

ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ IV ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

ΜΟΥΣΤΑΚΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ

ΓΝΑ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

Ασθενής ηλικίας 82 ετών με ιστορικό ΧΝΝ σταδίου IIIb (eGFR= 38 ml/min/1,73m²), λόγω μονήρους λειτουργικά νεφρού από στένωση δεξιάς νεφρικής αρτηρίας και συνοδό νεφροσκλήρυνση, προσέρχεται στα Εξωτερικά Ιατρεία αιτιώμενη καταβολή, ανορεξία, μυαλγίες, τρόμο και δυσκολία έως αδυναμία βαδίσσεως. Από το ατομικό ιστορικό επιληψία ελεύθερη συμπτωμάτων με την κατάλληλη αγωγή που είναι η ίδια τα τελευταία έτη και υπέρταση. Έγινε αξονική εγκεφάλου, νευρολογική και καρδιολογική εξέταση που ήταν χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα για να δικαιολογήσουν τη συμπτωματολογία της.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο:

Hb: 10,6 g/dl, Ht 33,2%

Ουρία: 48 mg/dl

Κρεατινίνη: 1,4 mg/dl

Ουρικό οξύ: 5,3 mg/dl

Αλβουμίνη: 3,6 g/gl

Na: 141 mmol/l

K: 4,3: mmol/l

Ca: 9,6 mg/dl

P: 1,2 mg/dl

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ

Symptoms of Hypophosphatemia



- Encephalopathy
- Seizures
- Delirium
- Paresthesias
- Central & extrapontine myelinolysis
- Hallucinations
- Fatigue



- Hemolysis
- ↓ Phagocytosis & chemotaxis
- Thrombocytopenia



- ↓ Myocardial contractility
- Arrhythmias
- Heart failure



- Rickets
- Osteomalacia
- Growth retardation
- Bone pain



- Proximal myopathy
- Ileus
- Rhabdomyolysis
- Diaphragmatic weakness



Major causes of hypophosphatemia

| |
|--|
| Internal redistribution |
| Increased insulin secretion, particularly during refeeding |
| Acute respiratory alkalosis |
| Hungry bone syndrome |
| Decreased intestinal absorption |
| Inadequate intake |
| Inhibition of phosphate absorption (eg, antacids, phosphate binders, niacin) |
| Steatorrhea and chronic diarrhea |
| Vitamin D deficiency or resistance |
| Increased urinary excretion |
| <u>Primary and secondary hyperparathyroidism</u> |
| Vitamin D deficiency or resistance |
| Hereditary hypophosphatemic rickets |
| Oncogenic osteomalacia |
| Fanconi syndrome |
| Other - acetazolamide, tenofovir, IV iron , chemotherapeutic agents |
| Removal by kidney replacement therapies |

Μία εβδομάδα πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας είχε λάβει 1g IV FCM

IV: intravenous.

ΤΗΝ ΕΠΟΜΕΝΗ ΤΗΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ

Εργαστηριακός έλεγχος

PTH 99,7 pg/ml

25(OH)D3 37 ng/ml

1,25(OH)2D3: 10 pg/ml (ΦΤ 18-80 pg/ml)

Λεύκωμα ούρων 24ώρου: 150 mg

Κρεατινίνη ούρων 24ώρου: 650 mg

Ca ούρων 24ώρου: 40 mg

P ούρων 24ώρου: 490 mg

FEP: 54,5%;;

ClCr: 37 ml/min/1,73m²

Επί υποφωσφαταιμίας όταν FFP>5% ή
φώσφορος >100 mg στα ούρα 24ώρου
υπάρχει αυξημένη έκκριση P στα ούρα

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός ήταν γνωστός από 4ετίας με Ca 9,2-9,8 mg/dl, P 2,8-3,5 mg/dl,

