



Priporočila za zdravljenje sideropenične anemije pri bonikih s kronično vnetno črevesno boleznijo z intravenskimi pripravki železa

Recommendations for the management of iron deficiency anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease with intravenous iron therapy

Borut Štabuc*^{1,2}, David Drobne^{1,2}, Gregor Novak^{1,2}, Tomaž Kocjan^{2,3}, Rok Hren^{4,5}, Renata Šibli⁶, Katja Tepeš⁷, Tamara Marušič⁸, Andreja Ocepek^{9,10}

¹ *Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana*

² *Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

³ *Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana*

⁴ *Inštitut za matematiko, fiziko in mehaniko, Jadranska 19, 1000 Ljubljana*

⁵ *Syreon Research Institute, Mexikoi utca 65/A, 1142 Budimpešta*

⁶ *Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje.*

⁷ *Diagnostični center Rogaška d.o.o., Prvomajska ulica 29a, 3250 Rogaška Slatina*

⁸ *Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola*

⁹ *Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

¹⁰ *Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 6–12

Ključne besede: anemija, KVČB, železova karboksimaltoza, železova derizomaltoza, hiposofatemija

Keywords: Anemia, IBD, Ferric carboxymaltose, Ferric derisomaltose, hypophosphatemia

*prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., specialist internist, gastroenterolog, višji svetnik
Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana;
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
Email: borut.stabuc@gmail.com

POVZETEK

Anemija zaradi pomanjkanje železa je pogost spremljevalec kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB), med katero uvrščamo Crohnovo bolezen (CB) in ulcerozni kolitis (UK). Nastane zaradi kombinacije več dejavnikov kot so kronična izguba krvi, nezadosten vnos železa ter motena absorpcija kot posledica vnetja ali resekcije prizadetega dela črevesa. Posledice so kronična utrujenost, slabša fizična zmogljivost, tesnoba in zmanjšana kakovost življenja. Glede na smernice zdravljenja KVČB Evropske organizacije za Crohnovo bolezen in kolitis (*angl. European Crohn's and Colitis Organisation* ali ECCO) se za zdravljenje anemije zaradi pomanjkanja železa pri bolnikih s KVČB priporoča parenteralno nadomeščanje železa. V Sloveniji sta na voljo dve obliki parenteralnega železa, železova karboksimaltoza in železova derizomaltoza. Eden pomembnejših neželenih pojavov pri parenteralnem nadomeščanju železa je hipofosfatemija, ki se pogosteje pojavi po aplikaciji železove karboksimaltoze in lahko privede do dolgotrajnih zapletov, ki dodatno okrnijo kakovost življenja bolnikov s KVČB.

Izbor oblike parenteralnega železa je pri bolnikih s KVČB individualen in je odvisen od prisotnosti dejavnikov tveganja za razvoj hipofosfatemije in od pogostnosti nadomeščanja železa.

UVOD

Splošno sprejeta definicija anemije Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) anemijo opredeljuje kot koncentracijo hemoglobina (Hb) < 130 g/L pri moških, < 120 g/L pri ženskah in < 110 g/L pri nosečnicah (1). Pomanjkanje železa delimo na absolutno in funkcionalno (2).

Absolutno pomanjkanje železa je opredeljeno z znižano koncentracijo serumskega železa (Fe) < 10 $\mu\text{mol/L}$, povišano nenasičeno kapaciteto vezave železa (*angl. Unsaturated Iron Binding Capacity* ali

SUMMARY

Iron deficiency anemia is a common comorbidity in inflammatory bowel disease (IBD), which includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). It develops as a result of a combination of factors, such as chronic blood loss, insufficient dietary iron intake, and impaired absorption due to intestinal inflammation or resection of the affected bowel segment. The consequences include chronic fatigue, reduced physical performance, anxiety, and decreased quality of life. According to the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) guidelines, parenteral iron supplementation is recommended for the treatment of iron deficiency anemia in patients with IBD. In Slovenia, two parenteral iron formulations are available: ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose. One of the most important adverse effects of parenteral iron therapy is hypophosphatemia, which occurs more frequently after administration of ferric carboxymaltose and may lead to long-term complications that further impair the quality of life of patients with IBD.

The choice of parenteral iron formulation in patients with IBD should be individualized and depends on the presence of risk factors for the development of hypophosphatemia and on the frequency of iron supplementation.

