\%$ et un fer sérique $\leq 13 \mu\text{mol/L}$ avaient une sensibilité de 94% et une spécificité de 84 et 88%, respectivement, pour prédire l'ID dans la moelle osseuse, tandis que la définition courante de l'ID n'avait que 82 et 72%, respectivement.

*Sierpinski R, et al. Eur J Heart Fail 2021;23:919–932.
Beverborg NG, et al. Circ Heart Fail
2018;11:e004519.*

Les iSGLT2 dans la prise en charge de l'IC



Fonction
ventriculaire
normale



Traitement
Insuffisance
cardiaque
terminale

IC : insuffisance cardiaque; iSGLT2 : inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2.
Bhatt DL *et al.* *Cell Metab.* 2019;30:847-849.



Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF

Kieran F. Docherty¹, MBChB, PhD*; Paul Welsh², PhD*; Subodh Verma³, MD, PhD; Rudolf A. De Boer⁴, MD, PhD; Eileen O'Meara, MD; Olof Bengtsson⁵, PhD; Lars Køber⁶, MD, DMSc; Mikhail N. Kosiborod⁷, MD; Ann Hammarstedt, PhD; Anna Maria Langkilde, MD, PhD; Daniel Lindholm⁸, MD, PhD; Dustin J. Little, MD; Mikaela Sjöstrand⁹, MD, PhD; Felipe A. Martinez¹⁰, MD; Piotr Ponikowski¹¹, MD, PhD; Marc S. Sabatine¹², MD, MPH; David A. Morrow¹³, MD, MPH; Morten Schou¹⁴, MD, PhD; Scott D. Solomon¹⁵, MD; Naveed Sattar¹⁶, FMedSci; Pardeep S. Jhund¹⁷, MBChB, MSc, PhD; John J.V. McMurray¹⁸, MD; on behalf of the DAPA-HF Investigators and Committees

MÉTHODES : La carence en fer a été définie comme un niveau de ferritine <100 ng/mL ou une TSAT <20% et un niveau de ferritine de 100 à 299 ng/mL. Des biomarqueurs supplémentaires du métabolisme du fer, notamment le récepteur soluble de la transferrine, l'érythropoïétine et l'hepcidine, ont été mesurés au début de l'étude et 12 mois après la randomisation. **Le critère principal était un critère composite comprenant l'aggravation de l'IC (hospitalisation ou visite urgente nécessitant une thérapie intraveineuse) ou le décès d'origine cardiovasculaire.**

RÉSULTATS : Parmi les 4744 patients randomisés dans DAPA-HF, 3009 avaient des mesures de ferritine et de saturation de la transferrine disponibles au début de l'étude, et 1314 de ces participants (43,7%) étaient déficients en fer. Le taux de critère principal était plus élevé chez les patients avec une carence en fer (16,6 pour 100 années-personnes) comparé à ceux sans carence (10,4 pour 100 années-personnes ; P<0,0001).



Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF

Kieran F. Docherty¹, MChB, PhD*; Paul Welsh², PhD*; Subodh Verma³, MD, PhD; Rudolf A. De Boer⁴, MD, PhD; Eileen O'Meara, MD; Olof Bengtsson⁵, PhD; Lars Køber⁶, MD, DMSc; Mikhail N. Kosiborod⁷, MD; Ann Hammarstedt, PhD; Anna Maria Langkilde, MD, PhD; Daniel Lindholm⁸, MD, PhD; Dustin J. Little, MD; Mikaela Sjöstrand⁹, MD, PhD; Felipe A. Martinez¹⁰, MD; Piotr Ponikowski¹¹, MD, PhD; Marc S. Sabatine¹², MD, MPH; David A. Morrow¹³, MD, MPH; Morten Schou¹⁴, MD, PhD; Scott D. Solomon¹⁵, MD; Naveed Sattar¹⁶, FMedSci; Pardeep S. Jhund¹⁷, MChB, MSc, PhD; John J.V. McMurray¹⁸, MD; on behalf of the DAPA-HF Investigators and Committees

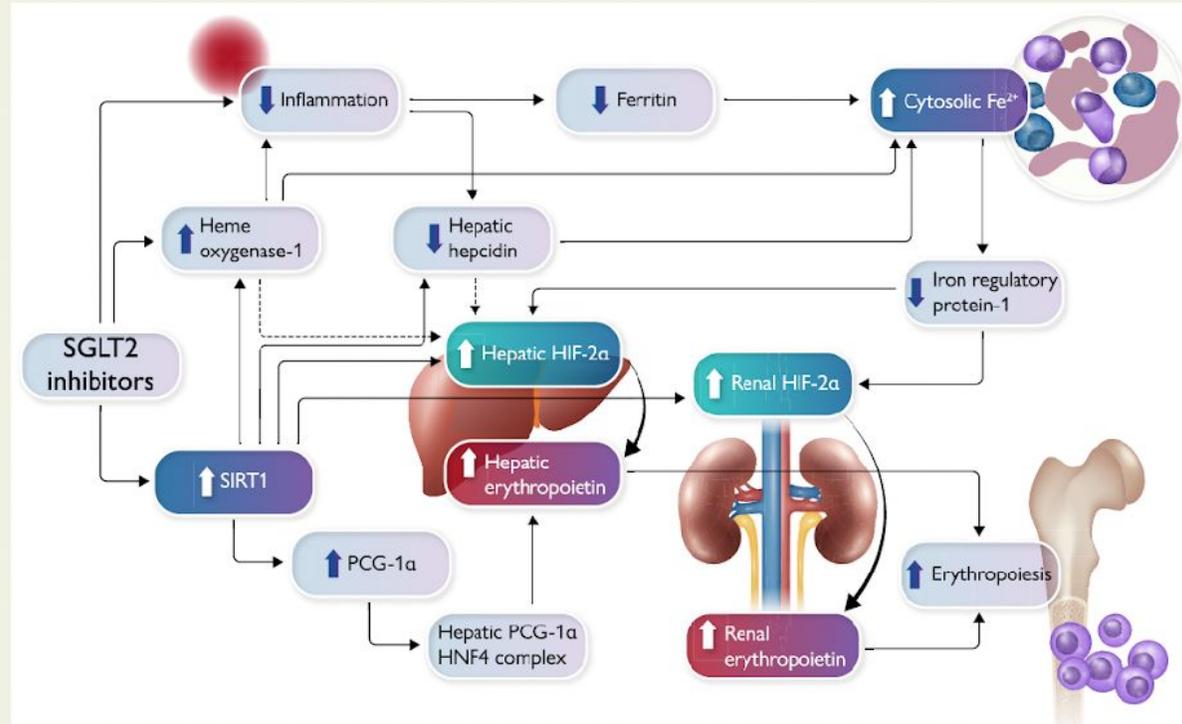
L'effet de la dapagliflozine sur le critère principal était similaire chez les patients déficients en fer comparé à ceux sans carence en fer (rapport de risque, 0,74 [IC à 95%, 0,58–0,92] versus 0,81 [IC à 95%, 0,63–1,03] ; P-interaction=0,59). Des résultats similaires ont été observés pour le décès d'origine cardiovasculaire, l'hospitalisation pour IC et la mortalité toutes causes confondues.

La saturation de la transferrine, la ferritine et l'hépcidine ont diminué et la capacité totale de fixation du fer et le récepteur soluble de la transferrine ont augmenté avec la dapagliflozine par rapport au placebo.

CONCLUSIONS : La carence en fer était fréquente dans DAPA-HF et associée à un moins bon pronostic en termes d'hospitalisation pour IC ou mortalité CV. La dapagliflozine semblait augmenter l'utilisation du fer mais améliorait les résultats cliniques, indépendamment du statut en fer au début de l'étude.

iSGLT2 et érythropoïèse

Graphical Abstract



Proposed mechanisms by which SGLT2-induced non-hypoxia-related cellular signaling might trigger erythropoietin synthesis by the kidney or liver. SGLT2 inhibitors activate nutrient deprivation cellular signaling, thus muting cellular stress and proinflammatory pathways. Up-regulation of sirtuin-1 (SIRT1) and heme oxygenase-1 may underlie these effects. The resulting reduction in inflammation-sensitive expression of hepcidin and ferritin increases the availability of bioactive ferrous iron, which can stimulate expression of hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α) in the liver and kidney. Hypoxia-inducible factor-2 α expression can be directly enhanced by up-regulation of SIRT1 and potentially by changes in hepcidin and heme oxygenase-1. In parallel with these events, SIRT1 activation may promote the hepatic formation of a PGC-1 α -HNF4 complex, which can bind to the promoter region of the erythropoietin gene in a manner similar to HIF-2 α , thus enhancing the transcription of erythropoietin in the liver. Dotted lines show effects demonstrated in tissues other than the liver or kidney, and not fully evaluated in hepatic or renal cells. HNF4, hepatocyte nuclear

Effects of dapagliflozin and dapagliflozin-saxagliptin on erythropoiesis, iron and inflammation markers in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: data from the DELIGHT trial

[Akihiko Koshino](#),^{1,2} [Brendon L. Neuen](#),³ [Niels Jongs](#),¹ [Carol Pollock](#),^{4,5} [Peter J. Greasley](#),⁶ [Eva-Marie Andersson](#),⁶ [Ann Hammarstedt](#),⁶ [Cecilia Karlsson](#),⁶ [Anna Maria Langkilde](#),⁶ [Takashi Wada](#),² and [Hiddo J.L. Heerspink](#)^{1,3}

Abstract

Background This post-hoc analysis of the DELIGHT trial assessed effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on iron metabolism and markers of inflammation.

Methods Patients with type 2 diabetes and albuminuria were randomized to dapagliflozin, dapagliflozin and saxagliptin, or placebo. We measured hemoglobin, iron markers (serum iron, transferrin saturation, and ferritin), plasma erythropoietin, and inflammatory markers (urinary MCP-1 and urinary/serum IL-6) at baseline and week 24.

Results 360/461 (78.1%) participants had available biosamples. Dapagliflozin and dapagliflozin-saxagliptin, compared to placebo, increased hemoglobin by 5.7 g/L (95%CI 4.0, 7.3; $p < 0.001$) and 4.4 g/L (2.7, 6.0; $p < 0.001$) and reduced ferritin by 18.6% (8.7, 27.5; $p < 0.001$) and 18.4% (8.7, 27.1; $p < 0.001$), respectively. Dapagliflozin reduced urinary MCP-1/Cr by 29.0% (14.6, 41.0; $p < 0.001$) and urinary IL-6/Cr by 26.6% (9.1, 40.7; $p = 0.005$) with no changes in other markers.

Conclusions Dapagliflozin increased hemoglobin and reduced ferritin and urinary markers of inflammation, suggesting potentially important effects on iron metabolism and inflammation.

Trial registration ClinicalTrials.gov NCT02547935.

