



# Hipofosfatemija kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva nakon parenteralne nadoknade željeza: prikaz serije slučajeva

## Hypophosphatemia after parenteral iron replacement in patients with inflammatory bowel disease: a case report series

Dina Ljubas Kelečić<sup>1</sup> , Mislav Jelaković<sup>2</sup>, Ana Barišić<sup>1,2,3</sup>, Marko Brinar<sup>2,3</sup>, Irena Karas<sup>1</sup>, Darija Vranešić Bender<sup>1</sup>, Željko Krznarić<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>2</sup> Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

### Deskriptori

UPALNE BOLESTI CRIJEVA – komplikacije;  
SIDEROPENIČNA ANEMIJA – etiologija, farmakoterapija;  
HIPOFOSFATEMIJA – dijagnoza, kemijski izazvana, liječenje;  
PRIPRAVCI ŽELJEZA – nuspojave, terapijska uporaba;  
MALTOZA – nuspojave; INTRAVENSKA INFUZIJE;  
VITAMIN D

### Descriptors

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES – complications;  
ANEMIA, IRON-DEFICIENCY – drug therapy, etiology;  
HYPOPHOSPHATEMIA – chemically induced, diagnosis, therapy;  
FERRIC COMPOUNDS- administration and dosage, adverse effects, therapeutic use;  
MALTOSE – adverse effects; INFUSIONS, INTRAVENOUS;  
VITAMIN D

**SAŽETAK.** Hipofosfatemija kao nuspojava parenteralne primjene željeza dobro je opisana u dosadašnjoj literaturi, no jasni protokoli ili preporuke o prevenciji, pravodobnom prepoznavanju i liječenju nisu dostupni. Čimbenici rizika koji dovode do pojave hipofosfatemije kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva (IBD) nisu jasno utvrđeni te dodatno otežavaju razumijevanje nastanka hipofosfatemije i dugoročnih komplikacija, a time i potrebne korake u adekvatnom pristupu prevenciji i liječenju. Prikazom serije kliničkih slučajeva četiriju IBD bolesnika želimo pokazati heterogenost kliničke prezentacije hipofosfatemije, utjecaja nutritivnih, upalnih i drugih čimbenika te moguće modalitete liječenja. Također, želimo istaknuti koja je skupina IBD bolesnika izložena dodatnom riziku razvoja ove nuspojave s ciljem pravodobnog dijagnosticiranja i početka liječenja.

**SUMMARY.** Hypophosphatemia as a side effect of parenteral iron administration has been well described in the recent literature. However clear protocols or recommendations for prevention, timely recognition and treatment are not available. Different data on risk factors in patients with inflammatory bowel disease (IBD) according to the published papers further complicate the understanding of hypophosphatemia and long-term complications, and thus the necessary steps in an adequate approach to prevention and treatment. By presenting a series of clinical cases of four IBD patients, we want to show the heterogeneity of the clinical presentation of hypophosphatemia, the influence of nutritional, inflammatory and other factors and also possible treatment modalities. Furthermore, we want to point out which group of IBD patients is at additional risk of developing hypophosphatemia, with the aim of timely diagnosis and treatment initiation.

Upalne bolesti crijeva (engl. *Inflammatory bowel disease*, IBD), u koje ubrajamo ulcerozni kolitis (UC) i Crohnovu bolest (CB), kronične su, idiopatske bolesti koje karakteriziraju periodi relapsa i remisije uz značajan pobol i narušenu kvalitetu života.<sup>1</sup>

Upalne bolesti crijeva imaju svoje izvancrijevne manifestacije, ali i sistemske komplikacije. Smatra se da će do 50% bolesnika razviti jednu od izvancrijevnih manifestacija ili komplikacija, od kojih je anemija najčešća.<sup>2,3</sup> U većini slučajeva riječ je o sideropeničnoj anemiji i anemiji kronične bolesti, a prema najnovijem istraživanju, IBD-bolesnici provode vrijeme u anemičnom stanju gotovo dva mjeseca godišnje ili dvostruko dulje od bolesnika koji nemaju IBD.<sup>4,5</sup> Stoga svi IBD-bolesnici zahtijevaju nadzor u kojem je prvi korak određivanje kompletne krvne slike i serumskog feritina, a s ciljem ranog otkrivanja anemije.<sup>6</sup> Ako se utvrdi sideropenija, u IBD-bolesnika indicirana je parenteralna nadoknada željeza.<sup>3</sup> Parenteralna primjena željeza prvi je izbor u liječenju umjerene do teške anemije IBD-bolesnika s obzirom na slabu bioraspoloživost, gastrointestinalne nuspojave, ali i utjecaj na mi-