Ca ούρων 24ώρου: 100-150 mg, P ούρων 24ώρου: 250-380 mg

U/S παραθυρεοειδών αδένων: πιθανό αδένωμα δεξιού κάτω παραθυρεοειδούς

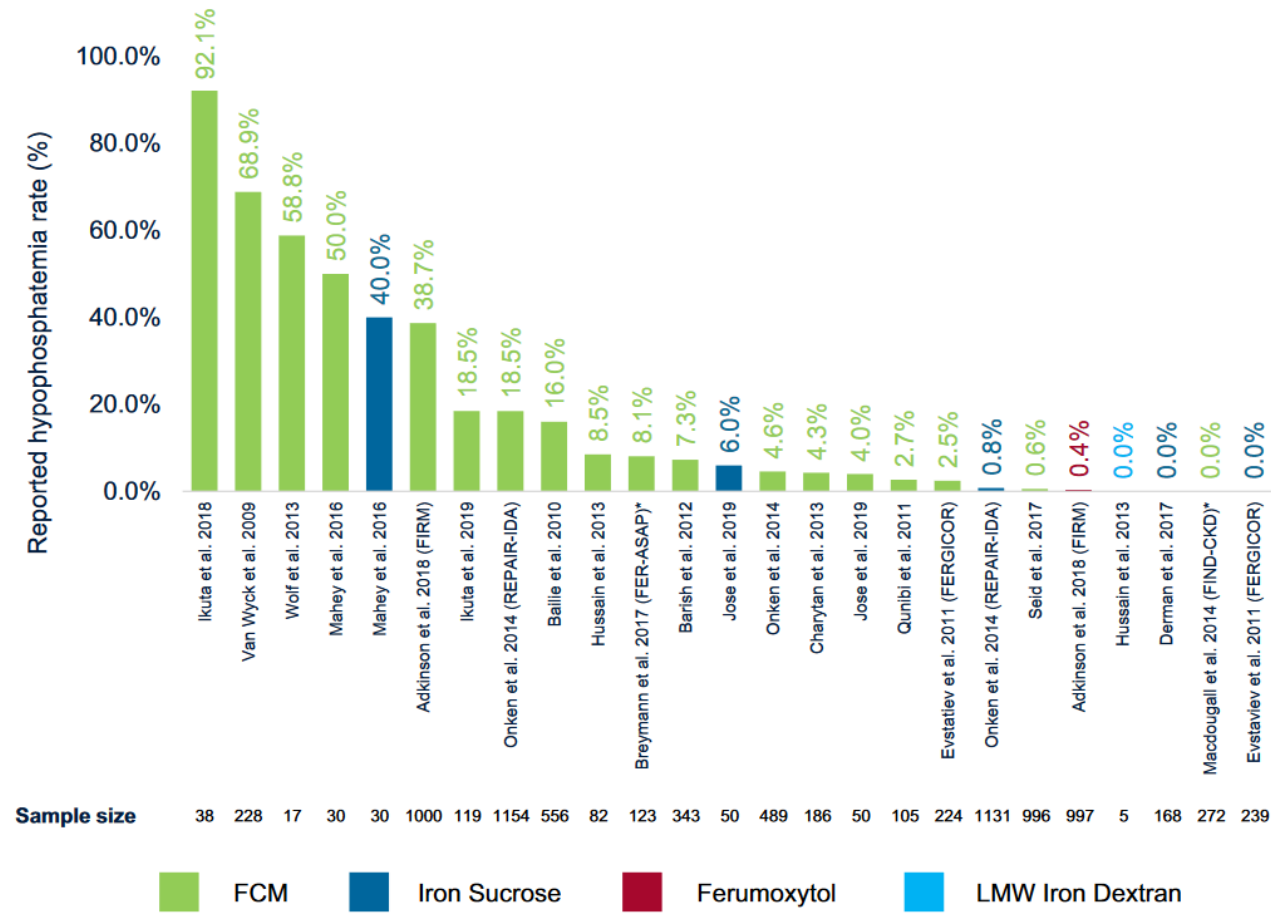
Sestamibi scan: Δεν παρατηρείται περιοχή στην τραχηλική χώρα ή στο μεσοθωράκιο που να προσλαμβάνει και να κατακρατεί το sestamibi. Αρνητική εξέταση για εντόπιση του υπερλειτουργούντος παραθυρεοειδικού ιστού

High-Dose Intravenous Iron with Either Ferric Carboxymaltose or Ferric Derisomaltose: A Benefit-Risk Assessment

| Intravenous iron formulation | Incidence of hypophosphatemia (%) |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Ferric carboxymaltose | 47–57 |
| Ferric derisomaltose | 4–8 |
| Iron sucrose | 1.5 |
| Ferumoxytol | 0.9 |
| Low-molecular-weight iron dextran | 0 |