Keywords Anemia, Ferritin, Hematopoiesis, Interleukin-6, Iron metabolism, Monocyte chemoattractant protein-1, Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors, Transferrin

Anémie et IC : Canadian Cardiovascular Society

Recommandations 2017

- Définition de la carence en fer : Niveau de ferritine $< 100 \mu\text{g/L}$ ou Niveau de ferritine 100-299 $\mu\text{g/L}$ avec TSAT $< 20\%$
- Recommandation : La thérapie par fer IV doit être envisagée chez les patients atteints d'ICFER et de carence en fer afin d'améliorer la tolérance à l'effort, la qualité de vie et de réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Études antérieures sur le Fer IV dans l'IC

Study	IV iron
FERRIC-HF II (Edwards <i>et al.</i> 2019)	Iron isomaltoside
EFFECT-HF (van Veldhuisen <i>et al.</i> 2017)	Ferric carboxymaltose
Toblli <i>et al.</i> 2015	Iron sucrose
CONFIRM-HF (Ponokowski <i>et al.</i> 2015)	Ferric carboxymaltose
IRON-HF (Beck-da-Silva <i>et al.</i> 2013)	Iron sucrose
Hildebrandt <i>et al.</i> 2010	Iron isomaltoside
FAIR-HF (Anker <i>et al.</i> 2009)	Ferric carboxymaltose
FERRIC-HF (Okonko <i>et al.</i> 2008)	Iron sucrose
Toblli <i>et al.</i> 2007	Iron sucrose

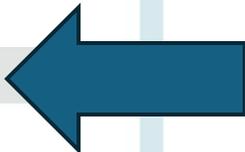
Charles-Edwards G, et al. *Circulation* 2019;139:2386–2398
 van Veldhuisen DJ, et al. *Circulation* 2017;136:1374–1383
 Toblli JE, et al. *Heart, Lung and Circulation* 2015;24:686–695
 Ponikowski P, et al. *Eur Heart J* 2015;36(11):657–68
 Beck-da-Silva L, et al. *Int J Cardiol* 2013;168:3439-3442

Hildebrandt PR, et al. *TATM* 2010;11(4):131-137
 Anker SD, et al. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48
 Okonko DO, et al. *JACC* 2008;51:103-12
 Toblli JE, et al. *JACC* 2007;50:1657-65

Études plus récentes sur le Fer IV dans l'IC

Table 1 Design and results of the randomized controlled trials on iron deficiency in heart failure enrolling >100 patients

	IRONOUT HF ³⁸	FAIR-HF ³⁹	CONFIRM-HF ⁴⁰	EFFECT-HF ⁴¹ (2017)	AFFIRM-AHF ²⁷
Patients (n)	225	459	301	172	1108
Duration (weeks)	16	24	52	24	52
Women	36%	53%	47%	25%	45%
Age, median (years)	63	67	69	63	71
Treatment vs. control	Oral IP vs. Placebo	IV FCM vs. Placebo	IV FCM vs. Placebo	IV FCM vs. SoC	IV FCM vs. Placebo
Key inclusion criteria					
Acute or Chronic	Chronic	Chronic	Chronic	Chronic	Acute
NYHA class	II-IV	II-III	II-III	II-III	I-IV
LVEF	≤40%	≤45%	≤45%	≤45%	<50%
Hb (g/dL)	♀9–13.5;♂9–15	9.5–13.5	<15	≤15	8–15
ID definition	Current ESC HF Guidelines ^a				
Primary outcome	Δ peak VO ₂	PGA at follow-up NYHA at follow-up	Δ 6MWD	Δ peak VO ₂	Recurrent HF Hosp or CV death
Key secondary outcomes	Δ 6MWD	Δ PGA	Δ NYHA	Δ VE/VCO ₂	Recurrent CV Hosp or CV death
	Δ VE/VCO ₂	Δ 6MWD	Δ PGA	Δ NYHA	CV death



Fer PO et IC

- L'utilisation de suppléments de fer PO limitée par: quantité limitée de fer absorbée dans l'intestin, le goût métallique et un pourcentage élevé d'effets secondaires tels que nausées, diarrhée, constipation, flatulences.
- Les preuves actuelles issues d'essais contrôlés randomisés ne soutiennent pas l'utilisation de fer PO pour répléter la carence dans l'IC
- Dans l'étude IRONOUT HF, qui a randomisé 225 patients atteints d'ICFER et d'ID, la prise de fer polysaccharide PO ou d'un placebo pendant 16 semaines a entraîné des changements similaires du VO₂max
- Les explications potentielles de ces résultats neutres pourraient être, outre le manque d'efficacité,
 - (i) l'utilisation d'un critère principal inapproprié qui n'a été amélioré ni par le traitement par fer IV ;
 - (ii) le recrutement d'une proportion de patients non déficients en fer étant donné les niveaux médians de ferritine et de TSAT de 75 ng/mL et 19%, respectivement, au début de l'étude ;
 - (iii) un traitement trop court.

Étude AFFIRM-AHF

Critère Principal : Le ferricarbonylmalate (FCM) intraveineux a réduit le risque d'hospitalisation pour IC et amélioré la qualité de vie par rapport au placebo.

Caractéristiques Initiales :

42 % des patients étaient anémiques (Hb < 12 g/dL) au départ

76% et 68% des patients avec et sans anémie, respectivement, avaient une ferritine <100 µg/L, alors que 24% et 32%, rencontraient les critères de ferritine 100–299 µg/L avec TSAT < 20%

Traitement et Anémie :

27 % des patients dans le groupe FCM avec anémie ont reçu ≥ 3 doses de traitement contre 61 % dans le groupe placebo. Les doses cumulées de FCM étaient plus faibles chez les patients anémiques que chez ceux sans anémie.

Étude AFFIRM-AHF

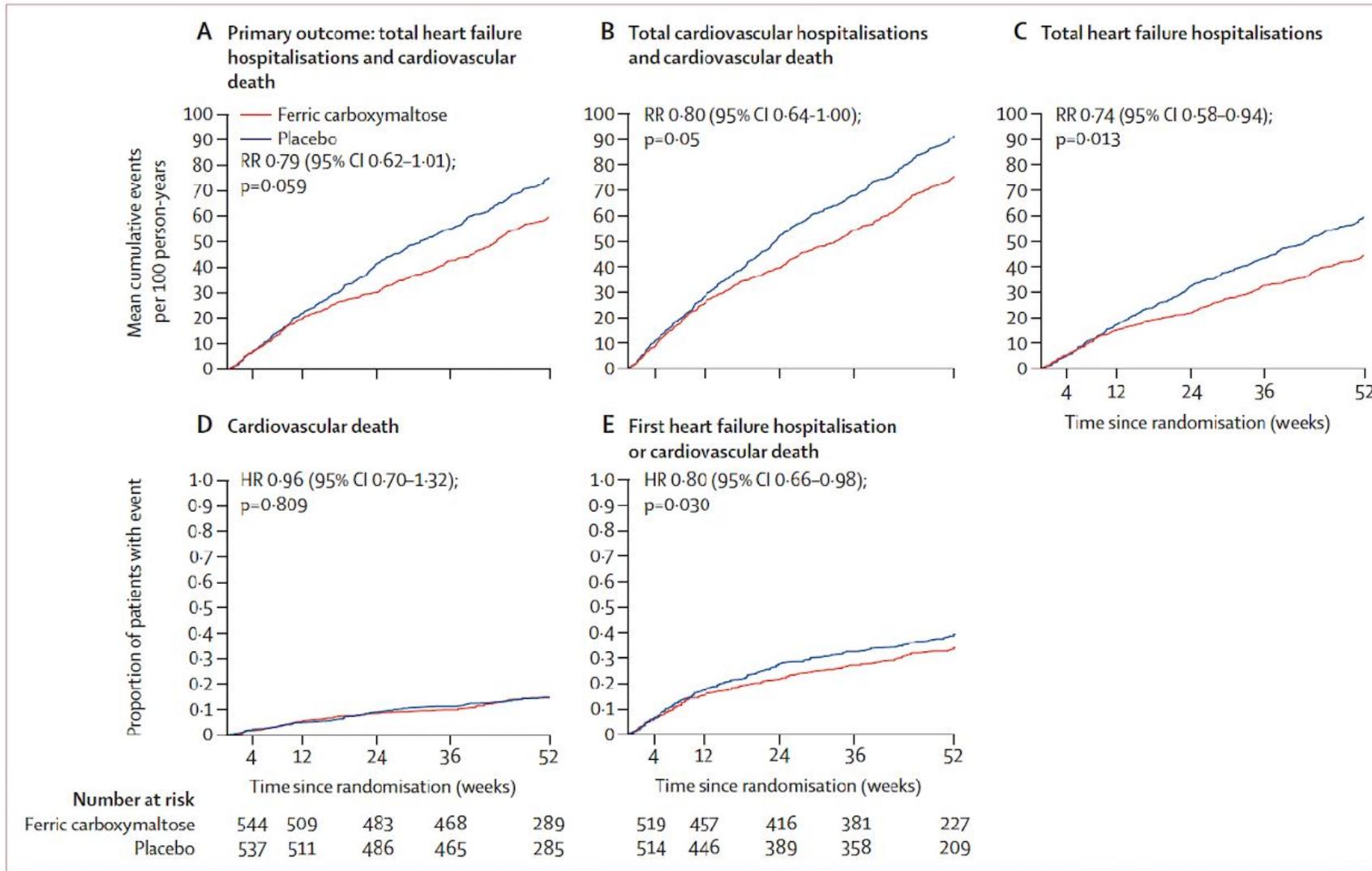


Figure 2: Primary and secondary outcomes
 RR=rate ratio. HR=hazard ratio.

Ponikowski P, et al. Lancet 2020; 396:
 1895–904.

Étude AFFIRM-AHF

Résultats :

1. Il n'y avait pas d'interaction significative entre le statut anémique et l'effet du traitement pour aucun des critères étudiés.
2. Le taux d'événements annuel pour le critère principal (hospitalisations pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaire) était plus faible avec FCM par rapport au placebo, indépendamment du statut anémique.
3. La qualité de vie, mesurée par les scores du questionnaire de cardiomyopathie de Kansas City à 12 items (KCCQ-12), a montré des améliorations numériques avec FCM par rapport au placebo chez les patients anémiques et non anémiques.

Conclusion : La correction de la carence en fer avec FCM intraveineux chez les patients stabilisés après un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë a entraîné une amélioration clinique, indépendamment du statut anémique.

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



Paul R Kalra, John G F Cleland, Mark C Petrie, Elizabeth A Thomson, Philip A Kalra, Iain B Squire, Fozia Z Ahmed, Abdallah Al-Mohammad, Peter J Cowburn, Paul W X Foley, Fraser J Graham, Alan G Japp, Rebecca E Lane, Ninian N Lang, Andrew J Ludman, Iain C Macdougall, Pierpaolo Pellicori, Robin Ray, Michele Robertson, Alison Seed, Ian Ford, for the IRONMAN Study Group*



Summary

Background For patients with heart failure, reduced left ventricular ejection fraction and iron deficiency, intravenous ferric carboxymaltose administration improves quality of life and exercise capacity in the short-term and reduces hospital admissions for heart failure up to 1 year. We aimed to evaluate the longer-term effects of intravenous ferric derisomaltose on cardiovascular events in patients with heart failure.

Lancet 2022; 400: 2199–209

Published Online

November 5, 2022

<https://doi.org/10.1016/>

50140-6726(22)10783-0

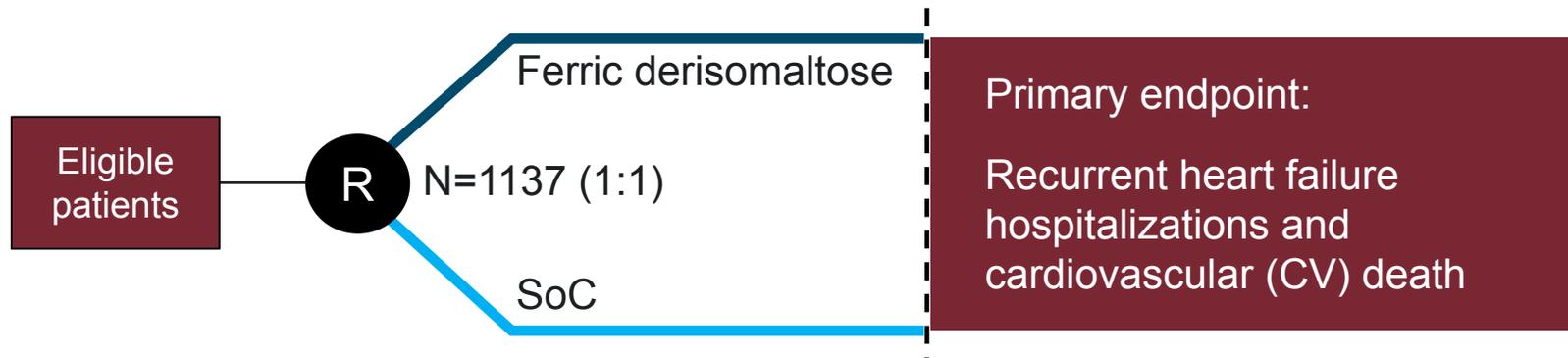
- La carence en fer est fréquente chez les patients atteints d'IC et est associée à des symptômes plus sévères et à un pronostic défavorable.
- Le FCM a montré une amélioration de la qualité de vie et de la capacité d'exercice, et réduit les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque jusqu'à 12 mois.
- Cependant, l'efficacité et la sécurité à plus long terme (> 12 mois) du fer IV chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont incertaines.
- L'étude IRONMAN a été entreprise pour aborder cette question.