krobiotu i aktivnost bolesti kod peroralne primjene željeza.<sup>7,8</sup>

Najčešće propisivani pripravci parenteralnog željeza jesu željezo karboksimaltoza (FCM) i željezo derizomaltoza (FDI).<sup>9</sup> Iako se radi o pripravcima dobroga sigurnosnog profila, nuspojave parenteralne nadoknade željeza mogu biti rane (u prvih nekoliko minuta nakon primjene) kao primjerice „fishbane“ reakcija<sup>10</sup> koju karakteriziraju crvenilo lica, akutna bol u prsima i/ili leđima i stezanje s dispnejom ili bez dispneje ili reakcije preosjetljivosti te kasne (24 – 72 h nakon primjene) reakcije kao mialgije, simptomi prehlade te hipofosfatemija (5 – 20 dana nakon primjene).<sup>11</sup> Hipofosfatemija može izazvati brojne akutne i kronične komplikacije, posebice nakon višestrukih aplikacija željeza. Kliničke manifestacije hipofosfatemije su umor,

### Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Dina Ljubas Kelečić, mag. pharm., <https://orcid.org/0000-0003-4310-7580>  
Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb,  
Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: [ljubas.dina@gmail.com](mailto:ljubas.dina@gmail.com)

Primljeno 12. svibnja 2022., prihvaćeno 30. kolovoza 2022.

TABLICA 1. DEMOGRAFSKI, KLINIČKI I LABORATORIJSKI PODATCI PRIKAZANIH BOLESNIKA  
TABLE 1. PATIENT DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND LABORATORY DATA

	1	2	3	4
Dob (g)/spol / Age/gender	33/M	27/Ž / F	25/Ž / F	48/M
Osnovna bolest / Underlying disease	Mb Crohn / Crohn's disease	Mb Crohn / Crohn's disease	Ulcerozni kolitis / Ulcerative colitis	Mb Crohn / Crohn's disease
ITM / BMI	20,3	18,6	20,2	25
Klinička remisija (da/ne) / Clinical remission (yes/no) Harvey-Bradshaw indeks (HBI) / Harvey-Bradshaw index (HBI) pMayo indeks / pMayo index	Da / Yes HBI 4	Ne / No HBI 6	Da / Yes pMayo 1	Da / Yes HBI 4
Osnovna terapija UBC / Basic therapy UBC	Anti-TNF	Anti-TNF	Tofacitinib	Ustekinumab
Parenteralno željezo (vrsta/doza) / Parenteral iron (type/dose)	FCM/ 2500 mg IV	FCM/1000 mg IV	FCM/1000 mg IV	FCM/1000 mg IV
Simptomi hipofosfatemije / Hypophosphatemia symptoms	Umor, opća slabost / Fatigue, general weakness	Opća slabost, mučnina / General weakness, nausea	Umor / Fatigue	Umor, slabost u nogama / Fatigue, leg weakness
Dani do pojave simptoma / Number of days before symptom onset	14	7	2	5
Liječenje* / Treatment*	– IV nadoknada tijekom 9 dana u dnevnoj bolnici / IV replacement for 9 days in outpatient clinic – fosfatni prašci u dozi 0,75 g (P) dnevno tijekom 2 tjedna / phosphate powders: 0,75 g (P) daily for 2 weeks	– IV nadoknada tijekom 2 tjedna na odjelu / IV replacement for 2 weeks in hospital ward	– IV nadoknada tijekom 3 dana u dnevnoj bolnici / IV replacement for 3 days in outpatient clinic – fosfatni prašci u dozi 1 g (P) dnevno tijekom 3 tjedna / phosphate powders at a dose of 1 g (P) daily for 3 weeks	Bez nadoknade / No replacement
Vitamin D u serumu / Serum vitamin D	51,5 nmol/L	20 nmol/L	50 nmol/L	52,6 nmol/L
Nadomjesna terapija vitaminom D / Vitamin D therapy	Kalcitriol 0,25 mcg Kolekalciferol 4000 IU / Calcitriol 0,25 mcg Cholecalciferol 4000 IU	Kalcitriol 0,25 mcg Kolekalciferol 2000 IU / Calcitriol 0,25 mcg Cholecalciferol 2000 IU	Kolekalciferol 2000 IU / Cholecalciferol 2000 IU	Kalcitriol 0,25 mcg / Calcitriol 0,25 mcg