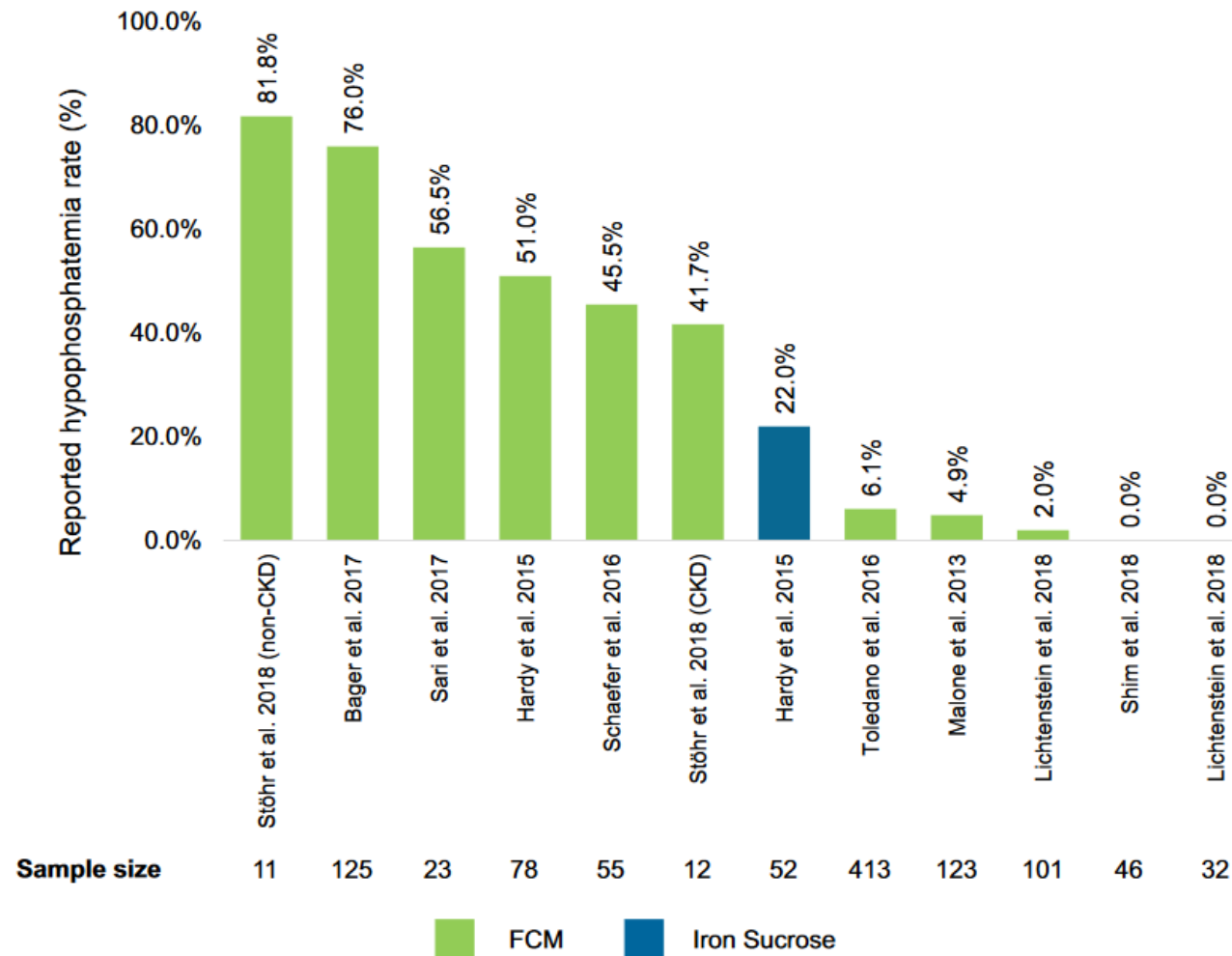
Incidences of hypophosphatemia

Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review



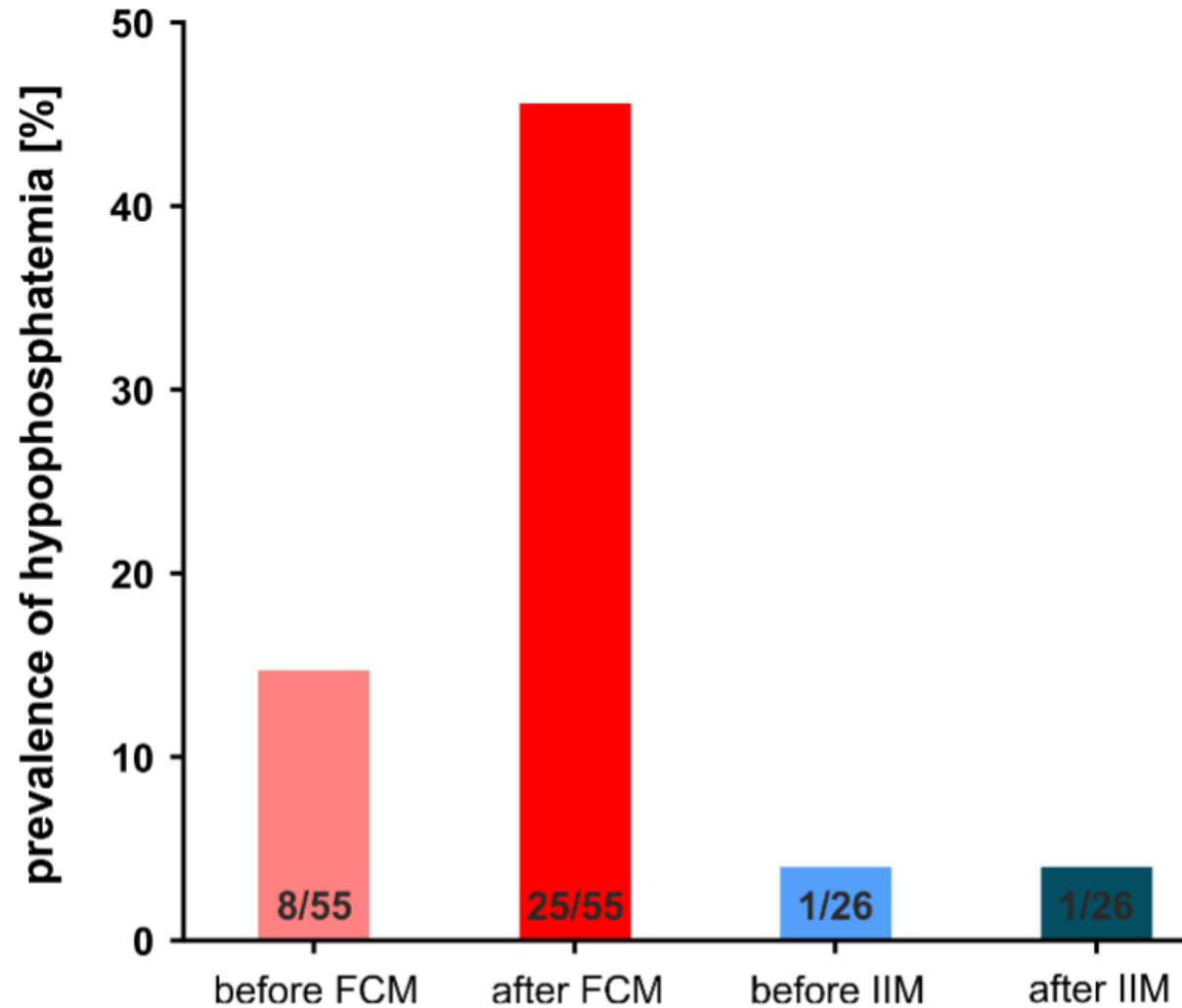
Hypophosphatemia rate (%) reported per RCT

Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review



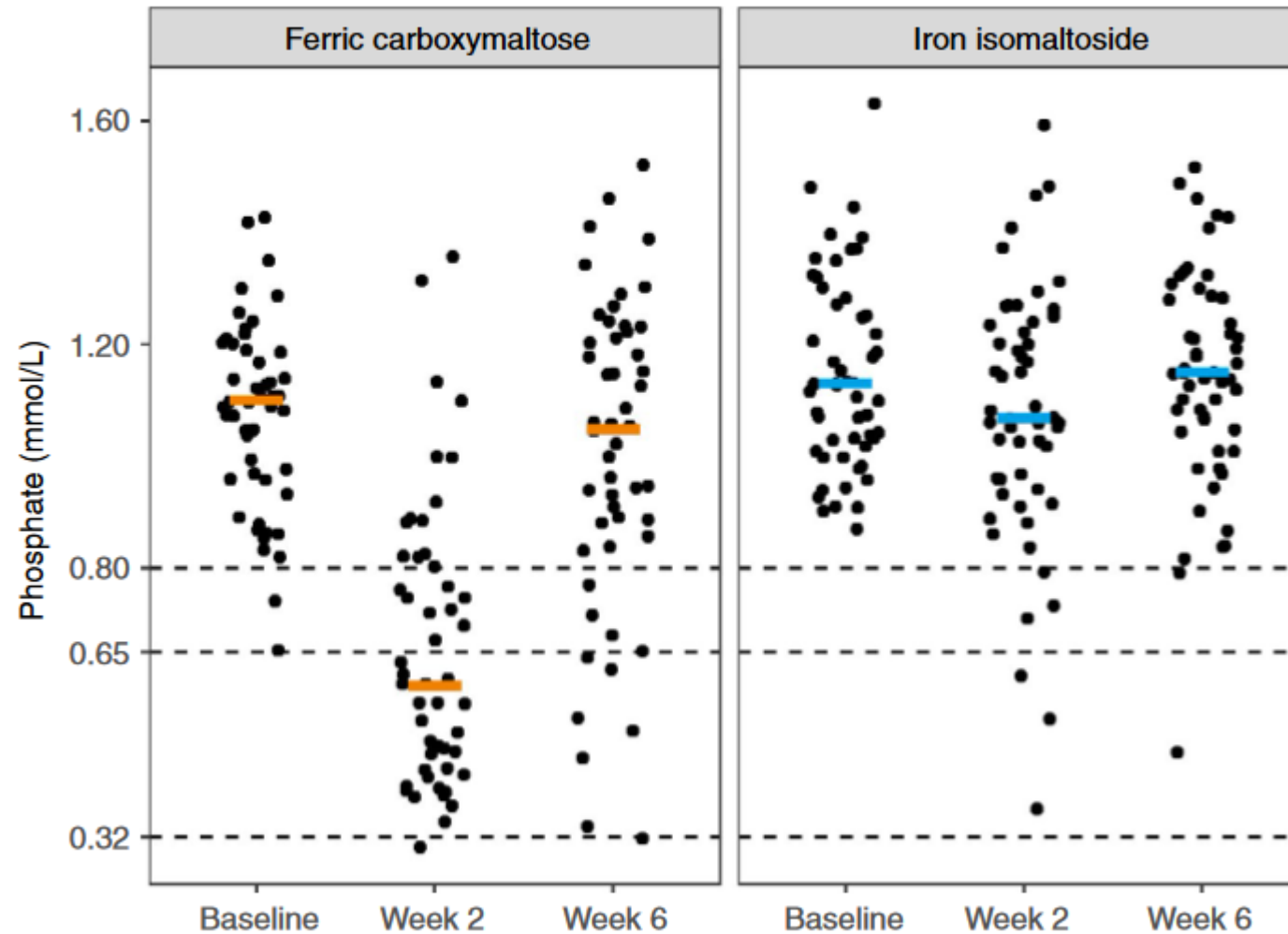
Hypophosphatemia rate (%) reported by individual non-RCT publication

Choice of High-Dose Intravenous Iron Preparation Determines Hypophosphatemia Risk



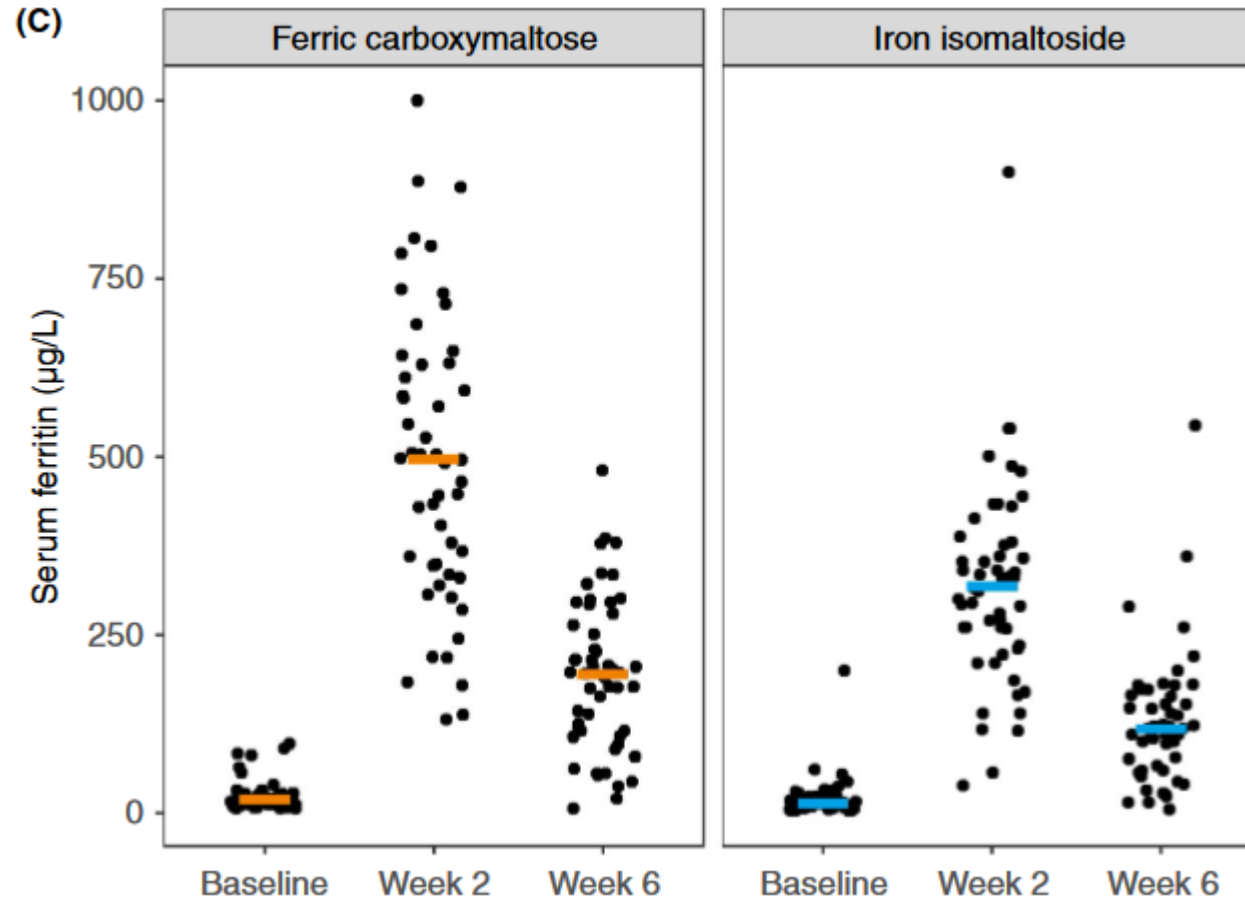
Prevalence of hypophosphatemia before and after FCM and IIM

Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside



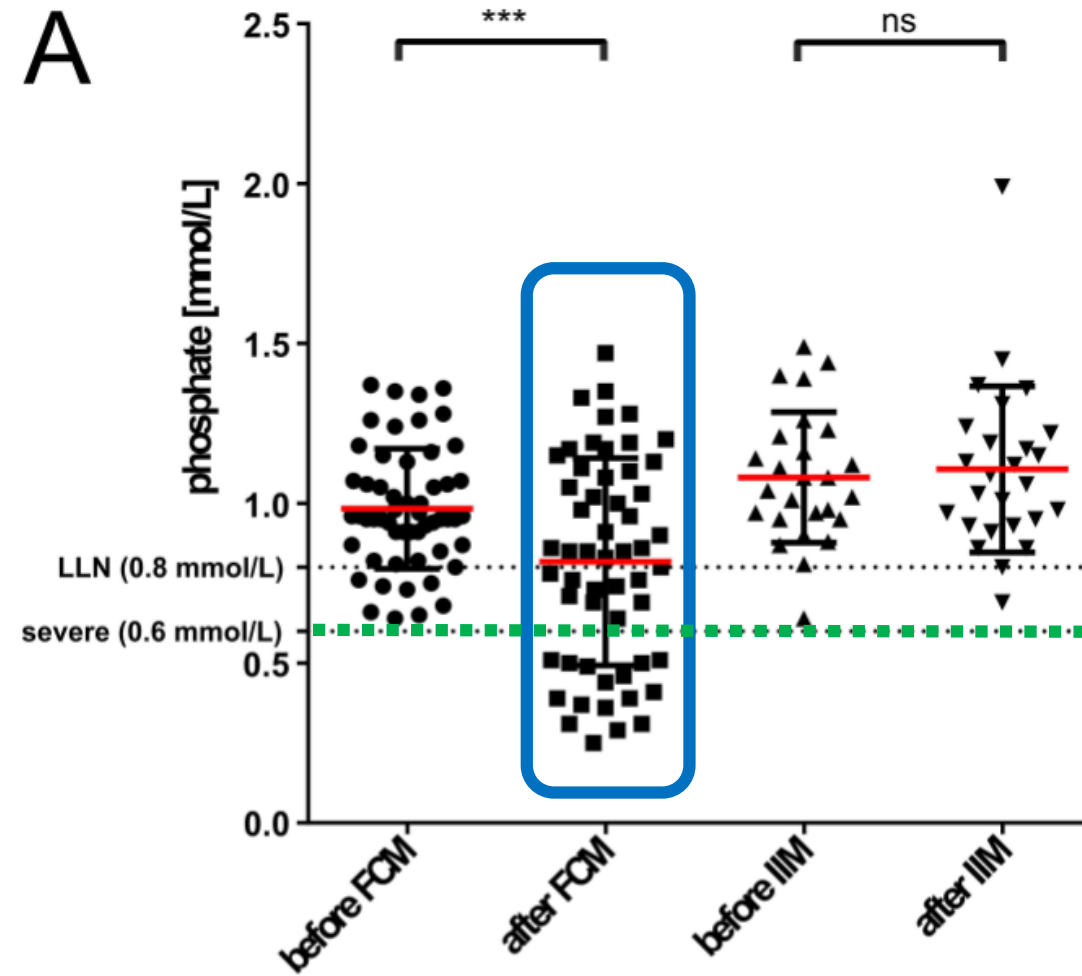
Phosphate levels in IBD patients with iron deficiency/iron deficiency anaemia at baseline and at weeks 2 and 6 after a single 1000 mg intravenous dose of ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. Horizontal bars represent group medians

Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside



Haemoglobin and serum iron parameters in IBD patients with iron deficiency/iron deficiency anaemia at baseline and at weeks 2 and 6 after a single 1000 mg intravenous dose of ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. Horizontal bars represent group medians