Key eligibility criteria IRONMAN Trial

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Age ≥ 18 years	Hemoglobin < 9.0 g/dL
LVEF $\leq 45\%$ within the last 2 years	Hb > 13 g/dL in women or > 14 g/dL in men
NYHA class II – IV	Ferritin > 400 ug/L
TSAT $< 20\%$ or ferritin < 100 ug/L	eGFR < 15 ml/min/1.73m ²
Increased risk of CV events, with either <ul style="list-style-type: none"> • Current or recent (< 6 months) HF hosp. or • NT-proBNP (ng/L) > 250 if SR / $> 1,000$ if AF 	MI, stroke or cardiac procedure in prior 3 mnth
Able and willing to provide informed consent	Planned cardiac surgery or revascularization
	Cardiac transplant or LVAD (planned or received)
	Active infection
	Disease (other than HF) with life-expectancy < 2 yrs
	Contra-indication to IV iron

Trial Design

Re-dosing at week 4, month 4, and 4 monthly thereafter
if **either** ferritin <100 µg/L **or** TSAT <25% (provided ferritin was ≤400 µg/L)



Hb	BW<50 kg	BW 50 to <70 kg	BW≥70 kg
≥10 g/dL	20 mg/kg	1000 mg	20 mg/kg up to a maximum of 1500 mg
<10 g/dL	20 mg/kg	20 mg/kg	20 mg/kg up to a maximum of 2000 mg

Adapted from Kalra et al. Lancet 2022

Baseline Characteristics: No Difference Between Treatment Arms

Characteristic	FDI (N=569)	Usual care (N=568)
Age (median, IQR) - yrs	73 (67 - 80)	74 (67 - 79)
Male gender – no. (%)	427 (75%)	410 (72%)
Recruitment context – no. (%)		
- Inpatient	80 (14%)	84 (15%)
- Recent hospitalization	106 (19%)	102 (18%)
- Elevated natriuretic peptide	383 (67%)	382 (67%)
NYHA class – no. (%)		
- II	328 (58%)	320 (56%)
- III	230 (40%)	238 (42%)
Ischemic aetiology	331 (58%)	316 (56%)
LVEF (median, IQR) - %	32 (25 - 37)	35 (26 - 38)
Hemoglobin (median, IQR) – g/dL	12.1 (11.2 - 12.8)	12.1 (11.2 - 12.9)
TSAT (median, IQR) - %	15 (11 - 20)	15 (10 - 19)
Ferritin (median, IQR) - µg/L	49 (30 - 86)	50 (30 - 85)
eGFR (median, IQR) - ml/min/1.73m ²	52 (38 - 68)	50 (38 - 69)

Adapted from Kalra et al. Lancet 2022

Doses de fer IV et suivi

Of those assigned to IV FDI, 559 (98%) received at least one dose

- 217 received only one infusion;
- 226 received two infusions;
- 116 received three or more infusions

Of those assigned to usual care, 95 (17%) received one or more doses of IV iron

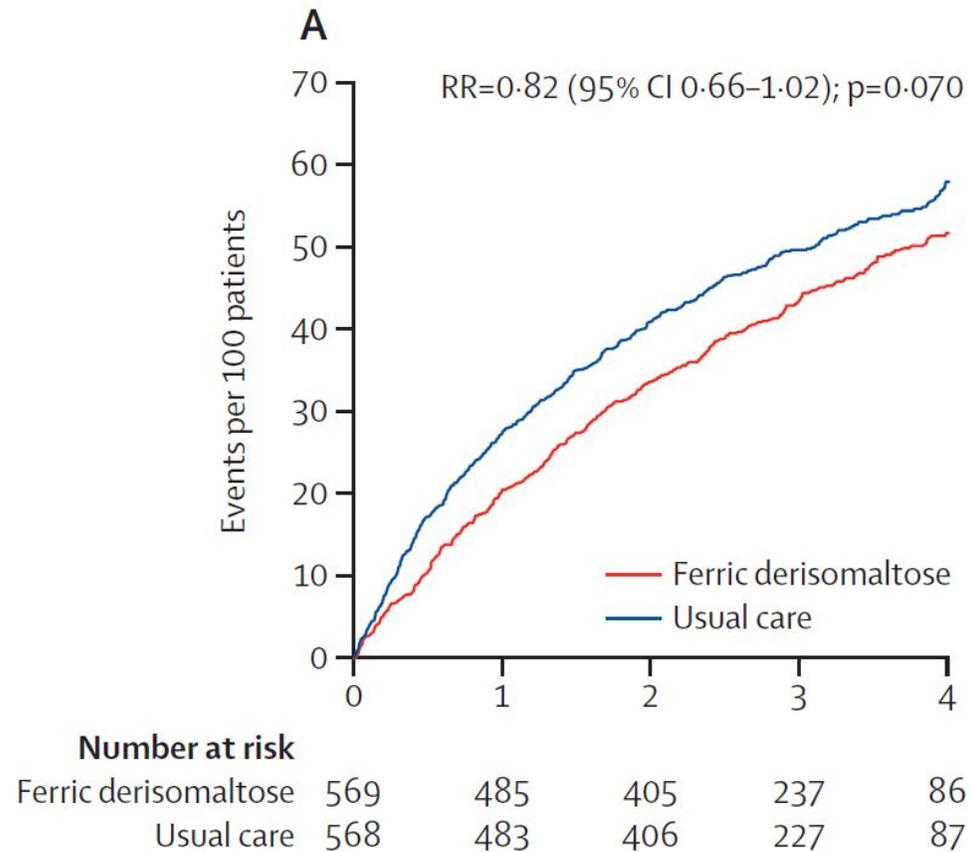
Patients recruited between Aug 2016 and Oct 2021

Followed until April 2022

Median duration of follow-up **2.7 years**

Maximum follow-up of **5.4 years**

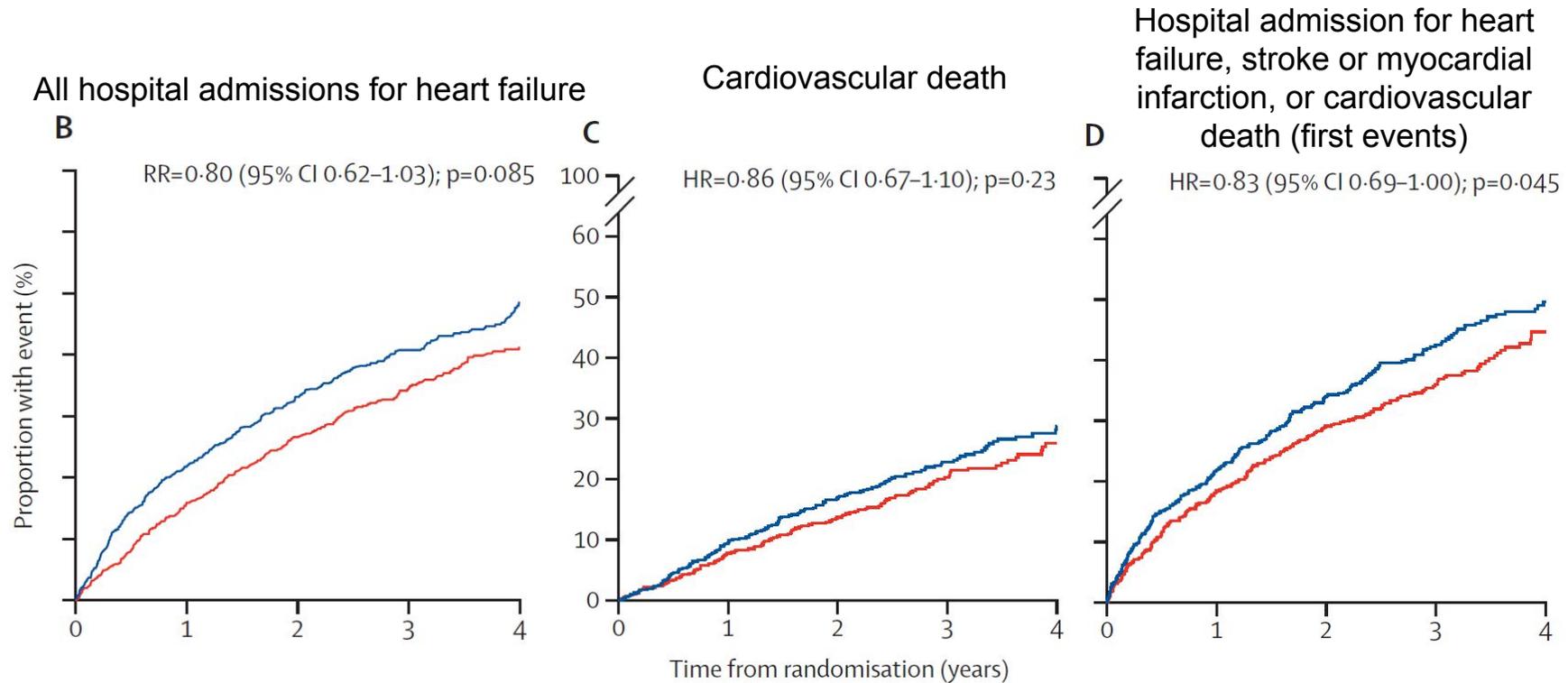
Primary Outcome: Recurrent HF hospitalizations and CV death



COVID-19 sensitivity analyses	Relative risk reduction in primary endpoint	P-value
Pre-defined	24%	0.047
Post-hoc no 1	27%	0.035
'AFFIRM-AHF like'	34%	0.011

Adapted from Kalra et al. Lancet 2022

Secondary Endpoints



Adapted from Kalra et al. Lancet 2022

Safety

Prespecified safety outcomes	FDI (n=559)	Usual Care (n=568)	Estimated treatment effect (RR or HR, 95% CI)	P value
Hosp. due to infection	175 (11.7)	213 (14.2)	RR 0.82 (0.62 - 1.08)	0.16
Death due to infection (%)	34 (6%)	28 (5%)	HR 1.22 (0.74 - 2.02)	0.43
Serious adverse events (MedRA) N (%)			Difference (95% CI)	
All	410 (73%)	435 (77%)	-3.2 (-8.3 to 1.8)	0.21
Cardiac	200 (36%)	243 (43%)	-7.0 (-12.7 to -1.3)	0.016
Metabolism and nutrition	31 (6%)	49 (9%)	-3.1 (-6.1 to -0.1)	0.043

Adapted from Kalra et al. Lancet 2022

Conclusions

- Dans un large groupe de patients atteints d'IC, une FEVG réduite et une carence en fer, l'administration de FDI par voie intraveineuse était associée à un risque moindre de réhospitalisations pour IC récurrente et de décès cardiovasculaire, approchant la significativité statistique.
- Dans l'analyse de sensibilité COVID-19 prédéfinie, le critère principal était nominativement statistiquement significatif.
- Il y avait moins d'événements cardiaques graves indésirables et aucune augmentation des événements indésirables graves liés à l'infection avec FDI par voie intraveineuse.