UIBC, znižano nasičenostjo transferina < 20 % (znižano razmerje Fe/TIBC, kjer TIBC predstavlja skupno kapaciteto vezave železa, *angl. Total Iron Binding Capacity*) ter znižano koncentracijo feritina < 45 $\mu\text{g/L}$. Najobčutljivejši in najzanesljivejši laboratorijski kazalnik za oceno zaloga železa v organizmu je koncentracija feritina v serumu.

Funkcionalno pomanjkanje železa je opredeljeno s koncentracijo feritina < 100 $\mu\text{g/L}$ (ali 100–300 $\mu\text{g/L}$ pri bolnikih z malignimi obolenji in pri hemodializnih bolnikih) in nasičenostjo transferina ($\text{Fe} \times 100/\text{TIBC}$) < 20 %.

Anemija zaradi pomanjkanja železa je najpogostejši sistemski zaplet pri kronični vnetni črevesni bolezni (KVČB) in je prisotna pri 20–42 % bolnikov, medtem ko je pomanjkanje železa brez anemije prisotno pri 35–76 % bolnikov (3, 4). Anemija zaradi pomanjkanja železa pri KVČB nastane zaradi več dejavnikov kot so kronična izguba krvi skozi sluznico prebavil zaradi ulkusov, erozij ali vnetja; zmanjšane absorpcije železa zaradi vnetja sluznice ali kirurške resekcije prizadetih delov črevesa; zmanjšane vnosa železa; zvišane potrebe po železu med aktivno fazo bolezni zaradi povišane obrata celic in zaradi z vnetjem povezanega pomanjkanja železa zaradi povišanega reaktanta vnetja – hepcidina, ki omeji dostopnost železa za eritropoezo (5, 6).

Simptomi sideropenične anemije, kot so utrujenost, tesnoba, motnje koncentracije, omotica, dispneja, palpitanje ali stenokardija, slabša telesna zmogljivost in kognitivne motnje, se pogosto prekrivajo s simptomi KVČB in pomembno vplivajo na z zdravjem povezano kakovost življenja. Poleg tega lahko anemija podaljša čas celjenja črevesne sluznice in prispeva k vztrajanju aktivnosti bolezni (7).

PRESEJANJE IN DIAGNOSTIKA ANEMIJE ZARADI POMANJKANJA ŽELEZA

Pri vseh bolnikih s KVČB je priporočljivo redno presejanje za anemijo in pomanjkanje železa ob postavitvi diagnoze KVČB, vsaj enkrat letno pri bolnikih v remisiji, vsake 3–6 mesecev pri bolnikih z aktivno boleznijo, pred in po kirurških posegih, ob pojavu simptomov, kot so utrujenost, dispneja, zmanjšana telesna zmogljivost ali kognitivne motnje (8).

Osnovna laboratorijska diagnostika vključuje: popolno krvno sliko (Hb) – za opredelitev anemije (po kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), serumski feritin, ki odraža zaloge železa, transferin in nasičenost transferina (ang. Transferrin Saturation ali TSAT), C-reaktivni protein (CRP) in

po potrebi druge označevalce vnetja za pravilno interpretacijo feritina.

Pri bolnikih s KVČB je treba razlikovati med: anemijo zaradi pomanjkanja železa, anemijo kronične bolezni in mešano obliko anemije. Po potrebi laboratorijsko diagnostiko razširimo in določimo: MCV, MCH, MCHC, število retikulocitov in retikulocitni hemoglobin, vitamin B12, folno kislino, haptoglobin, kreatinin in diferencialno krvno sliko.

Interpretacija izvidov je odvisna od aktivnosti bolezni: Pri neaktivni KVČB gre za pomanjkanje železa, ko je feritin < 45 µg/L. Pri aktivni KVČB gre za pomanjkanje železa ko je feritin < 100 µg/L in/ali TSAT < 20 %. V nejasnih primerih so lahko v pomoč dodatne preiskave, kot so topni receptor za transferin (ang. Soluble Transferrin Receptor ali sTfR), indeks sTfR/log feritin ali retikulocitni hemoglobin (9, 10).