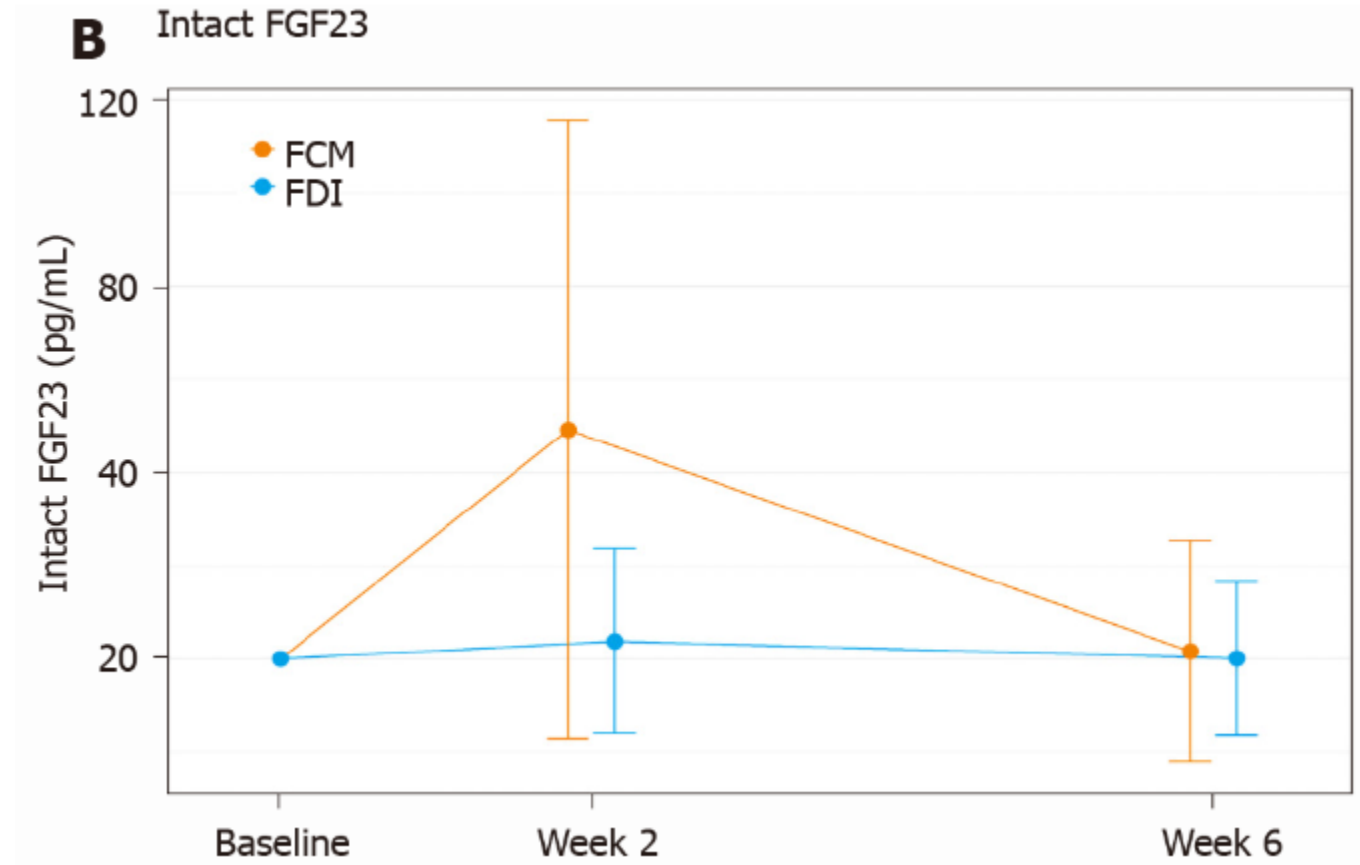
Choice of High-Dose Intravenous Iron Preparation Determines Hypophosphatemia Risk



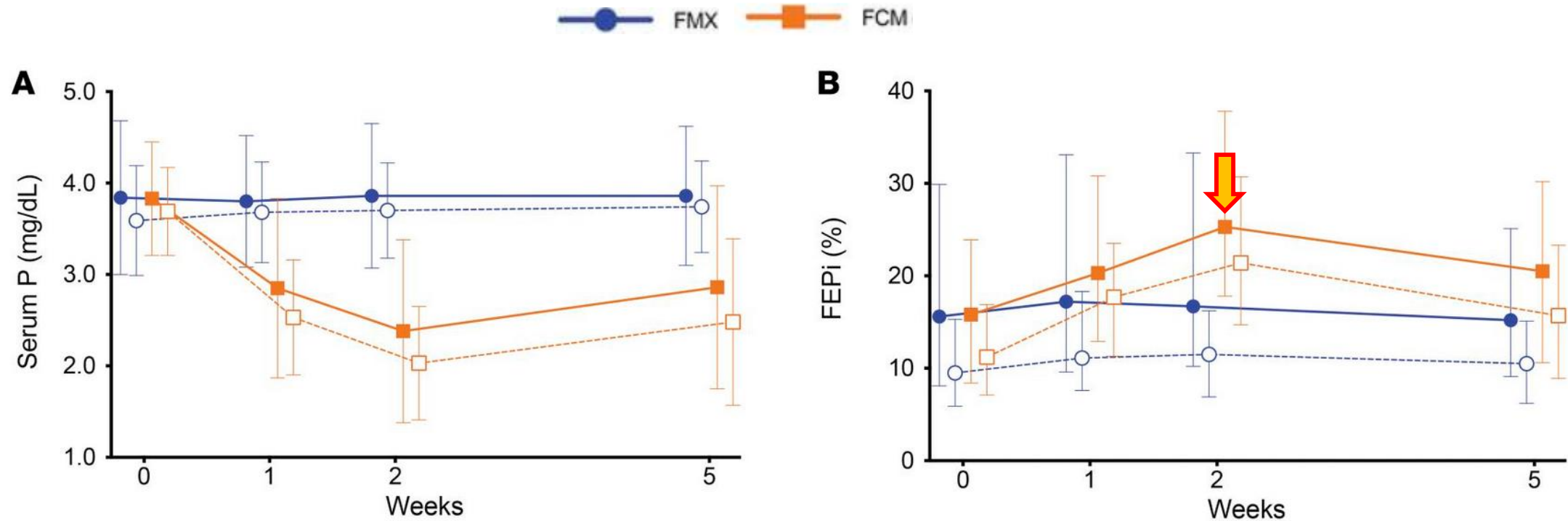
Plasma phosphate concentration before and after FCM or IIM. Mean plasma phosphate decreased significantly in the FCM group. Severe hypophosphatemia (< 0.6 mmol/L) was exclusively found after FCM