The HEART-FID Trial



Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose as Treatment
for Heart Failure with Iron Deficiency

Robert J. Mentz, MD *on behalf the HEART-FID Investigators and
Participants*
August 26, 2023 – Hotline 2 – 8:30 am

Funding: American Regent

Disclosures: Research support from American Regent;
honoraria from American Regent, Vifor, and
Pharmacosmos



Iron Deficiency in Heart Failure

Common

- **50%** or more of patients with heart failure

Worse Outcomes

- Worse **quality of life**, **exercise** capacity and **outcomes**

IV Iron Therapy

- Improves quality of life & exercise capacity; **may improve clinical outcomes**

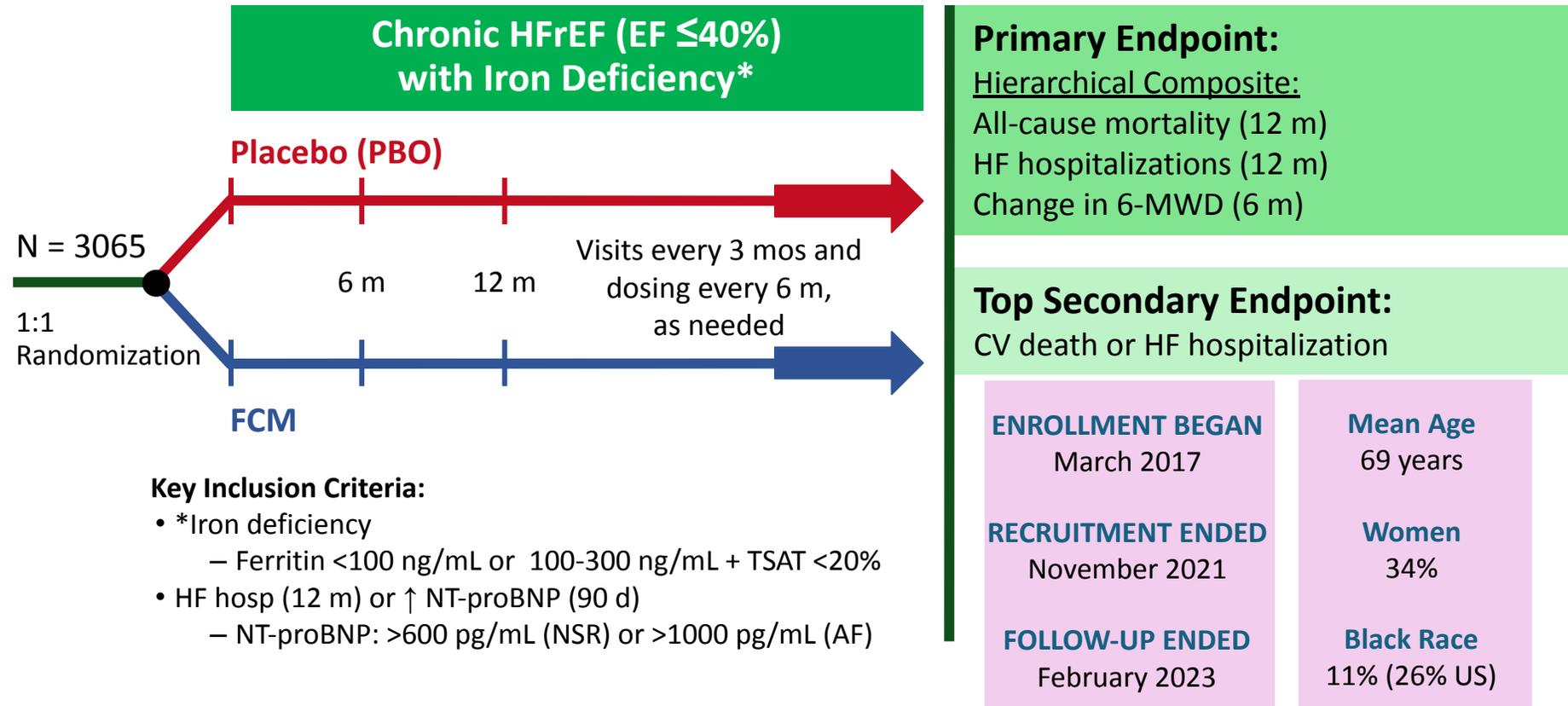
Knowledge Gap

- Further evidence needed on clinical outcomes (**survival and hospitalizations**)

Mentz RJ, et al. Circ Heart Fail 2021;14(5):e008100.

Design

Placebo-controlled, double-blind, randomized trial



ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03037931

Baseline Characteristics

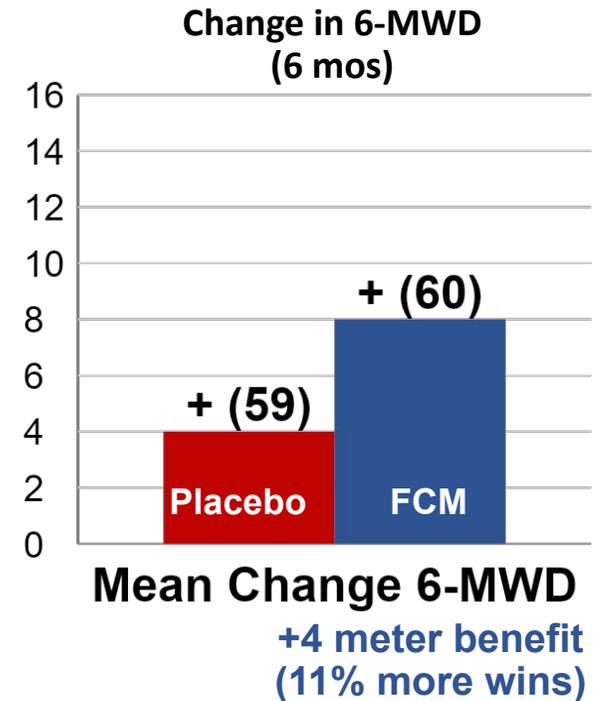
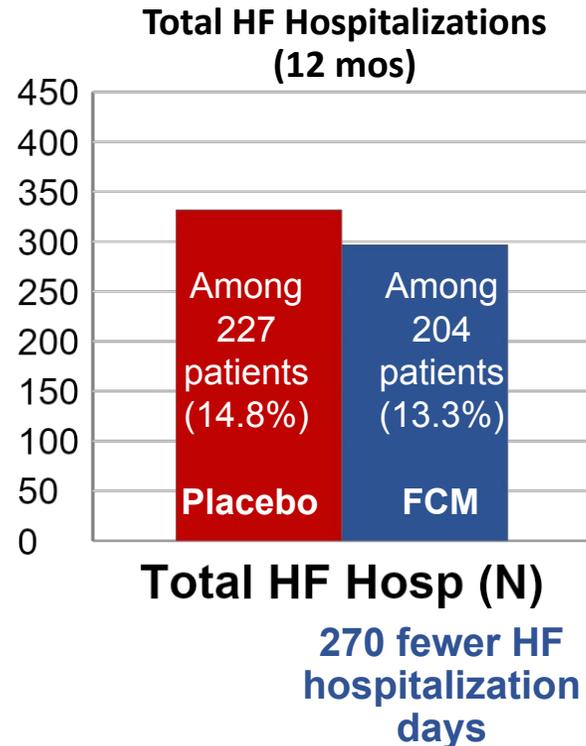
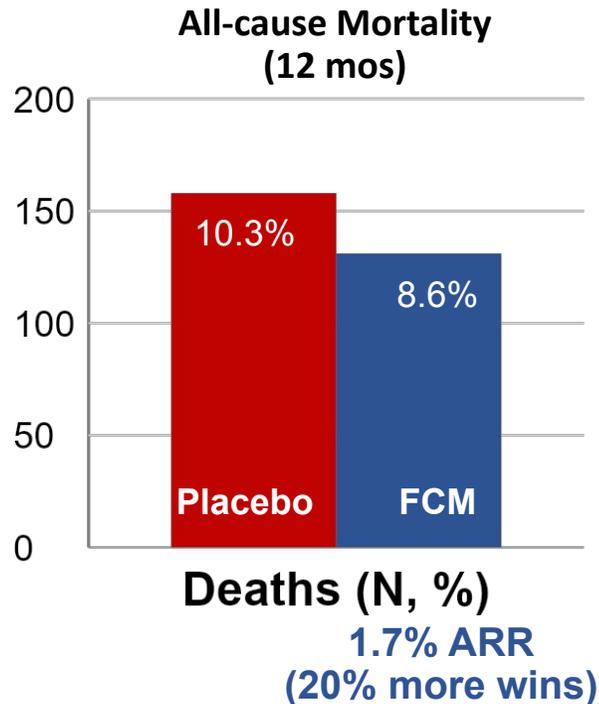
Characteristics	FCM (N=1532)	Placebo (N=1533)
Age (yr)	69±11	69±11
Women	33%	35%
White race	86%	86%
Black race	11%	10%
North America	47%	47%
Asia Pacific	7%	7%
Europe	46%	46%
EF (%)	31 ± 7	31 ± 7
NYHA II / III-IV	52% / 48%	54% / 46%
Ischemic etiology	61%	59%
NT-proBNP (pg/mL)	1486 (727, 3045)	1424 (710, 2884)
Hemoglobin (g/dL)	12.6 ± 1.4	12.5 ± 1.4
eGFR (mL/min/1.73m ²)	59 ± 22	61 ± 22
ACEi or ARB / ARNI	59% / 30%	60% / 29%
Beta-blocker	92%	93%
MRA	56%	55%
SGLT2i	8%	7%

Presented as %, Mean ± SD or median (IQR)

Primary Hierarchical Endpoint

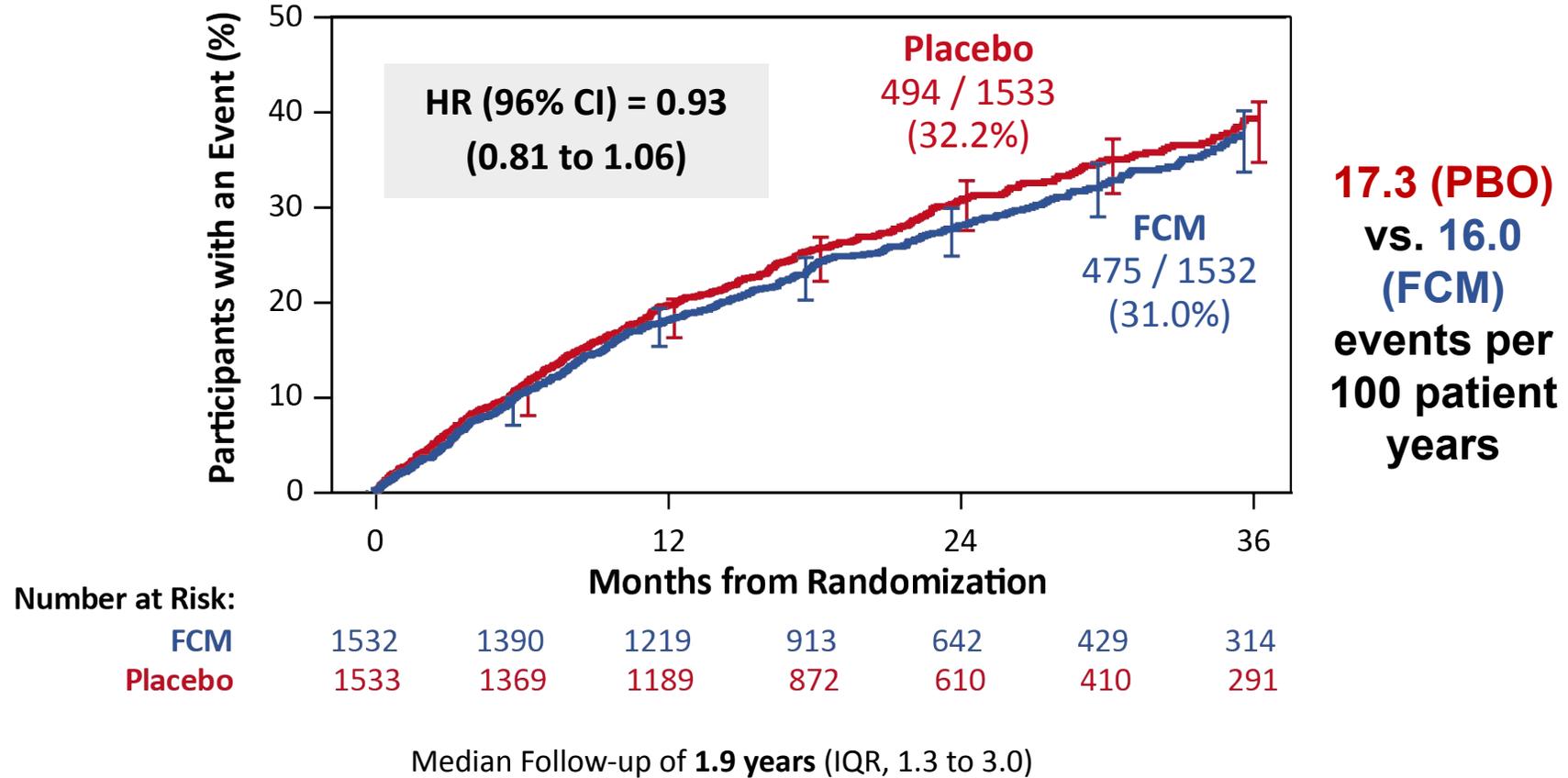
P-value = 0.019 (target <0.01)