ZDRAVLJENJE SIDEROPENIČNE ANEMIJE

Smernice Evropskega organizacije za Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis (ang. European Crohn's and Colitis Organisation ali ECCO) in Ameriškega gastroenterološkega združenja (American Gastroenterological Association) priporočajo intravensko nadomeščanje železa pri bolnikih s KVČB in sideropenično anemijo, ko je raven Hb manjša od 100 g/L, pri bolnikih z aktivno boleznijo in pomanjkanjem železa ter pri bolnikih, ki ne prenašajo peroralnega železa oz je bilo zdravljenje s peroralnim železom neučinkovito (10–12).

Pri blagi anemiji in klinično neaktivni bolezni je ob dobrem prenašanju in skrbnem spremljanju mogoče peroralno zdravljenje, saj so gastrointestinalni neželeni učinki pogosti, absorpcija železa pa je lahko zmanjšana, zlasti pri aktivnem vnetju ali po kirurških posegih na črevesu. V klinični praksi se priporoča individualno prilagojeno odmerjanje peroralnega železa, pri čemer lahko nižji odmerki ali jemanje vsak drugi dan izboljšajo prenašanje in

sodelovanje bolnika pri zdravljenju (5). Intravensko nadomeščanje železa ne draži sluznice prebavil in ne poslabšuje simptomov KVČB (3).

V Sloveniji sta na voljo dva visoko odmerna intravenska pripravka železa: železova karboksimaltoza (*angl. ferric carboxymaltose* ali FCM) in železova derizomaltoza (*angl. Ferric derisomaltose* ali FDI).

Gre za varni zdravili z enim resnim neželenim učinkom na približno 200.000 aplikacij (13). Najpomembnejši neželeni sopojavi ob parenteralni aplikaciji železa so infuzijske oz. preobčutljivostne reakcije in hipofosfatemija. Infuzijske reakcije se pojavijo pri približno 1–2 % primerov in so večinoma posledica psevdoalergije povezane z aktivacijo komplementa (*angl. Complement Activation–Related Pseudoallergy* ali *CARPA*), ki ni prava alergija (ni IgE-posredovana) ter je običajno blaga in samomejujoča. Prava anafilaksija je izjemno redka, pojavi se pri manj kot 1 na 200.000 infuzij, vendar zahteva takojšnje ukrepanje. Opazni neželeni učinki vključujejo prehodno zvišanje jetrnih encimov (2,2 %), glavobol (1,7 %), in hiperferitinemijo (1,3 %).

Ocena potrebe po nadomeščanju železa navadno določimo s preprosto shemo, ki temelji na izhodiščni vrednosti hemoglobina in telesni teži (Tabela 1) (10).

Tabela 1: preprosta shema za oceno potrebe po železu. (10)

Hemoglobin (g/L)	Telesna masa < 70 kg	Telesna masa ≥ 70 kg
100–130	1000 mg	1500 mg
< 100	1500 mg	2000 mg

Maksimalni enkratni infuzijski odmerek pripravkov železove karboksimaltoze je 20 mg/kg telesne mase, a kumulativno največ 1000 mg tedensko. Ob večjih potrebah lahko odmerek ponovimo vsaj 7 dni po prvem odmerku. Pripravek železove derizomaltoze lahko apliciramo v najvišjem enkratnem in hkrati kumulativnem infuzijskem odmerku 20 mg/kg telesne mase. Štiri tedne po zdravljenju z intraven-