ITM – indeks tjelesne mase / body mass index; HBI – Harvey-Bradshaw indeks / Harvey-Bradshaw index; Anti-TNF – čimbenik tumorske nekroze / tumor necrosis factor; FCM – željezo karboksimaltoza / ferric carboxymaltose; \*IV nadoknada kalijevim fosfatom / IV potassium phosphate; peroralna nadoknada praškastim oblicima natrijeva fosfata / peroral powdered forms of sodium phosphate; P – fosfor / phosphorus

miopatija, respiratorno zatajenje i osteomalacija.<sup>12,13</sup> Prema dostupnoj literaturi, što uključuje i randomizirana klinička ispitivanja i njihove metaanalize, incidencija hipofosfatemije razlikuje se ovisno o vrsti primijenjenog pripravka 0 – 92% te je rizik znatno veći prilikom aplikacije FCM-a.<sup>13</sup>

U dostupnoj literaturi postoje značajne razlike u težini, trajanju i dijagnostičkom pristupu, odnosno načinu prepoznavanja hipofosfatemije nakon aplikacije parenteralnog željeza. U ovom radu prikazane su kliničke i laboratorijske karakteristike IBD-bolesnika koji su razvili hipofosfatemiju nakon aplikacije FCM-a s ciljem prikaza prepoznavanja, pravodobnog dijagnosticiranja, liječenja i praćenja tih bolesnika.

## Metode

Prikazani bolesnici liječeni su u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Korišteni su podatci iz elektroničke medicinske dokumentacije, uključujući anamnezu, klinički status i laboratorijske nalaze. Hipofosfatemija je definirana kao vrijednost ispod 0,71 mmol/L. Kod svih bolesnika isključeni su drugi potencijalni uzroci hipofosfatemije, uključujući *refeeding*-sindrom, lijekove te bubrežnu funkciju i endokrinološke poremećaje. Koncentracija fosfata u serumu određena je standardnom laboratorijskom metodom (*Cobas c 501, Roche UV-fotometrijom s amonijevim molibdatom*), uobičajenom u kliničkoj praksi.

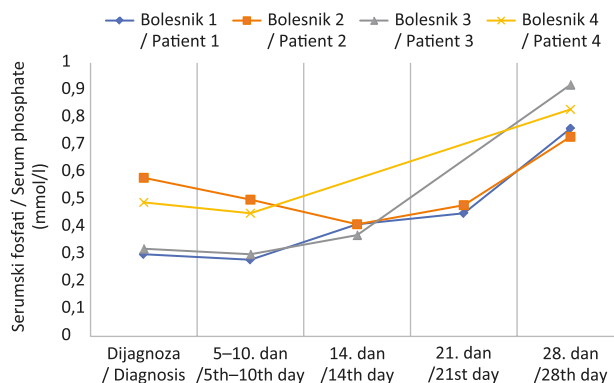
## Rezultati

Osnovne kliničke i demografske karakteristike IBD-bolesnika prikazane su u tablici 1. Svi prikazani bolesnici oboljeli su od IBD-a te im je dijagnoza postavljena sukladno važećim međunarodnim smjernicama.<sup>14</sup> Riječ je uglavnom o mlađim bolesnicima, kompleksnoga kliničkog tijeka, koji su liječeni s više linija terapije uključujući konvencionalnu i biološku terapiju. Tri od četiri bolesnika prethodno su kirurški liječeni, bolesnik 1: desnostrana hemikolektomija s resekcijom terminalnog ileuma, bolesnica 2: resekcija ascendensa i transversuma i bolesnik 4: parcijalna resekcija jejunuma te desnostrana hemikolektomija s resekcijom terminalnog ileuma. Svi su prikazani bolesnici u tijeku razvoja hipofosfatemije liječeni biološkom terapijom te je, osim kod bolesnice 2, postignuta klinička remisija bolesti. Sideropenična anemija utvrđena je rutinskim nadzorom u Dnevnoj bolnici gdje su bolesnici primali i parenteralnu nadoknadu željeza u dozama navedenim u tablici 1. Svi su bolesnici imali uredne vrijednosti fosfata prije aplikacije željeza. Dominantan simptom hipofosfatemije kod svih bolesnika bila je opća slabost i umor, dok se vrijeme proteklo od aplikacije željeza do pojave simptoma znatno razlikovalo među bolesnicima.

Hipofosfatemija je kod bolesnika 1, 2 i 3 liječena parenteralnom nadoknadom fosfata (otopina kalijeva hidrogen fosfata i kalijeva dihidrogen fosfata u 5% glucozi ili fiziološkoj otopini) s obzirom na inicijalno prisutne niske vrijednosti u serumu te prisutne simptome. Doziranje kalijeva fosfata parenteralnim putem ovisilo je o serumskim vrijednostima fosfata s najvišom dozom na perifernu venu do 15 mmol fosfata u 500 ml infuzije tijekom tri sata. Kod bolesnika 1 i 3 prekinuta je parenteralna i uvedena daljnja peroralna nadoknada fosfata ovisno o promjeni kliničkih simptoma, a sukladno subjektivnoj procjeni kliničara. Bolesnici su uzimali peroralnu nadoknadu fosfata (prašak dviju soli: natrijev dihidrogen fosfat, natrijev hidrogen fosfat bezvodni) do korekcije serumskih vrijednosti fosfata. Kod bolesnika 4 došlo je do oporavka hipofosfatemije bez IV ili peroralne nadoknade fosfata. Svim bolesnicima propisan je vitamin D te je, ovisno o toleranciji, savjetovana prehrana bogata fosforom. Tijekom parenteralnog liječenja koncentracija fosfata određivana je svakodnevno, a nakon prelaska na peroralnu terapiju praškastim oblicima minimalno jednom tjedno. Laboratorijski tijek liječenja prikazan je na slici 1.