Win Ratio (99%CI) = 1.10 (0.99, 1.23)

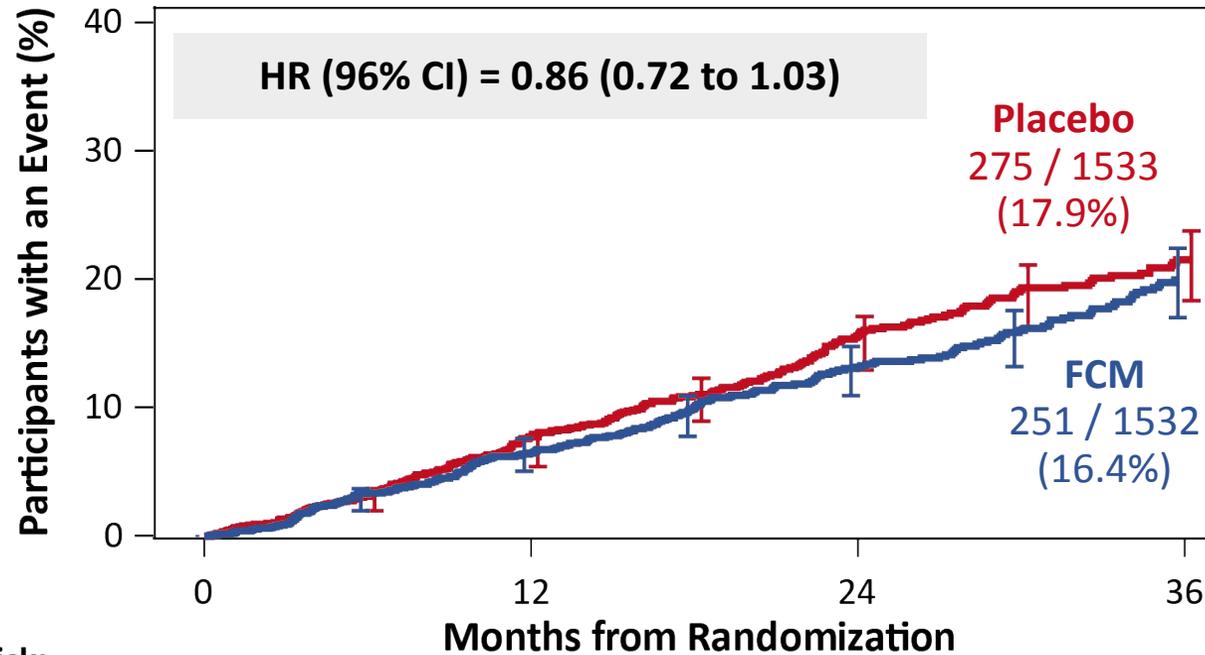


Top Secondary Endpoint – Fewer Events with FCM

Time to Cardiovascular Death or First HF Hospitalization



Time to CV Death – Fewer CV deaths with FCM



8.2 (PBO)
vs. 7.2
(FCM)
events per
100 patient
years

Number at Risk:

	0	6	12	18	24	30	36
FCM	1532	1474	1380	1076	792	558	423
Placebo	1533	1470	1352	1037	747	516	387

Median Follow-up of **1.9 years** (IQR, 1.3 to 3.0)

Conclusion & Clinical Application

- FCM appeared **safe** and resulted in **modest improvement** for the hierarchical endpoint of all-cause mortality, HF hospitalizations and 6-MWD.
- A simultaneous presentation at ESC combining HEART-FID with CONFIRM-HF and AFFIRM-AHF demonstrated the following with FCM among 4,501 patients (52 weeks):
 - Reduced the composite of **CV death or total CV hosp – 14% Reduction**
 - Trend toward reduction of **CV death or total HF hosp – 13% Reduction (non-signif)**

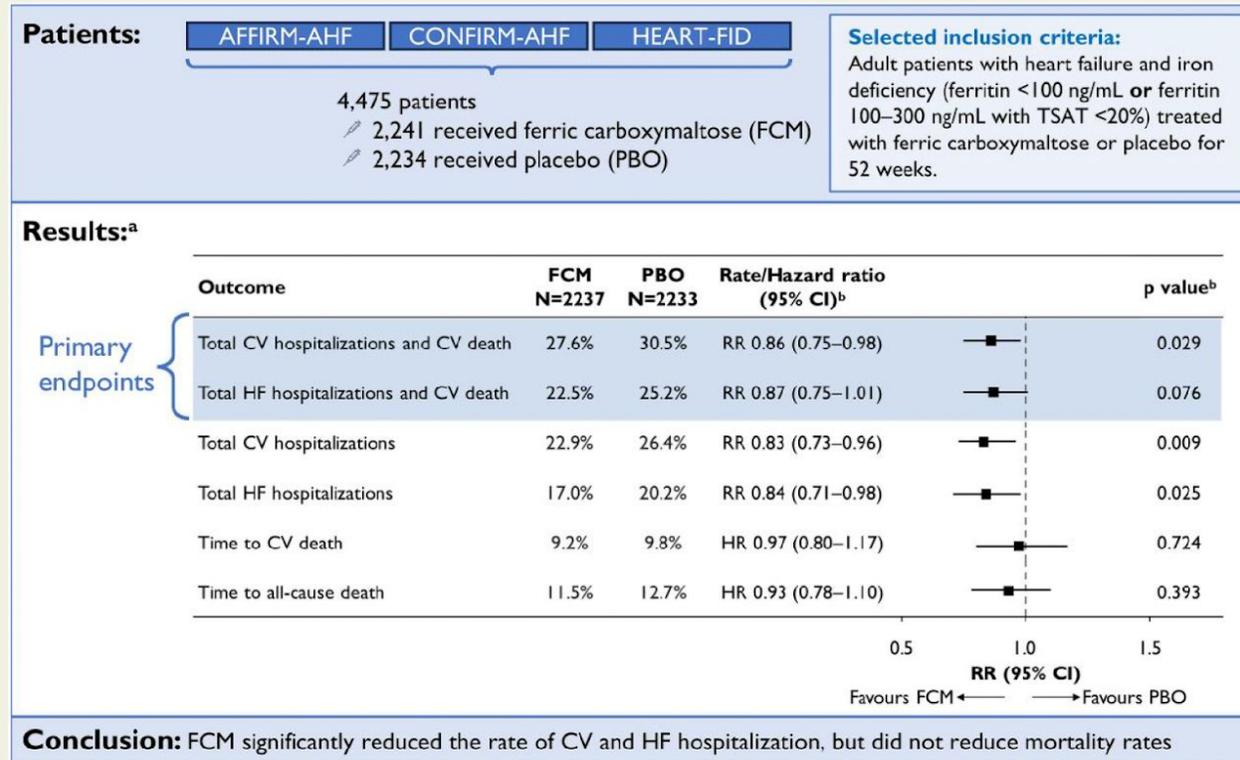
Messages:

- Totality of evidence supports safety and clinical benefits with IV FCM in HFrEF + ID.
- In this exciting time of quadtherapy for HFrEF – IV FCM is an effective therapy that is not another daily pill but rather a straightforward injection in the clinic or hospital – **“one and done”** injection to benefit many patients.
- FCM is another **“*tool in our toolkit*”** to help patients with HFrEF + Iron Deficiency.

FCM et IC: Une méta-analyse des données individuelles des patients

Take Home Message

Ferric carboxymaltose reduces the risk of hospital admissions for heart failure and cardiovascular causes in iron-deficient patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction as shown in pooled analyses of patient-level data from randomized, placebo-controlled trials.



^aData are full analysis set. ^bRate ratios and P-values are estimated using a negative binomial model on the number of events, including (fixed covariate) treatment, region, haemoglobin level at baseline, and (random covariate) study. CI, confidence interval; CV, cardiovascular; FCM, ferric carboxymaltose; HF, heart failure; HR, hazard ratio; PBO, placebo, RR, rate ratio; TSAT, transferrin saturation.

Functional and Hematological Implications of Distinct Definitions of Iron Deficiency in Heart Failure

A Substudy from the HEART-FID Trial

41% pts had TSAT <20%
90% with ferritin <100

All Cause Death or CV Hospitalization
Stratified by TSAT Level

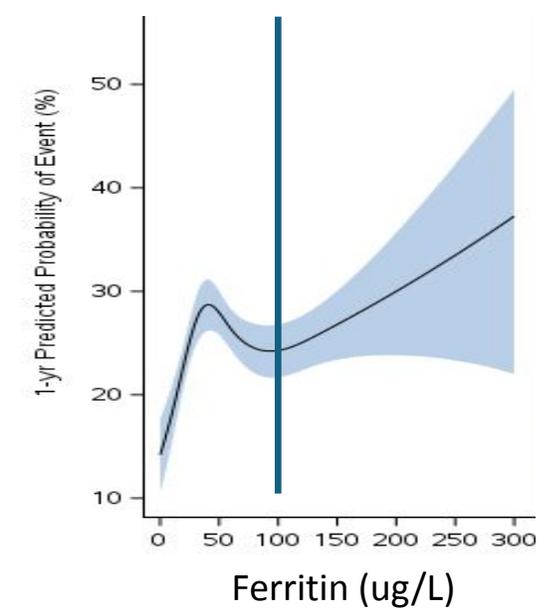
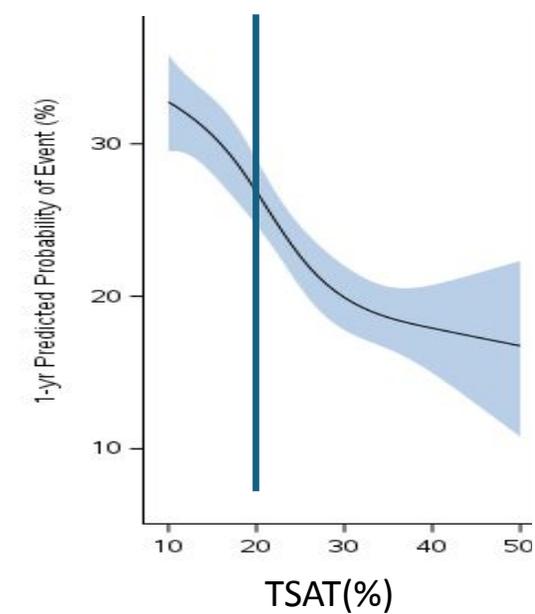
TSAT <20

TSAT ≥20

All Cause Death or CV Hospitalization
Stratified by Ferritin Level

Ferritin ≥100

Ferritin <100



	TSAT <20%	Iron <72ug/ml	Ferritin <100ug/L	Ferritin <30ug/L
Hemoglobin	↓	↓		↓
6MW distance	↓	↓	↑	-
NYHA <3&4	↓	↓	-	-
Death/CV Hosp	↑	↑	↓	↓
6mo Δ Hemogl.	+ correl ΔTsat	+ correl ΔIron	No correlation	No correlation
6mo Δ 6MWT	+ correl ΔTsat	+ correl ΔIron	No correlation	No correlation