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ IV ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ (FCM)

Η ελάχιστη τιμή P παρατηρείται είτε σε μία βδομάδα από την χορήγηση, είτε σε δύο αν έχουν χορηγηθεί δύο δόσεις ανά 7 ημέρες

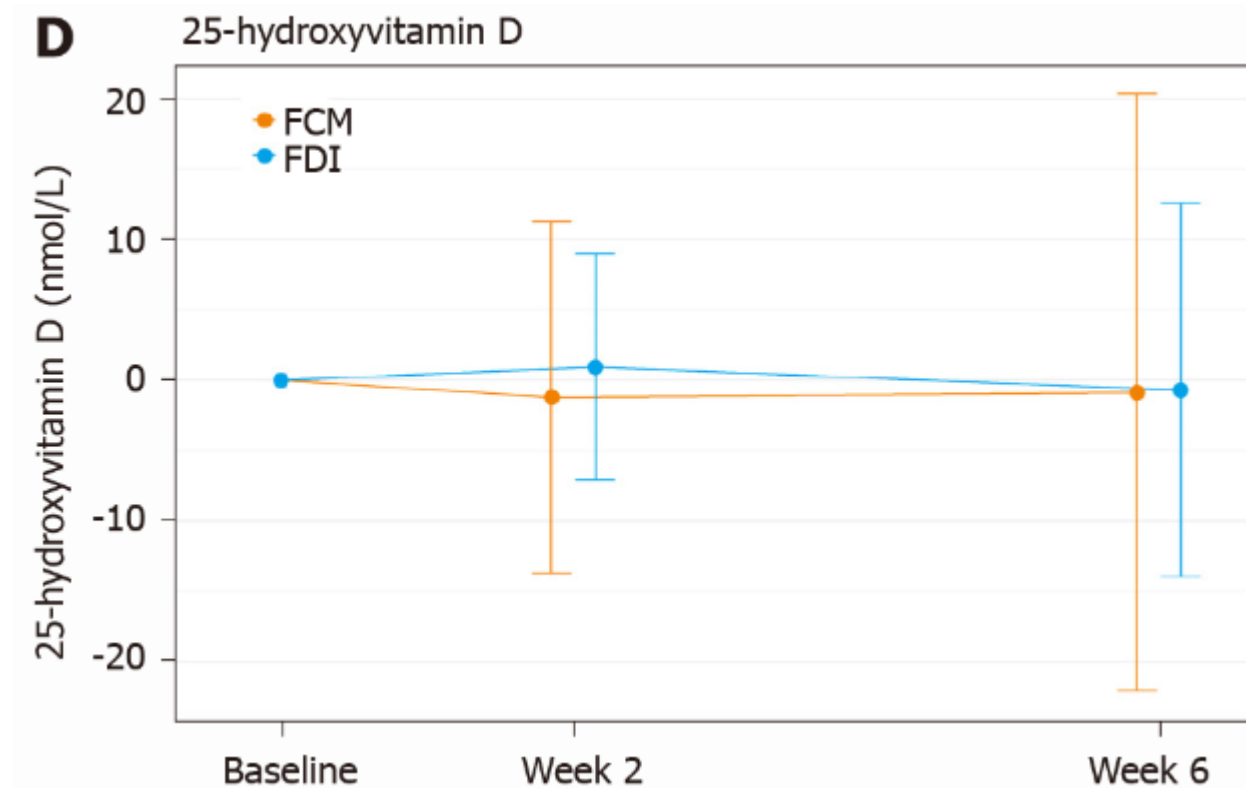


ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ IV ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ (FCM)