## Diskusija

Sukladno hrvatskim Smjernicama za kliničku prehranu kod upalnih bolesti crijeva te smjernicama ECCO, primjena željeza parenteralnim putem indicirana je kao prva linija liječenja anemije IBD-bolesnika



SLIKA 1. PROMJENA SERUMSKIH VRIJEDNOSTI FOSFATA TIJEKOM LIJEČENJA HIPOFOSFATEMIJE KOD PRIKAZANIH SLUČAJEVA  
FIGURE 1. CHANGE IN SERUM PHOSPHATE LEVELS DURING TREATMENT OF HYPOPHOSPHATEMIA IN PRESENTED CASES

s klinički aktivnom bolesti, prethodnom intolerancijom na oralno željezo, hemoglobinom manjim od 100 g/L te kod potrebe stimulacije eritropoeze.<sup>6,14</sup> U posljednjih desetak godina razvijene su novije formulacije parenteralnog željeza kao FMC, FDI ili ferumoksitol kako u svrhu brže i sigurnije primjene većih doza željeza tako i zbog mogućnosti njihove ambulantne primjene kako bi se rasteretili bolnički sustavi.<sup>15</sup> Međutim, prema recentnim radovima i prikazima slučajeva, ne može se zanemariti hipofosfatemija, čija učestalost, duljina i ozbiljnost osobito prate primjenu FMC-a.<sup>2</sup> Iako se uglavnom radi o asimptomatskoj blagoj do umjerenoj hipofosfatemiji, postoje i slučajevi klinički ozbiljne simptomatske i dugotrajne hipofosfatemije s relevantnim posljedicama kao što su osteomalacija i pseudofrakture.<sup>16,17</sup>

Novija istraživanja kod IBD-bolesnika liječenih FMC-om ukazuju na potencijalni mehanizam nastanka hipofosfatemije kroz porast intaktnog čimbenika rasta fibroblasta 23 (engl. *fibroblast growing factor 23*, FGF23) koji ima važnu ulogu u regulaciji razina fosfata u tijelu.<sup>18,19</sup> FGF23 dovodi do hipofosfatemije inhibicijom natrij-ovisnog kotransportera fosfata, zbog čega se fosfati gube u bubrežima. Osim toga, FGF23 smanjuje i aktivaciju 25-hidroksi-vitamina D u 1,25-dihidroksi-vitamin D (kalcitriol) zbog čega nastaju hipokalcijemija i sekundarni hiperparatireoidizam, a time i povećano izlučivanje fosfata u mokraći.<sup>20</sup>

Hipofosfatemija nastaje u 55% slučajeva bolesnika koji su primali FMC ili FDI bez obzira na prisutnost IBD-a i, suprotno pretpostavkama, nije povezana sa spolom, dobi, dijagnozom, fenotipom bolesti, težinom upale kao ni s inicijalnim statusom vitamina D.<sup>21-23</sup> Najveću dostupnu randomiziranu studiju primjene FCM-a u IBD bolesnika proveli su Fang i suradnici. U toj studiji zabilježeno je sniženje vrijednosti fosfata za 38% unutar prva dva tjedna terapije (početak  $1,12 \pm 0,22$  mmol/L; drugi tjedan  $0,69 \pm 0,24$  mmol/L), a do spontane normalizacije došlo je do 12. tjedna.<sup>21</sup>

U našem prikazu serije slučajeva IBD-bolesnika hipofosfatemija je nakon primjene FMC-a bila blaga do teška prema serumskim vrijednostima fosfata, dok su klinički simptomi kod svih bolesnika bili blagi. Teška simptomatska hipofosfatemija bilježi se pri serumskim vrijednostima fosfata nižim od 0,32 mmol/L. Slični su podatci i u dosadašnjim prikazima slučajeva i radovima, gdje je uglavnom hipofosfatemija nakon parenteralne nadoknade željeza bila asimptomatska ili s blagim i nespecifičnim simptomima koje je teško razlikovati od uobičajenih simptoma anemije uzrokovane nedostatkom željeza te činjenicom da umor nerijetko prati IBD bolesnike čak i u remisiji bolesti.<sup>24,25</sup> Također, kod većine bolesnika dolazi do normalizacije vrijednosti fosfata unutar prvih 28 dana, iako su zabilježeni protrahirani slučajevi hipofosfatemije u trajanju do šest mjeseci.<sup>21,22</sup>