Our results suggest that ferritin levels and their modulation in heart failure are more related to the deleterious impact of inflammation and less related to iron bioavailability

Circulating iron levels and transferrin saturation merit prioritization in defining functionally and prognostically significant iron deficiency in patients with heart failure

Functional and Hematological Implications of Distinct Definitions of Iron Deficiency in Heart Failure

A Substudy from the HEART-FID Trial

Gregory D. Lewis, Anna Giczewska, Robert John Mentz, Javed Butler, Justin A. Ezekowitz, Eileen O'Meara, Richard W. Troughton, Piotr Ponikowski, Yee Weng Wong, Rajeev Malhotra, Nicole Blackman, Frank Rockhold, Adrian F. Hernandez
 Massachusetts General Hospital, Boston, MA. Duke University, Durham, NC

BACKGROUND

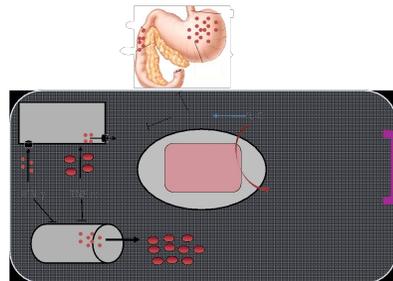


Figure 1: Iron intake, absorption and disposition throughout the body in patients with heart failure (adapted from Lewis G, *Circ HF* 2016)

Definition	Prevalence #/PT	Comment
Ferritin <100ug/L or 100-299ug/L with Tst <20%	HF: 41% HF&EF: 73%	Most common definition of iron deficiency in HF guidelines and HF clinical trials, including HEART-FID
Serum iron <13 µmol/L (<75ug/L)	HF: 44% HF&EF: 50%	May predict bone marrow iron deficiency and adverse outcomes in HF more accurately than HF guideline definition (Gross, Beverberg ¹)
Tsat <20%	HF: 44% HF&EF: 49%	Tsat alone, without accounting for ferritin, strongly predicts outcomes in HF (Gottlieb, Beverberg ²)

Table 1: Definitions of iron deficiency

Iron deficiency (ID) is common in patients with heart failure (HF), but optimal diagnostic criteria remain uncertain. Within the largest trial to date of iron repletion in HF we sought to characterize how markers of ID related to hemoglobin levels and functional capacity.

METHODS

The HEART-FID trial evaluated ferric carboxymaltose vs. placebo in symptomatic HF patients with LVEF ≤40% and ID defined as ferritin <100ng/ml or <300ng/ml with transferrin saturation (Tsat) <20%. We assessed component threshold values using this and alternative definitions of ID (iron level <13µM and ferritin <30ng/ml). Multivariable regression was used to evaluate iron markers in relation to clinical variables.

RESULTS

By trial design all patients with complete iron studies (N= 2,951) had ferritin levels <100 or <300 with Tsat <20%. Only 40.5% had Tsat <20% and 89.8% had ferritin <100ng/ml, while 59.8% had iron <13µM and 31.1% had ferritin <30ng/ml. Tsat <20% and iron <13µM were associated with lower levels of hemoglobin, worse NYHA class and shorter 6 min walk distance (Table). In contrast, these measures differed minimally within ferritin strata. Tsat and iron levels remained associated with hemoglobin levels and 6MW distance after multivariable adjustment and changes in Tsat and iron over 6 months related to changes in hemoglobin level and 6MWd.

CONCLUSION

HF patients demonstrate wide variability in fulfillment of various diagnostic criteria for ID. Despite ferritin <100 being the most common ID criteria met in HEART-FID, Tsat and iron and their changes over time, more than ferritin, were related to Hb levels and functional capacity. Our results suggest prioritization of Tsat and iron levels in defining iron deficiency in heart failure.

Circulating iron indices are easily quantified but how each iron measure relates to clinical status in heart failure remains incompletely elucidated.

In this substudy of the HEART-FID Trial we found that:

- Baseline Characteristics
 41% of participants had Tsat <20%
 90% with ferritin <100ug/L

	Tsat <20%	Tsat ≥20%	Ferritin <100ug/L	Ferritin ≥100ug/L
Hemoglobin	↓	↓	-	↓
6MW distance	↓	↓	↑	-
NYHA <3&4	↓	↓	-	-
Death/CV Hosp	↑	↑	↓	↓
6mo Δ Hemogl.	+ correl ΔTsat	+ correl ΔIron	No correlation	No correlation
6mo Δ 6MWT	+ correl ΔTsat	+ correl ΔIron	No correlation	No correlation

Arrows indicate statistically significant associations; 6MW indicates six-minute walk test; NYHA indicates New York Heart Association Class; CV indicates cardiovascular



Our results suggest that ferritin levels and their modulation in heart failure are more related to the deleterious impact of inflammation and less related to iron bioavailability

Circulating iron levels and transferrin saturation merit prioritization in defining functionally and prognostically significant iron deficiency in patients with heart failure

For more information
gLewis@mgh.org, or on social media @GLewiscardiol

ACC.24

TABLES 1 & 2

	Overall (N=2951)	Tsat <20% (N=1106)	Tsat ≥20% (N=1755)	P-value	Iron <13µmol/L (N=1766)	Iron ≥13µmol/L (N=1185)	P-value	Ferritin <100ug/L (N=1009)	Ferritin ≥100ug/L (N=1942)	P-value	Ferritin <30ug/L (N=913)	Ferritin ≥30ug/L (N=2038)	P-value
68.5 (11.1)	67.3 (11.4)	69.3 (10.9)	<.0001	68.1 (11.1)	69.1 (11.2)	0.0216	68.7 (11.0)	67.1 (11.8)	0.0260	68.1 (11.1)	68.7 (11.2)	0.1363	
257 (8.6)	283 (17.1)	293 (16.4)	0.0001	301 (16.5)	281 (16.0)	0.0003	297 (16.6)	301 (16.5)	0.9193	287 (16.3)	297 (16.6)	0.0588	
303 (12)	306 (13)	308 (17.1)	0.8168	307 (17.1)	307 (17.1)	0.9992	308 (17.1)	295 (17.3)	0.0012	312 (17.1)	303 (17.2)	0.0053	
12.0 (1.4)	12.0 (1.4)	12.9 (1.3)	<.0001	12.2 (1.4)	13.1 (1.3)	<.0001	12.3 (1.4)	12.7 (1.4)	0.0190	12.2 (1.4)	12.7 (1.4)	<.0001	
214 (110)	253 (110)	287 (108)	<.0001	261 (110)	291 (106)	<.0001	276 (109)	261 (112)	0.0462	274 (111)	274 (109)	0.9255	
47.1%	52.3%	43.6%	<.0001	50.7%	41.8%	<.0001	47.9%	48.0%	0.9759	47.0%	47.0%	0.8358	

Hemoglobin (at baseline)	Tsat	2951	0.57 (0.52, 0.62)	<.0001	2842	0.55 (0.50, 0.60)	<.0001						
	Serum Ferritin	2951	0.04 (0.03, 0.05)	<.0001	2842	0.04 (0.03, 0.05)	<.0001						
6MWD (at baseline)	Tsat	2951	1.20 (1.11, 1.29)	<.0001	2842	1.15 (1.06, 1.24)	<.0001						
	Serum Ferritin	2951	0.07 (0.07, 0.03)	<.0001	2842	0.07 (0.07, 0.03)	<.0001						
NYHA (at baseline)	Tsat	2951	1.79 (1.37, 2.21)	<.0001	2842	1.71 (1.32, 2.13)	<.0001						
	Serum Ferritin	2951	-0.07 (-0.17, 0.02)	0.1498	2842	-0.07 (-0.17, 0.02)	0.1217						
	Tsat	2951	3.44 (2.65, 4.22)	<.0001	2842	3.09 (2.33, 3.85)	<.0001						
	Serum Ferritin	2951	0.98 (0.97, 0.99)	<.0001	2842	0.98 (0.97, 0.99)	<.0001						
	Tsat	2951	1.00 (1.00, 1.00)	0.9915	2842	1.00 (1.00, 1.00)	0.8490						
	Serum Ferritin	2951	0.92 (0.89, 0.94)	<.0001	2842	0.92 (0.89, 0.95)	<.0001						
	Serum Iron <13	2951	1.01 (0.98, 1.03)	0.0968									

*Model adjusted for the following baseline characteristics: age, gender, BMI, LVEF, eGFR

**NYHA/ILV used as a reference group.

FIGURE 1

All Cause Death or CV Hospitalization Stratified by Transferrin Saturation Level
 P < 0.001

All Cause Death or CV Hospitalization Stratified by Iron Level
 P < 0.001

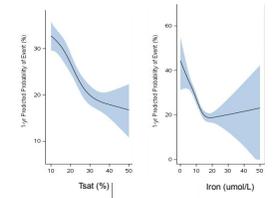
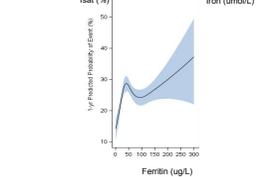


FIGURE 2

All Cause Death or CV Hospitalization Stratified by Ferritin Level (100ug/L)
 P 0.044

All Cause Death or CV Hospitalization Stratified by Ferritin Level (30ug/L)
 P 0.0004



TABLES 3 & 4

Iron Deficiency Definition (N, P=20)	Baseline	6 months (160 days)	1-year (340 days)
Tsat <20%	1166 (2951 40.5%)	589 (2423 21.7%)	247 (2196 24.9%)
Iron <13µM	599 (1416 69.9%)	152 (1319 13.7%)	163 (1088 14.4%)
Ferritin <100ug/L	607 (1480 41.0%)	217 (2421 25.2%)	384 (1951 35.1%)
Serum Iron <13	1766 (2951 59.8%)	1162 (2491 46.8%)	1082 (2306 49.0%)
Ferritin <30ug/L	414 (1159 39.2%)	661 (1319 50.2%)	490 (1094 44.8%)
Ferritin <100	892 (1480 60.3%)	699 (1206 45.9%)	592 (971 54.0%)
Serum Ferritin <30	918 (2951 31.1%)	412 (2491 17.1%)	253 (2306 38.5%)
Ferritin <100	450 (1140 39.5%)	78 (1238 6.3%)	83 (1119 7.4%)
Ferritin <30	468 (1480 31.6%)	397 (2501 21.8%)	370 (1094 33.7%)
Serum Ferritin <100	2611 (2951 88.5%)	1297 (2491 52.0%)	1138 (2306 51.5%)
Ferritin <100	1120 (1198 93.5%)	433 (1319 33.2%)	238 (1181 20.1%)
Ferritin <30	1120 (1480 75.0%)	754 (1206 62.5%)	900 (1094 81.3%)
Serum Ferritin <30	1712 (2951 58.0%)	928 (2491 37.3%)	815 (2306 37.0%)
Ferritin <100	438 (1159 38.3%)	311 (1319 23.6%)	365 (1094 33.4%)
Ferritin <30	870 (1480 58.8%)	348 (1444 24.1%)	450 (1094 41.1%)

Kinetics of iron measures over time in the FCM (ferric carboxymaltose) vs. placebo groups.

Endpoint (6mo months vs. baseline)	n	Low adjusted	p-value	n	High adjusted	p-value
All Hemoglobin	Tsat	2468	0.53 (0.52, 0.57)	2500	0.53 (0.52, 0.57)	<.0001
	Serum Iron	2478	0.78 (0.69, 0.87)	2400	0.78 (0.69, 0.87)	<.0001
	Serum Ferritin	2480	0.06 (0.00, 0.09)	2402	0.06 (0.00, 0.09)	0.4661
6MWD	Tsat	2382	0.42 (0.21, 0.63)	2506	0.39 (0.11, 0.66)	0.0004
	Serum Iron	2392	0.66 (0.21, 1.09)	2416	0.66 (0.11, 1.21)	0.0009
	Serum Ferritin	2392	0.09 (-0.01, 0.01)	2416	0.09 (-0.01, 0.01)	0.9285

*Indicates p < 0.05 for between-group comparison. For continuous variable analysis linear regression was used to relate hemoglobin and 6 minute walk (6MW) distance to iron measures and logistic regression was used for NYHA III-IV vs. I-II in relation to iron measures. #Adjusted regression analysis accounted for age, sex, BMI, LVEF and GFR. NYHA Class was not ascertained at 6 months.