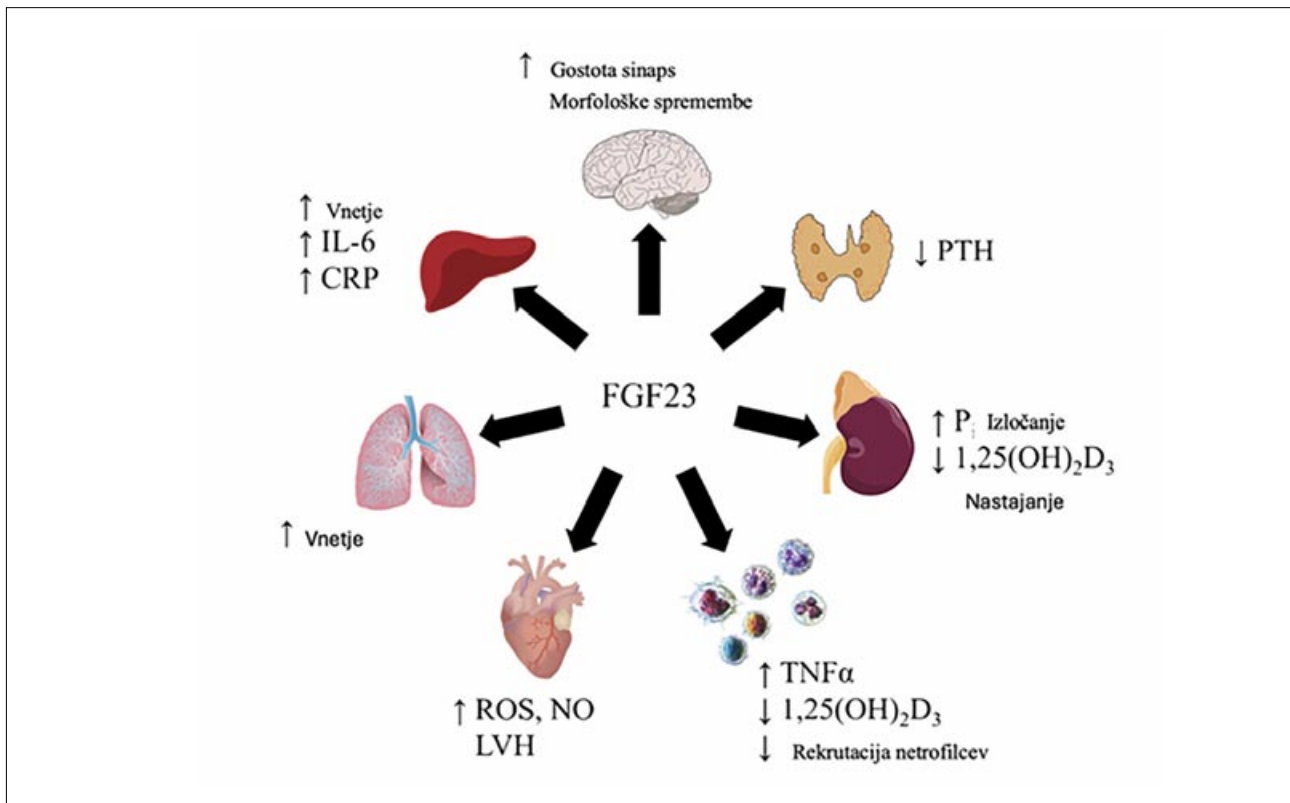
skim železom je potrebno preveriti koncentracije Hb in zalog železa ter v primeru vztrajanja anemije in/ali sideropenije zdravljenje ponoviti po novem izračunu potreb.

HIPOFOSFATEMIJA, POVEZANA Z INTRAVENSKIM ŽELEZOM

Najpomembnejši neželeni učinek nekaterih intravenskih pripravkov železa je hipofosfatemija, opredeljena kot koncentracija fosfata < 0,8 mmol/L. Nastane običajno v prvih dveh tednih po aplikaciji. Fosfat ima ključno vlogo pri presnovi, mineralizaciji kosti, celični strukturi in encimskih procesih.

Mehanizem nastanka hipofosfatemije ni dokončno pojasnjen, najverjetneje pa se pojavi zaradi motnje v razgradnji intaktnega fibroblastnega rastnega faktorja 23 (*angl. Fibroblast Growth Factor 23* ali FGF-23) v telesu (14, 15). Zvišan nivo intaktnega FGF-23 namreč zmanjša reabsorpcije fosfata v ledvičnih tubulih, kar vodi v stalno izgubljanje fosfata s sečem in v hipofosfatemijo. FGF-23 istočasno zavira aktivacijo vitamina D. Posledica zmanjšanja 1,25-dihidroksivitamina D (kalcitriola) in ionizirajočega kalcija je sekundarni hiperparatiroidizem, ki nadalje spodbuja izgubo fosfata, kar prispeva k moteni mineralizaciji kosti (15). Učinki FGF-23 so prikazani na sliki 1.