Nadalje, iako se smatra da ponavljane infuzije s FMC-om povećavaju rizik dugotrajne hipofosfatemije, riječ je uglavnom o opservacijskim podacima iz studija i prikaza slučajeva na kojima se ne može temeljiti jasna preporuka, osobito jer postoje i slučajevi u literaturi kod kojih su bolesnici razvijali hipofosfatemiju nakon samo jedne parenteralne aplikacije željeza.<sup>12</sup> IBD-bolesnici svakako pripadaju skupini bolesnika povećanog rizika razvoja hipofosfatemije i njezina protrahiranog tijeka, a razlozi za to su višestruki. Anemija je jedna od najčešćih izvancijevnih manifestacija IBD-a te samim time ti bolesnici zahtijevaju višekratne parenteralne nadoknade, što dugoročno povećava rizik razvoja nuspojava preparata parenteralnog željeza kao, primjerice, kod našeg bolesnika 1 koji ima i najsporiji oporavak hipofosfatemije za razliku od ostalih bolesnika kod kojih su primijenjene znatno niže doze uz brži oporavak serumskih vrijednosti fosfata.

Svim bolesnicima iz prikaza slučaja bila je propisana i peroralna nadomjesna terapija vitamina D s obzirom na to da je, osim ranije navedenoga rizičnog čimbenika malnutricije, nedostatak vitamina D visoko prevalentan kod IBD-bolesnika.<sup>26</sup> Osim toga, podatci u literaturi pokazuju da je razina FGF23 povišena kod bolesnika s aktivnom, sistemskom upalom, što je također moguće važan rizični čimbenik kod IBD-bolesnika s obzirom na ulogu FGF23 u regulaciji fosfata.<sup>27</sup> U našem prikazu slučajeva ozbiljniju i dugotrajniju hipofosfatemiju imali su bolesnici s nižom tjelesnom masom i bolesnici kod kojih je bolest bila klinički aktivnija.

Uobičajeni čimbenici rizika nastanka i duljine hipofosfatemije nakon parenteralne primjene željeza su niska tjelesna masa i niske inicijalne serumske vrijednosti fosfata.<sup>18</sup> Malnutricija, osobito kroničnog tipa, koja nerijetko prati i bolesnike s Crohnovom bolesti, rizični je čimbenik nastanka hipofosfatemije s obzirom na to da ti bolesnici mogu imati i unutarstanični

deficit fosfata.<sup>28</sup> Čini se da se klinički značajnija hipofosfatemija uglavnom javlja kod bolesnika manje tjelesne mase odnosno nižeg indeksa tjelesne mase (ITM), a niže bazalne vrijednosti fosfata i nizak ITM su također nezavisni prediktori kronične, perzistentne hipofosfatemije.<sup>9,29</sup>