DISCLOSURE INFORMATION

Author* Disclosure. GDL, RJM, JB, JAE, EM, RWT, PP, YWW, FR, AFH have received research support and/or honoraria from American Regent. NB is an employee of American Regent.

All-cause Mortality in the HEART-FID Trial

Justin A. Ezekowitz,¹ Hillary Mulder,² Robert J. Mentz,² Javed Butler,³ Carmine G. De Pasquale,⁴ Gregory D. Lewis,⁵ Eileen O'Meara,⁶ Piotr Ponikowski,⁷ Richard W. Troughton,⁸ Yee Weng Wong,⁹ Nicole Blackman,¹⁰ Syed Numan,¹⁰ Frank W. Rockhold,² Adrian F. Hernandez²



1Candian VIGOUR Centre, University of Alberta, Edmonton, Canada; 2Duke Clinical Research Institute, Durham, NC; 3Baylor Scott and White Research Institute, Dallas, TX and University of Mississippi, Jackson, MS; 4Flinders Medical Centre, Adelaide, South Australia; 5Massachusetts General Hospital, Boston, MA; 6Montreal Heart Institute and Université de Montréal, Quebec, Canada; 7Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland; 8University of Otago, Christchurch, New Zealand; 9Mayo Clinic, Rochester, MN; 10American Regent, Shirley, NY.

Background

HEART-FID (NCT3037931) evaluated the safety and efficacy of IV ferric carboxymaltose (FCM) vs placebo in patients with HFREF with iron deficiency. The trial reported numerical benefits with FCM vs placebo with respect to the primary hierarchical composite of death, hospitalizations for HF, and 6-minute walk distance.

Objectives

- Describe baseline characteristics of participants and factors associated with all-cause and cardiovascular (CV) mortality status at 12 months and through the overall 23 month follow-up period.
- Explore the outcome of all-cause mortality after a hospitalization event and if this varied between FCM vs placebo.

Methods

- Primary endpoint was assessed at 12 months
- Follow-up median 23.1 months
- Trial adjudicated cause of death to CVD and non-CVD
- Multivariable Cox proportional hazards models were created using baseline characteristics, including the interaction between age, sex and randomized treatment
- treatment was modeled as a time-dependent variable using a Cox PH model, including after a hospitalization, treatment received.

Table 1. Baseline characteristics by 12-month mortality status

Characteristic	Died by 12 Months (N=289)	Alive at 12 Months (N=2776)
Age (yrs)	71 (64, 78)	69 (61, 76)
Female	65 (22.5%)	972 (35.0%)
NYHA Class II	117 (40.5%)	1500 (54.1%)
NYHA Class III	162 (56.1%)	1241 (44.7%)
Randomized Tx		
FCM	131 (45.3%)	1401 (50.5%)
Placebo	158 (54.7%)	1375 (49.5%)
Ischemic etiology	198 (72.0%)	1639 (62.0%)
LVEF	30 (24, 36)	33 (25, 37)
NT-pro BNP (pg/mL)	3256 (1486, 6652)	1369 (670, 2699)
6-min walk distance (m)	216 (145, 300)	279 (203, 357)
SBP	120 (108, 130)	124 (114, 135)
eGFR	47 (33, 63)	59 (44, 76)
Hemoglobin (g/dL)	12.1 (11.0, 13.3)	12.7 (11.7, 13.6)
Ferritin (ug/L)	50.6 (29.1, 80.4)	46.0 (25.5, 70.8)
Transferrin sat'n	18 (14, 25)	23 (16, 30)
TSAT <20	160 (56.5%)	1047 (38.1%)
TSAT ≥20	128 (43.5%)	1702 (61.9%)
Devices and medications		
ICD	115 (39.8%)	864 (31.1%)
CRT	65 (22.5%)	397 (14.3%)
ACE/ARB	144 (49.8%)	1680 (60.5%)
Beta blocker	260 (90.0%)	2573 (92.7%)
ARNI	91 (31.5%)	818 (29.5%)
MRA	161 (55.7%)	1544 (55.6%)

Table 2. Association between post-randomization hospitalization and death

Outcome	Post Hospitalization Rate (Events)	No Hospitalization Rate (Events)	AdjHR (95% CI)	P-value
All-cause mortality				
HF hospitalization	33.9 (334)	6.9 (403)	3.85 (3.27 - 4.54)	<.001
CV hospitalization	30.6 (414)	5.9 (323)	4.38 (3.73 - 5.16)	<.001
CV mortality				
HF hospitalization	26.5 (261)	4.5 (265)	4.66 (3.84 - 5.66)	<.001
CV hospitalization	23.4 (316)	3.8 (210)	5.26 (4.33 - 6.40)	<.001

Results

- Of 3065 patients, 289 (9.4%) died within 12 months and 737 patients (24.0%) died during follow-up.
- There were statistically non-significant differences in the rates of all-cause and CVD between FCM and placebo over the full follow-up (FCM xx / 100 pt years; placebo xx / 100 pt years, HR xx, p=xx)
- Factors associated with all-cause death are in Figures. The predictors of CVD were similar.

Figure 1. All-cause death across full follow-up

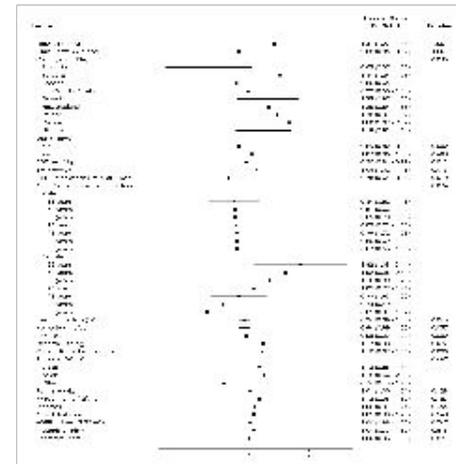
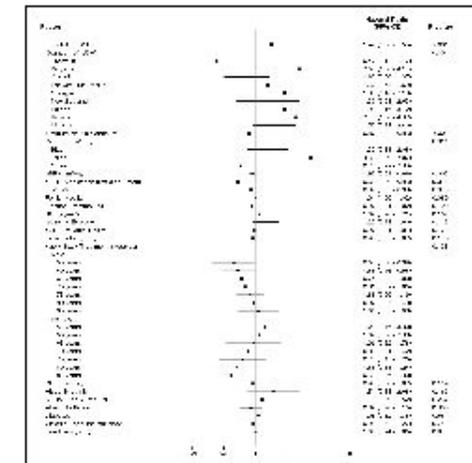


Figure 2. All-cause death at 12 months



Conclusions

- HEART-FID was the largest trial of IV iron in HF to date with long-term follow-up.
- There was a lower rate of all-cause or CVD over 23 months for patients in the FCM arm c/w placebo.
- We identified a heterogeneity of treatment effect requiring further elucidation, with a complex interaction between age, sex, and treatment with FCM.
- In patients with a HFH during the trial, there appeared to be a modest effect of FCM (vs placebo) with fewer fatal events after the hospitalization.
- These results deserve consideration when interpreting the results of HEART-FID

Recommendation Table 5 — Recommendations for the management of iron deficiency in patients with heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Intravenous iron supplementation is recommended in symptomatic patients with HFrEF and HFmrEF, and iron deficiency, to alleviate HF symptoms and improve quality of life. ^{c 12,41,47–49}	I	A
Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose or ferric derisomaltose should be considered in symptomatic patients with HFrEF and HFmrEF, and iron deficiency, to reduce the risk of HF hospitalization. ^{c 12,41,43–46}	IIa	A

Formulations de fer IV

Overview of characteristics of i.v. iron products

Active ingredient	Sodium ferric gluconate	Iron sucrose	Ferric carboxymaltose	Ferumoxytol	Iron isomaltoside 1000	LMW iron dextran
Brand name	Ferrlecit®	Venofer®	Ferinject® Injectafer®	Feraheme® Rienso® ^a	Monofer®	Cosmofer® INFeD®
Carbohydrate	Gluconate	Sucrose	Carboxymaltose	Polyglucose sorbitol carboxymethyl ether	Isomaltoside 1000 ^b	Dextran
Weight average molecular weight (kDa) ²⁰	37 500	43 300	150 000	185 000	69 000	103 000
Stability	Low	Medium	High	High	High	High
Labile iron content (%) ²⁴	3.2	3.5	0.5	N/A	1	2
<i>In vitro</i> reactivity with anti-dextran antibodies ⁵⁴	No	No	No	Yes	Yes	Yes
Plasma terminal half-life (h) ²⁰ [iron dose (mg)]	1.42 (125)	5.3 (100)	7.4/9.4 (100/1000)	14.7 (316)	20.8/22.5 (100/200)	27–30 (500–2000)
Max single iron dose (mg) [min admin time (min)] ^c	125 (10–60)	200 (10–30)	1000 (15)	510 (15)	20 mg/kg BW (15–30)	20 mg/kg BW (4–6 h)

BW, body weight; i.v., intravenous; LMW, low molecular weight; N/A, not applicable.

Martin-Malo A, et al. ESC Heart Fail 2019; 6(2): 241–253.

EFFETS INDÉSIRABLES FIM (EI)

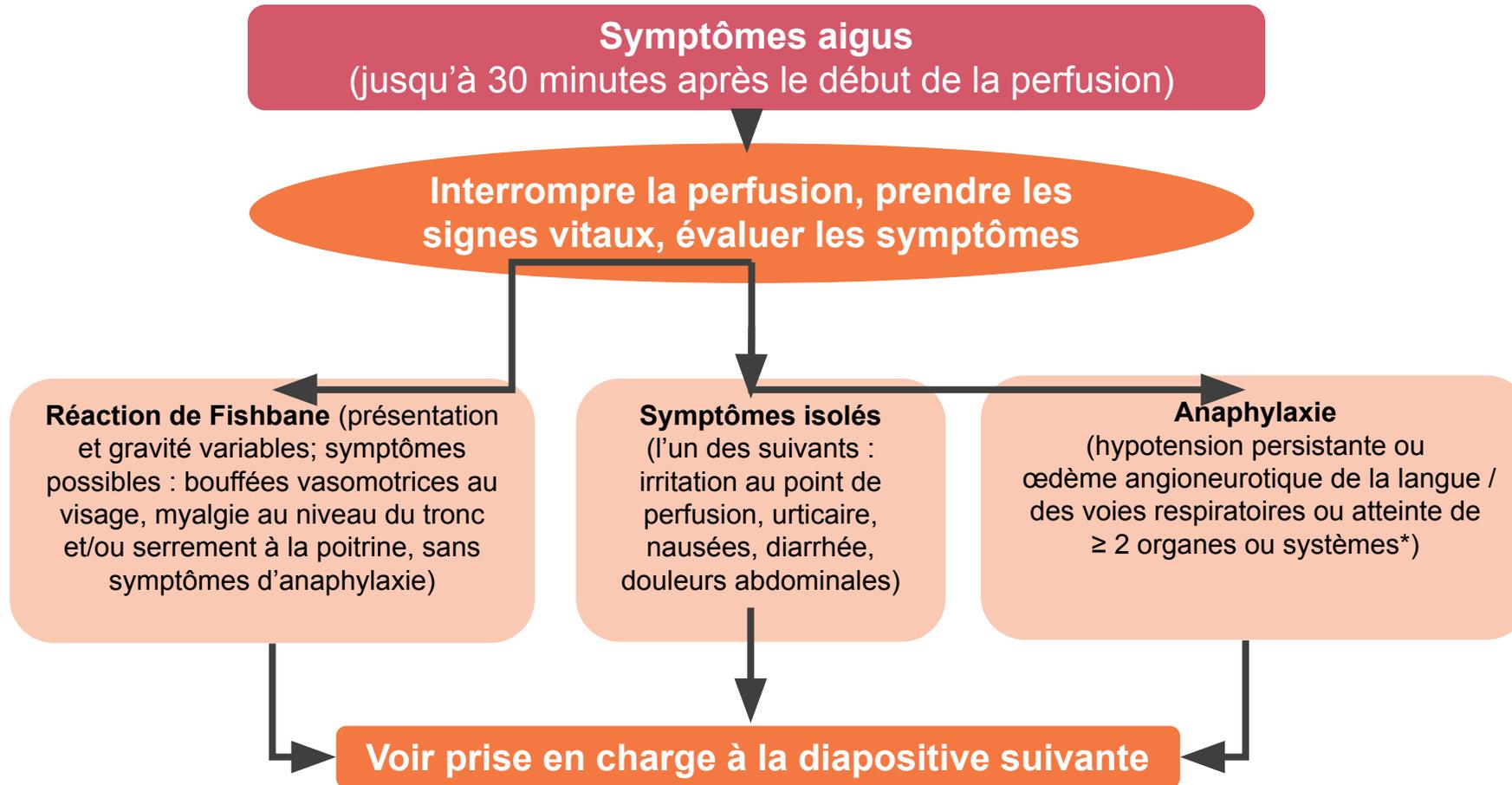
- Dans les essais cliniques de phase II et III, 3922 patients ont été traités et 3622 effets indésirables ont été signalés chez 1638 patients (42 %).
- Les EIST les plus fréquents (signalés chez plus de 5 % des patients; termes privilégiés) ont été :
 - nausées (97 [2 %])
 - céphalées (92 [2 %]),
 - rhinopharyngite (80 [2 %])
 - diarrhée (71 [2 %]),
 - constipation (63 [2 %]),
 - étourdissements (59 [2 %]),
- Parmi les 3622 EI, 346 étaient des effets indésirables graves qui ont touché 273 patients (7 %).
- Aucun effet indésirable grave survenu pendant le traitement n'a été signalé chez plus de 1 % des patients traités. L'EI grave le plus fréquent a été la pneumonie (11 patients) et l'insuffisance cardiaque congestive (10 patients).
- Fréquence des RHS sévères < 1/ 200 000 perfusions¹
- Fréquence des RHS sévères similaires entre FIM et Fer Sucrose²