Glede na koncentracijo fosfata ločimo blago, zmerno, hudo in življenje ogrožajočo hipofosfatemijo. Hipofosfatemija po intravenski aplikaciji železa je večinoma blaga in prehodna, v približno 10 % primerov pa je lahko huda (fosfat pod 0,32 mmol/L). Klinični simptomi se najpogosteje pojavijo še le pri zmerni obliki in vključujejo utrujenost, proksimalno mišično oslabelost ter bolečine v kosteh, kar lahko



Slika 1 (Prirejeno po Rausch in Foller (15): Učinki fibroblastnega rastnega dejavnika 23 (FGF-23) na tkiva. C reaktivna beljakovina, (CRP), anorganski fosfat (Pi), interleukin 6 (IL-6), hipertrofija levega prekata (LVH), paratiroidni hormon (PTH), reaktivne kisikove spojine (ROS), dejavnik tumorske nekroze alfa (TNFalfa), dušikov oksid (NO).

posnema klinično sliko anemije zaradi pomanjkanja železa. Pri hudi obliki, ko se koncentracija fosfata znižana pod 0,32 mmol/L lahko pride do astenije, miopatije in respiratorne odpovedi, parestezij in razdražljivosti, delirija, generaliziranih krčev, motenj zavesti. Pomanjkanje fosfata lahko okvari krčljivost srčne mišice, povezano pa je tudi z višjo incidenco prekatnih motenj ritma ob razvoju akutnega miokardnega infarkta. Zaradi motene mineralizacije kosti lahko kronična zmerna ali huda hipofosfatemija privede do osteomalacije z bolečinami v kosteh in mišicah ter zlomi (16–18).

Pojavnost hipofosfatemije po intravenskem zdravljenju z železom pri bolnikih s KVČB je odvisna od uporabljenih železovih formulacij. Po enkratnem odmerku 1000 mg FMC je pojavnost hipofosfatemije (serumski fosfat < 0,8 mmol/L) 72,5 % po 2 tednih in 21,6 % po 6 tednih po infuziji, pri čemer se zmerna ali huda hipofosfatemija (serumski fosfat < 0,6 mmol/L) pojavi pri 56,9 % bolnikov po 2 tednih

in pri 13,7 % po 6 tednih. Po enkratnem odmerku 1000 mg FDI je pojavnost hipofosfatemije (serumski fosfat < 0,8 mmol/L) 11,3 % po 2 tednih in 3,7 % po 6 tednih, ter 5,7 % po 2 tednih in 1,9 % po 6 tednih za zmerno ali hudo hipofosfatemijo (18). Podobne ugotovitve so potrdile metaanalize in sistematski pregled literature (19–21). V raziskavi PHOSPHARE-IBD so poročali o hipofosfatemiji (< 0,65 mmol/L) pri 51 % bolnikov, ki so bili zdravljeni s FCM, v obdobju do 35 dni po aplikaciji. FCM je bil povezan tudi s hudo in dolgotrajno hipofosfatemijo, ki lahko vztraja do šest mesecev ali dlje (22).

Za obravnavo dolgotrajne hipofosfatemije, povezane z intravenskim železom ni standardnega zdravljenja. Zdravljenje mora biti usmerjeno v zmanjševanje sekundarnega hiperparatiroidizma, na primer z dodajanjem vitamina D. Kronično nadomeščanje fosfata se je treba izogibati, saj le to zvišuje raven paratiroidnega hormona in povečuje izločanje fosfata z urinom, kar lahko hipofosfatemijo še

poslabša (23). Pri blagi, asimptomatski hipofosfatemiji je priporočeno le opazovanje, medtem ko moramo fosfat prehodno nadomeščati pri bolnikih s hudo in/ali simptomatsko hipofosfatemijo (24). Najpomembnejši ukrep pri obravnavi hipofosfatemije je prekinitev uporabe FCM.

Pri bolnikih, ki prejemajo FCM priporočamo spremljanje ravni fosfata v serumu, še posebej pri bolnikih s ponavljajočimi se krvavitvami, z malabsorpcijo, s pomanjkanjem vitamina D in sekundarnim hiperparatiroidizmom in pri vseh bolnikih, ki potrebujejo ponovno infuzijo železa v obdobju 3 mesecev. V vseh teh primerih z visokim tveganjem za razvoj hipofosfatemije, moramo določiti serumski fosfat pred prvim in vsakim naslednjim odmerkom FCM (21). Ker sta blaga in zmerna hipofosfatemija pri večini bolnikov, zdravljenih s FDI, lahko asimptomatski in samoomejujoči, rutinsko spremljanje ravni fosfata pri vseh bolnikih ni priporočeno. Odločitev za spremljanje ravni fosfata po uporabi FDI je odvisna od prisotnosti kliničnih simptomov, ki so sumljivi za hipofosfatemijo. Vsak bolnik, ki poroča tudi o bolečinah v kosteh, mora opraviti slikovno diagnostiko.