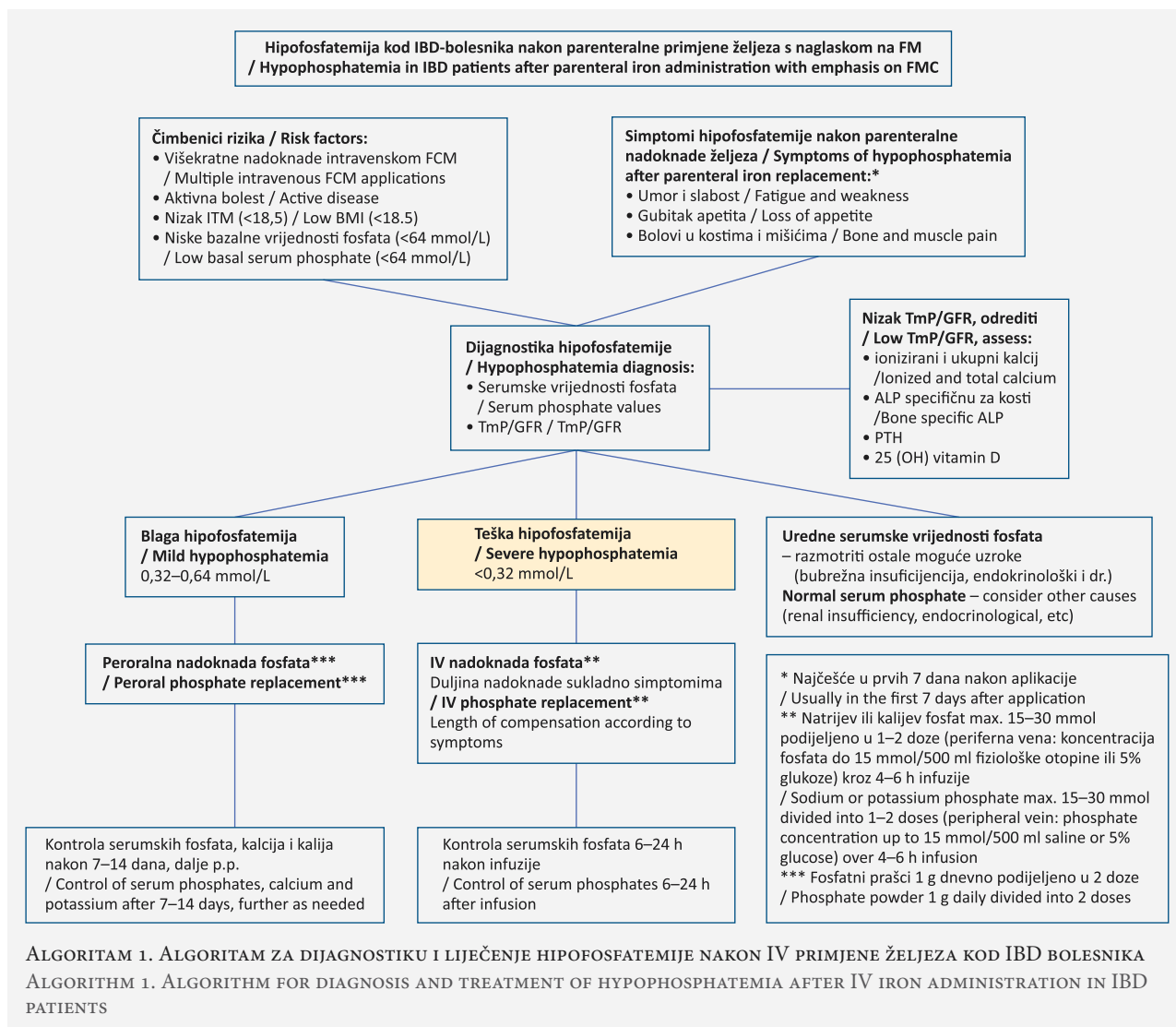
Iznimno je važno istaknuti da, osim već opisanih neposrednih komplikacija, postoje i značajni rizici dugotrajne, neprepoznate hipofosfatemije koji su od posebnog značaja kod IBD-bolesnika. Poglavitno ona pridonosi riziku razvoja osteoporozе i osteomalacije. Prikazani su brojni slučajevi osteomalacije u hipofosfatemiji kod bolesnika koji su liječeni FCM-om u ponavljanim infuzijama, u razdobljima od 8 mjeseci do 15 godina.<sup>34–37</sup> Jasno je da su IBD-bolesnici pod visokim rizikom razvoja osteoporozе te da je ona u toj skupini bolesnika visoko prevalentna. Prema nedavno objavljenom preglednom radu na 3661 IBD-bolesniku, ukupna prevalencija iznosila je 4 – 9%.<sup>34</sup> Čimbenici rizika osteoporozе dobro su poznati i opisani, a među značajnije za IBD-bolesnike ubrajaju se dugogodišnja primjena glukokortikoida, niske serumske vrijednosti vitamina D i nizak ITM.<sup>34,35</sup> Ako navedenim rizičnim čimbenicima pridodamo kroničnu, neprepoznatu hipofosfatemiju, jasno je da rizik dodatno raste. Upravo zbog nemogućnosti predviđanja nastanka i trajanja hipofosfatemije kod rizičnih bolesnika, ali i otežanog prepoznavanja, važno je praćenje fosfata nakon IV primjene željeza, osobito FMC-a, što preporučuju i regulatorna tijela.<sup>36</sup>

Preporuke za dijagnostiku hipofosfatemije obuhvaćaju mjerenje serumskih vrijednosti fosfata kod bolesnika koji primaju višestruke doze željeza IV, koji imaju pogoršanje simptoma kao umora, bolova u kostima ili mišićima, te procjenu frakcijskog izlučivanja fosfata (FEPi) ili TmP/GFR (omjer maksimalne tubularne reapsorpcije fosfata i brzine glomerularne filtracije). Ako je FEPi visok ili je TmP/GFR nizak, potrebno je izmjeriti ionizirani i ukupni kalcij, alkalnu fosfatazu specifičnu za kosti, PTH, 25 (OH) vitamin D i 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D.<sup>19</sup>