1. Chertow GI M, et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 378–382

2. Kalra P, et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016, 25:529–535

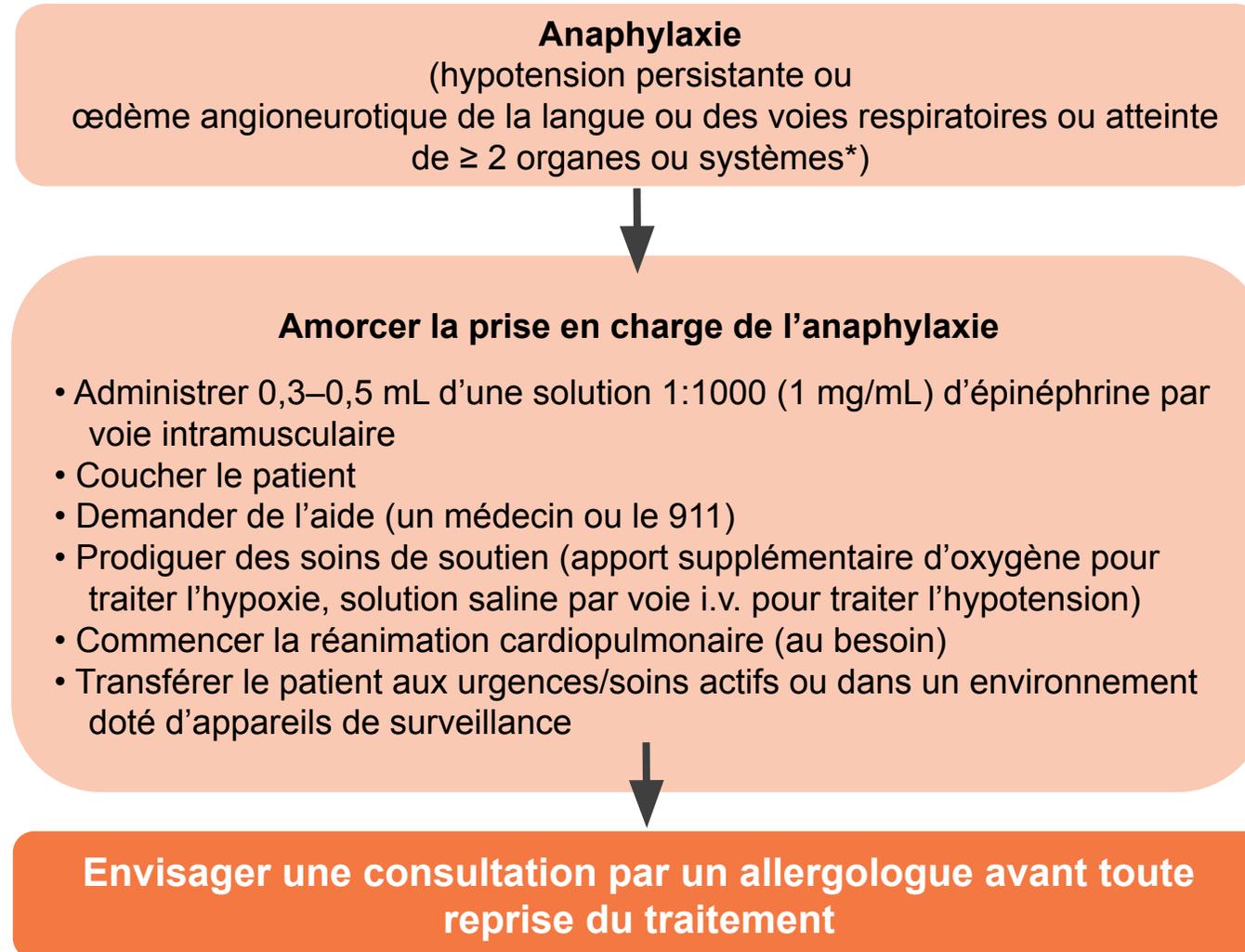
Chaque administration de fer par voie intraveineuse est associée à un risque de réaction d'hypersensibilité. Afin de minimiser ce risque, il faut réduire le nombre d'administrations au minimum.

Prise en charge des réactions d'hypersensibilité aux préparations de fer i.v. : consensus d'experts canadiens



* *Peau* : urticaire, œdème angioneurotique autre que des voies respiratoires; *appareil cardiovasculaire* : hypotension, douleur thoracique; *appareil respiratoire* : stridor, bronchospasme; *appareil gastro-intestinal* : vomissements, douleurs abdominales

Prise en charge des réactions anaphylactiques aux préparations de fer i.v. : consensus d'experts canadiens



INESSS- Traitement au fer intraveineux chez l'adulte 1

Personne de 18 ans ou plus qui présente une **carence martiale, qu'elle soit absolue ou relative**, définie par au moins l'une des conditions suivantes :

- Ferritine inférieure à 15 mcg/L : carence martiale absolue
- Ferritine entre 15 et 30 mcg/L : carence martiale très probable
- En contexte inflammatoire subaigu ou chronique ou en périopératoire : ferritine inférieure à 100 mcg/L peut suggérer une carence martiale
- Insuffisance rénale chronique de stades 3, 4, 5, 5D (y compris dialyse) : ferritine inférieure à 500 mcg/L et saturation de la transferrine (TSAT) inférieure à 30 % peuvent suggérer un état martial sous-optimal
- Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (inférieure ou égale à 40 %) et de classe de la New York Heart Association (NYHA) supérieure ou égale à II : ferritine inférieure à 100 mcg/L ou ferritine entre 100 et 300 mcg/L et TSAT inférieure à 20 %¹

Associée ou non² à de l'anémie, définie par au moins l'une des conditions suivantes :

- Chez l'homme : hémoglobine (Hb) inférieure à 130 g/L
- Chez la femme non enceinte : Hb inférieure à 120 g/L
- Chez la femme enceinte : Hb inférieure à 110 g/L au 1^{er} trimestre, à 105 g/L au 2^e trimestre et à 105 - 110 g/L au 3^e trimestre
- En post-partum immédiat : Hb inférieure à 100 g/L
- Chez la personne atteinte d'un cancer : Hb inférieure à 100 -110 g/L

ET

qui pourrait bénéficier de l'utilisation de fer intraveineux (IV) en raison d'une des conditions suivantes :

INESSS- Traitement au fer intraveineux chez l'adulte 1

ET qui pourrait bénéficier de l'utilisation de fer intraveineux (IV) en raison d'une des conditions suivantes :

- Inefficacité ou intolérance aux préparations de fer à prendre par voie orale¹
- Symptômes sévères d'anémie
- Absorption inadéquate anticipée du fer pris par voie orale (p. ex. syndrome de malabsorption, médicaments administrés via jéjunostomie, gavage en continu)
- Pertes sanguines en continu (p. ex. télangiectasie héréditaire, maladie inflammatoire intestinale active)
- Nutrition parentérale avec durée anticipée supérieure à 2 semaines
- Hémodialyse chronique
- Anémie sévère pendant la grossesse
- Certains cancers avancés

INESSS- Traitement au fer intraveineux chez l'adulte 1

Médicament	Dose	Dilution ¹	Durée d'administration minimale ²	Fréquence minimale entre les doses	Dose totale habituelle
Complexe de gluconate ferrique (12,5 mg de fer élémentaire/mL) Fiole de 5 mL	62,5 mg ou 125 mg	100 mL de NaCl 0,9 %	1 heure	48 heures	1000 mg en doses séparées
Dérisomaltose ferrique (ou fer isomaltoside-1000) (100 mg de fer élémentaire/mL) Fioles de 1, 5 et 10 mL	500 mg, 1000 mg ou 1500 mg ³	100 mL à 250 mL de NaCl 0,9 % <i>(dans 100 mL de NaCl 0,9 % chez les personnes hémodialysées)</i>	1 heure	7 jours	1000 à 2000 mg en doses séparées
Fer-saccharose⁴ (20 mg de fer élémentaire/mL) Fiole de 5 mL	100 mg	100 mL de NaCl 0,9 %	30 minutes <i>(1 heure chez les personnes hémodialysées)</i>	48 heures	1000 mg en doses séparées
	200 mg	100 mL de NaCl 0,9 %	1 heure		
	300 mg	250 mL de NaCl 0,9 %	1,5 heure		

INESSS- Traitement au fer intraveineux chez l'adulte 1

5. SURVEILLANCE ET SUIVI

! Considérations importantes

- ▶ Les effets indésirables graves sont peu fréquents et les vraies réactions anaphylactiques sont rares. La réaction de Fishbane et les symptômes isolés qui peuvent se produire pendant l'administration ne devraient pas être interprétés comme des réactions indésirables graves.
- ▶ Le fer IV ne devrait pas être administré si la personne est hémodynamiquement instable.

5.1 Avant, pendant et jusqu'à 30 minutes après la fin de l'administration IV

- ▶ Des précautions sont nécessaires pour chaque dose de fer IV donnée, même si les administrations précédentes ont été bien tolérées.

PARAMÈTRES À SURVEILLER	SÉQUENCE DE SURVEILLANCE
<ul style="list-style-type: none">▶ Signes vitaux<ul style="list-style-type: none">○ Tension artérielle (TA), fréquence cardiaque (FC), fréquence respiratoire (FR), saturation en oxygène (SpO₂), température (T)▶ Effets indésirables (voir tableau de la section 3.2)▶ Débit de la perfusion▶ Irritation au site d'injection	<ul style="list-style-type: none">▶ Avant la perfusion▶ Surveillance étroite pendant les 15 premières minutes▶ Toutes les 30 minutes jusqu'à la fin de la perfusion▶ À la fin de la perfusion▶ Jusqu'à 30 minutes⁵ après la fin de la perfusion

Questions?