FARMAKOEKONOMSKI VIDIKI

Farmakoekonomske analize v več državah, vključno s Slovenijo, so pokazale, da je FDI kljub višji ceni zdravila stroškovno učinkovitejši zaradi nižje pojavnosti hipofosfatemije in manjšega vpliva na kakovost življenja pri bolnikih s KVČB (25–29).

Študija v slovenskem zdravstvenem sistemu, za katerega je značilna 42 % nižja cena zdravila FCM od zdravila FDI, je temeljila na mikrosimulacijskem modelu na ravni posameznega bolnika, prilagojenem slovenskemu stroškovnemu okolju, za desetletno časovno obdobje.

Model je predpostavljala primerljivo hematološko učinkovitost obeh zdravil, ključna razlika pa je bila incidenca in klinični vpliv hipofosfatemije, ki je pogostejša pri FCM. V osnovnem scenariju so bolniki,

zdravljeni s FDI, dosegli dodatnih 0,136 kakovosti prilagojenih življenjskih let (*angl. quality adjusted life year* ali QALY) v primerjavi z zdravilom FCM. Kljub višjim stroškom zdravila FDI je bilo izračunano razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti (*angl. incremental cost-effectiveness ratio* ali ICER) 6.590 eurov na QALY, kar je bistveno pod mejnim ICER v Republiki Sloveniji, ki znaša € 25.000/QALY.

Analiza občutljivosti je pokazala robustnost rezultatov. Tudi v ekstremnem scenariju, kjer je bila cena zdravila FCM postavljena na nič, je zdravilo FDI ostalo stroškovno učinkovito (ICER 12.669 EUR/QALY). Ključni dejavnik stroškovne učinkovitosti zdravila FDI je bil ugodnejši varnostni profil, povezan z nižjim bremenom hipofosfatemije in s tem povezane izgube kakovosti življenja (29).

ZAKLJUČEK

Intravensko nadomeščanje železa je učinkovito in varno zdravljenje sideropenične anemije pri številnih kliničnih stanjih, vključno s kronično izgubo krvi, nosečnostjo, moteno absorpcijo železa in kroničnimi vnetnimi boleznimi. V priporočilih so predstavljene stroškovne smernice za optimalno uporabo intravenskih pripravkov železa in obravnavo hipofosfatemije, povezane z zdravljenjem pri bolnikih s KVČB. Hipofosfatemija po intravenskem zdravljenju z železom je klinično pomemben in pogosto spregledan zaplet, katerega pojavnost in resnost sta močno odvisni od uporabljenega pripravka intravenskega železa. Največje tveganje za hipofosfatemijo je povezano z železovo karboksimaltozo, zlasti pri ponavljajočih se ali visokih odmerkih, medtem ko je tveganje za hipofosfatemijo pri uporabi železovege derizomaltoze bistveno nižje. Čeprav je hipofosfatemija pogosto prehodna in asimptomatska, lahko v hudih ali kroničnih primerih vodi v osteomalacijo in presnovno bolezen kosti. Individualizirana izbira pripravka, zgodnje prepoznavanje ogroženih bolnikov, sistematično spremljanje fosfata ter pravočasna prilagoditev zdravljenja so ključni za preprečevanje dolgoročnih zapletov in ohranjanje kakovosti življenja bolnikov s KVČB.