Liječenje hipofosfatemije uzrokovane FMC-om nije utemeljeno na dokazima i u osnovi se svodi na nadoknadu fosfata parenteralnim ili peroralnim putem, nadomjesnu terapiju vitamina D i praćenje bolesnika pod nadzorom iskusnih kliničara i IBD-timova.<sup>12,37</sup>

Peroralna nadoknada fosfata indicirana je u slučajevima blage i umjerene hipofosfatemije, dok je parenteralna nadoknada fosfata indicirana u slučajevima sa značajnim sniženjem serumskih fosfata (<0,32 – 0,48 mmol/L), teškim kliničkim simptomima, kod bolesnika sa značajno smanjenom apsorptivnom površinom crijeva te u slučaju intolerancije peroralnih pripravaka. Doziranje ovisi o serumskim vrijednostima fosfata te o tjelesnoj masi bolesnika. Prema dosadašnjoj literaturi, kod bolesnika s hipofosfatemijom različite etiologije





primjenjuje se IV 0,3 do 0,60 mmol/kg/dan fosfata ovisno o težini hipofosfatemije. Fosfati se primjenjuju u obliku natrijeve ili kalijeve soli tijekom 8 – 12 sati do najviše ukupno 60 – 80 mmol/dan. Visoki unos fosfata IV zahtijeva pažljivo praćenje vitalnih funkcija i laboratorijskih parametara (fosfati, kalcij, magnezij, bubrežna funkcija). Kod bubrežnih bolesnika potrebno je napraviti prilagodbu doze.<sup>38</sup> Peroralni pripravci fosfora dolaze isto kao natrijeve ili kalijeve soli i doziraju se od 1 do 3 g dnevno, ovisno o tome je li riječ o blagoj ili umjerenoj hipofosfatemiji, podijeljeno u 4 doze tijekom 7 – 10 dana.<sup>39</sup> Mišljenja smo da je kod bolesnika s hipofosfatemijom uzrokovanom IV primjenom željeza poželjno propisati nadomjesnu primjenu vitamina D u svrhu suportivnog učinka na enteralnu apsorpciju fosfora. Kod dokazanog deficita (<50 nmol/L) propisuje se 6000 IU vitamina D dnevno tijekom 8 tjedana. Za bolesnike koji su u riziku od razvoja deficita propisuje se dnevna doza od 1500 do 2000 IU.<sup>40</sup>

Zaključno, kao IBD-skupinu bolesnika koji su pod visokim rizikom za razvoj hipofosfatemije izdvojili bismo bolesnike koji su liječeni višekratnim nadoknadama FCM-a, imaju aktivnu bolest, niski ITM (<18,5) i niske bazalne vrijednosti fosfata (vidi algoritam 1). Mišljenja smo da je kod tih bolesnika indiciran nadzor, tj. laboratorijska kontrola prije i nakon parenteralne aplikacije željeza. Također, kod bolesnika koji su u visokom riziku potrebno je razmotriti primjenu drugih pripravka parenteralnog željeza s manjom vjerojatnosti pojave hipofosfatemije.

Iz svih navedenih razloga važno je imati jasnu strategiju i algoritam pravodobnog prepoznavanja i adekvatnog liječenja hipofosfatemije.

## LITERATURA

- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T i sur. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohn Colitis*. 2020;14(1):4–22.

2. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM i sur. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn Colitis*. 2016;10(3):239–54.
3. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP i sur. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohn Colitis* [Internet]. 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
4. Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1198–208.
5. Patel D, Yang YX, Trivedi C, Kavani H, Xie D, Medvedeva E i sur. Incidence, Duration, and Management of Anemia: A Nationwide Comparison Between IBD and Non-IBD Populations. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(6):934–40.
6. Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Tonkić A, Čuković-Čavka S, Mijandrušić-Sinčić B i sur. Smjernice za kliničku prehranu kod upalnih bolesti crijeva. *Liječ Vjesn*. 2018;140(3–4):106–19.
7. Gargallo-Puyuelo CJ, Alfambra E, García-Erce JA, Gomollon F. Iron Treatment May Be Difficult in Inflammatory Diseases: Inflammatory Bowel Disease as a Paradigm. *Nutrients*. 2018;10(12):1959.
8. Lee T, Clavel T, Smirnov K, Schmidt A, Lagkouvardos I, Walker A i sur. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut*. 2017;66(5):863–71.
9. Emrich IE, Lizzi F, Siegel JD, Seiler-Mussler S, Ukena C, Kadu-Mulindwa D i sur. Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose—the randomized controlled HOME aFers study. *BMC Med*. 2020;18(1):178.
10. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, Kaupke CJ, Lim V, Wish J. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996;28(4):529–34.
11. Richards T, Breymann C, Brookes MJ, Lindgren S, Macdougall IC, McMahon LP i sur. Questions and answers on iron deficiency treatment selection and the use of intravenous iron in routine clinical practice. *Ann Med*. 2021;53(1):274–85.
12. Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(4):266–75.
13. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M i sur. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside—a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(5):2256–73.
14. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V i sur. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn Colitis*. 2019;13(2):144–64.
15. Blumenstein I, Shanbhag S, Langguth P, Kalra PA, Zoller H, Lim W. Newer formulations of intravenous iron: a review of their chemistry and key safety aspects – hypersensitivity, hypophosphatemia, and cardiovascular safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(7):757–69.
16. Blazevic A, Hunze J, Boots JMM. Severe hypophosphataemia after intravenous iron administration. *Neth J Med*. 2014;72(1):49–53.
17. Fang W, McMahon LP, Bloom S, Garg M. Symptomatic severe hypophosphatemia after intravenous ferric carboxymaltose. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;3(5):438–40.
18. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *J Clin Investig Insight*. 2018;3(23):e124486.
19. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M i sur. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone*. 2022;154:116202.
20. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y i sur. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):429–35.
21. Fang W, Kenny R, Rizvi QUA, McMahon LP, Garg M. Hypophosphataemia after ferric carboxymaltose is unrelated to symptoms, intestinal inflammation or vitamin D status. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):183.
22. Detlie TE, Lindström JC, Jahnsen ME, Finnes E, Zoller H, Moum B i sur. Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(4):397–406.
23. Eustatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B i sur. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846–53.e1–2.
24. Glaspy JA, Lim-Watson MZ, Libre MA, Karkare SS, Hadker N, Bajic-Lucas A i sur. Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:245–59.
25. Villoria A, García V, Dosal A, Moreno L, Montserrat A, Figuerola A i sur. Fatigue in out-patients with inflammatory bowel disease: Prevalence and predictive factors. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181435.
26. Guzman-Prado Y, Samson O, Segal JP, Limdi JK, Hayee B. Vitamin D Therapy in Adults With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(12):1819–30.
27. David V, Francis C, Babitt JL. Ironing out the cross talk between FGF23 and inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;312(1):F1–F8.
28. Fierz YC, Kenmeni R, Gonthier A, Lier F, Pralong F, Coti Bertrand P. Severe and prolonged hypophosphatemia after intravenous iron administration in a malnourished patient. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(4):531–3.
29. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res*. 2013;28(8):1793–803.
30. Bartko J, Roschger P, Zandieh S, Brehm A, Zwerina J, Klaushofer K. Hypophosphatemia, Severe Bone Pain, Gait Disturbance, and Fatigue Fractures After Iron Substitution in Inflammatory Bowel Disease: A Case Report. *J Bone Miner Res*. 2018;33(3):534–9.
31. Klein K, Asaad S, Econs M, Rubin JE. Severe FGF23-based hypophosphataemic osteomalacia due to ferric carboxymaltose administration. *Brit Med J Case Rep*. 2018;2018:bcr2017222851.
32. Moore KL, Kildahl-Andersen O, Kildahl-Andersen R, Tjønnfjord GE. Uncommon adverse effect of a common medication. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133(2):165.

33. Urbina T, Belkhir R, Rossi G, Carbonnel F, Pavy S, Collins M i sur. Iron Supplementation-Induced Phosphaturic Osteomalacia: FGF23 is the Culprit. *J Bone Miner Res.* 2018;33(3): 540–2.
34. Kärnsund S, Lo B, Bendtsen F, Holm J, Burisch J. Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(35): 5362–74.
35. Schüle S, Rossel JB, Frey D, Biedermann L, Scharl M, Zeitz J i sur. Prediction of low bone mineral density in patients with inflammatory bowel diseases. *Un Eur Gastroenterol J.* 2016; 4(5):669–76.
36. *Drug Safety Update volume 14, issue 4: November 2020: 3.* Dostupno na: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ferric-carboxymaltose-ferinject-risk-of-symptomatic-hypophosphataemia-leading-to-osteomalacia-and-fractures>. Pristupljeno: 2. 2. 2022.
37. Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):696–706.
38. García Martín A, Varsavsky M, Cortés Berdonces M, Ávila Rubio V, Alhambra Expósito MR, Novo Rodríguez C i sur. Phosphate disorders and the clinical management of hypophosphatemia and hyperphosphatemia. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed).* 2020;67(3):205–15.
39. Pappoe LS, Singh AK. Hypophosphatemia. U: Mushlin S, Greene H, ur. *Decision Making in Medicine: an algorithmic approach.* 3. izd. Philadelphia: Elsevier; 2009:392–3.
40. Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, Laktašić Žerjavić N, Bošnjak Pašić M, Vrdoljak E i sur. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. *Liječ Vjesn.* 2016;138(5–6):121–32.