Literatura

1. Girelli D, Ugolini S, Busti F, et al. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol* 2018;107:16-30.
2. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB, on behalf of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60(10):1309-16.
3. Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, et al. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases-A Narrative Review. *Nutrients* 2021;13:4008. doi: 10.3390/nu13114008.
4. Bergamaschi G, Castiglione F, D'Inca R, et al. Prevalence, Pathogenesis and Management of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: An IG-IBD Multicenter, Prospective, and Observational Study. *Inflamm Bowel Dis* 2023;29:76-84.
5. Maas LA, Krishna M, Parian AM. Ironing It All Out: A Comprehensive Review of Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci* 2023;68:357-69.
6. Karaskova E, Pospisilova D, Velganova-Veghova M, et al. Importance of Hcpidin in the Etiopathogenesis of Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2021;66:3263-9.
7. Resál T, Farkas K, Molnár T. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: What Do We Know? *Front Med (Lausanne)* 2021;8:686778. doi: 10.3389/fmed.2021.686778.
8. Detlie TD, Burisch J, Jahnsen J, et al. Iron deficiency should not be accepted inpatients with inflammatory bowel disease – a Scandinavian expert opinion. *Scand J Gastroenterol* 2025;60(5):430-8.
9. Hashash JG, Elkins J, Lewis JD, Binion DG. AGA Clinical Practice Update on Diet and Nutritional Therapies in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. *Gastroenterology* 2024;166(3):521-31.
10. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *JCC* 2015;9(3):211-22.
11. DeLoughery TG, Jackson CS, Ko CW, Rockey DC. AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:1575-83.
12. Van Doren L, Steinheiser M, Boykinet K, et al. Expert consensus guidelines: Intravenous iron uses, formulations, administration, and management of reactions. *Am J Hematol* 2024;1-14.
13. Auerbach M, Wolf M. Intravenous Iron Associated Hypophosphatemia: Much More Than a Laboratory Curiosity. *Am J Hematol* 2025;100:752-4.
14. Strubbe M, David K, Peene B, et al. No longer to be ignored: Hypophosphatemia following intravenous iron administration. *Rev Endocr Metab Disord* 2025;26:125-35.
15. Rausch S, Föller M. The regulation of FGF-23 under physiological and pathophysiological conditions. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 2022;474:281-92.
16. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005;118(10):1094-101.
17. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone* 2022;154:116202.
18. Detlie TE, Lindström JC, Jahnsen ME, et al. Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:397-406.
19. Bellos I, Frountzas M, Pergialiotis V. Comparative Risk of Hypophosphatemia Following the Administration of Intravenous Iron Formulations: A Network Meta-Analysis. *Transfusion Medicine Reviews* 2020;34(3):188-94.
20. Glaspy JA, Lim-Watson MZ, Libre MA, et al. Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:245-59.
21. Magagnoli J, Knopf K, Hrushesky WJ, et al. Ferric Carboxymaltose (FCM)-Associated Hypophosphatemia (HPP): A Systematic Review. *Am J Hematol* 2025;100:840-6.
22. Zoller H, Wolf M, Blumenstein I, et al. Hypophosphatemia following ferric derisomaltose and ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease (PHOSPHARE-IBD): a randomised clinical trial. *Gut* 2023;72(4):644-53.
23. Kalantar-Zadeh K, Ganz T, Trumbo H, et al. Parenteral iron therapy and phosphorus homeostasis: a review. *Am J Hematol* 2021;96(5):606-16.
24. InjectaferFDALabel. Accessed August 8, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/203565s020lbl.pdf
25. Zhang F, Shen A, Ahmed W, and Pollock RF. A Cost-Utility Analysis of Ferric Derisomaltose Versus Ferric Carboxymaltose in Patients with Iron Deficiency Anemia in China. *Adv Ther* 2024;41(11): 4191-204.
26. Iqbal TH, Kennedy N, Dhar A, et al. Cost-utility analysis of ferric derisomaltose versus ferric carboxymaltose in patients with inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia in England. *Journal of Medical Economics* 2024;27(1):392-403.
27. Detlie TE, Karlsen LN, Jørgensen E, et al. Evaluating the cost-utility of ferric derisomaltose versus ferric carboxymaltose in patients with inflammatory bowel disease and iron deficiency anaemia in Norway. *Journal of Medical Economics* 2025;28 (1): 291-301.
28. Lindgren SC, Strid H, Hjortswang H, et al. A Swedish cost-utility analysis of ferric derisomaltose versus ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Medical Economics* 2025;28(1):567-75.
29. Hren R, Marn-Pernat A, Drobne D, Kocjan T. Pomen hipofosfatemije pri odločanju o stroškovno učinkoviti izbiri parenteralnega zdravljenja pomanjkanja železa pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo v Sloveniji. V: 33. sodobna interna medicina : strokovno srečanje : zbornik predavanj : Ljubljana, 11. junija 2025 Sodobna interna medicina (srečanje) (33;2025 : Ljubljana) konferenčni zbornik, 2025, Ljubljana : Založba UL MF, 2025 (Cirkovce : Tiskarna Ekart), str. 77-83.