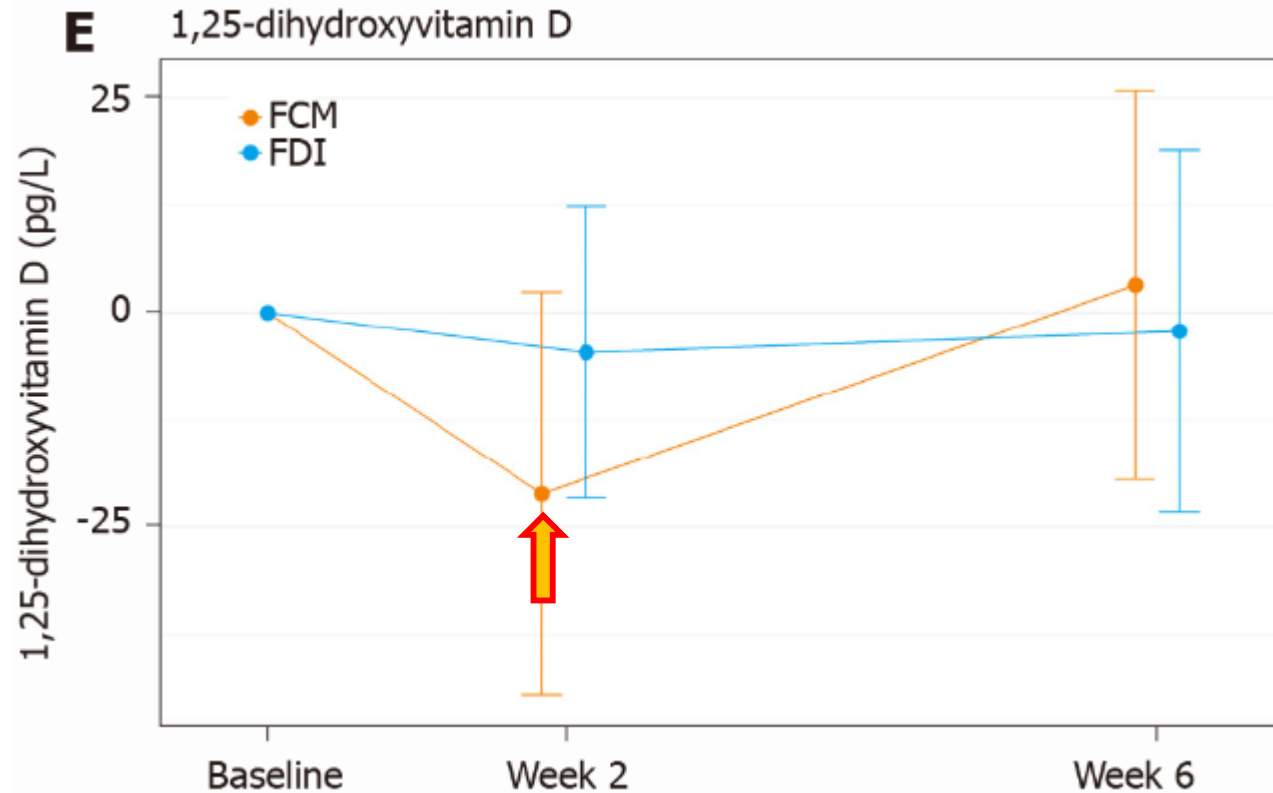


$$\text{FEPi} = \frac{\text{urine phosphorus (mg /dL)x plasma creatinine (mg/ dL)}}{\text{plasma phosphorus (mg /dL) x urine creatinine (mg /dL)}} \times 100$$

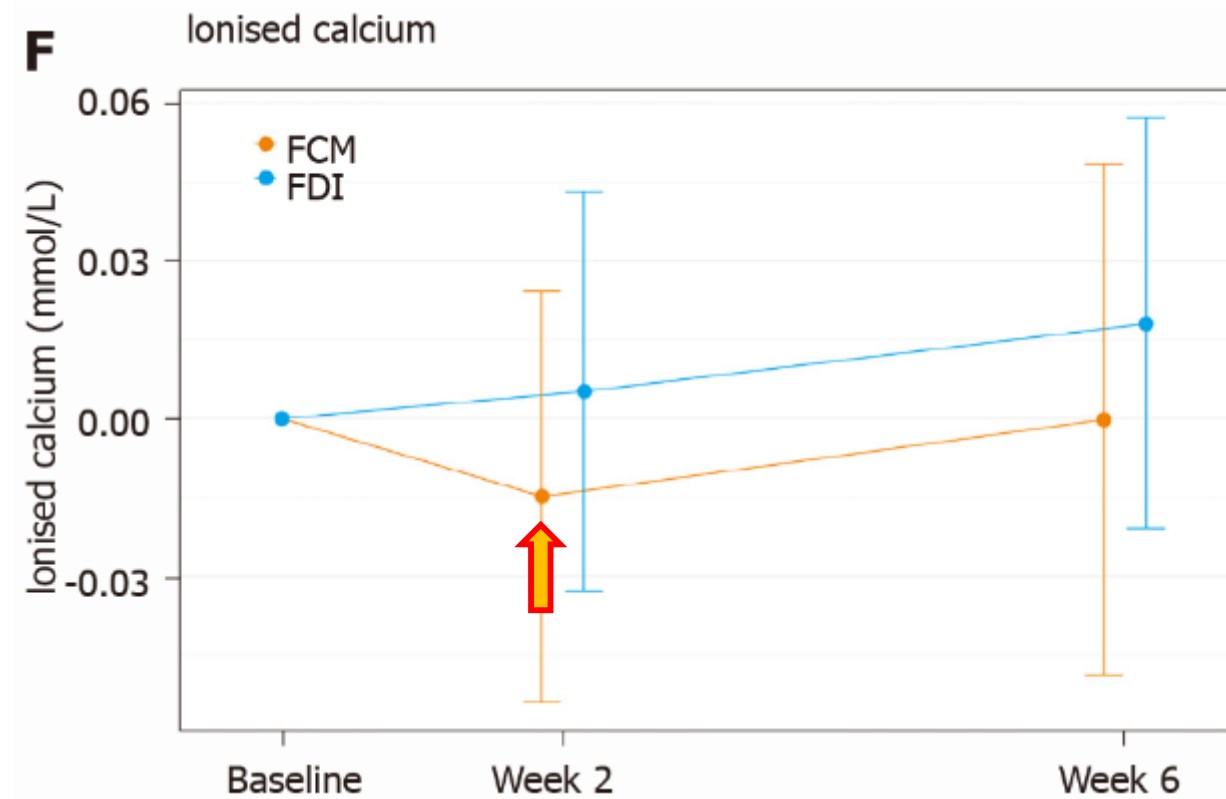
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ IV ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ (FCM)



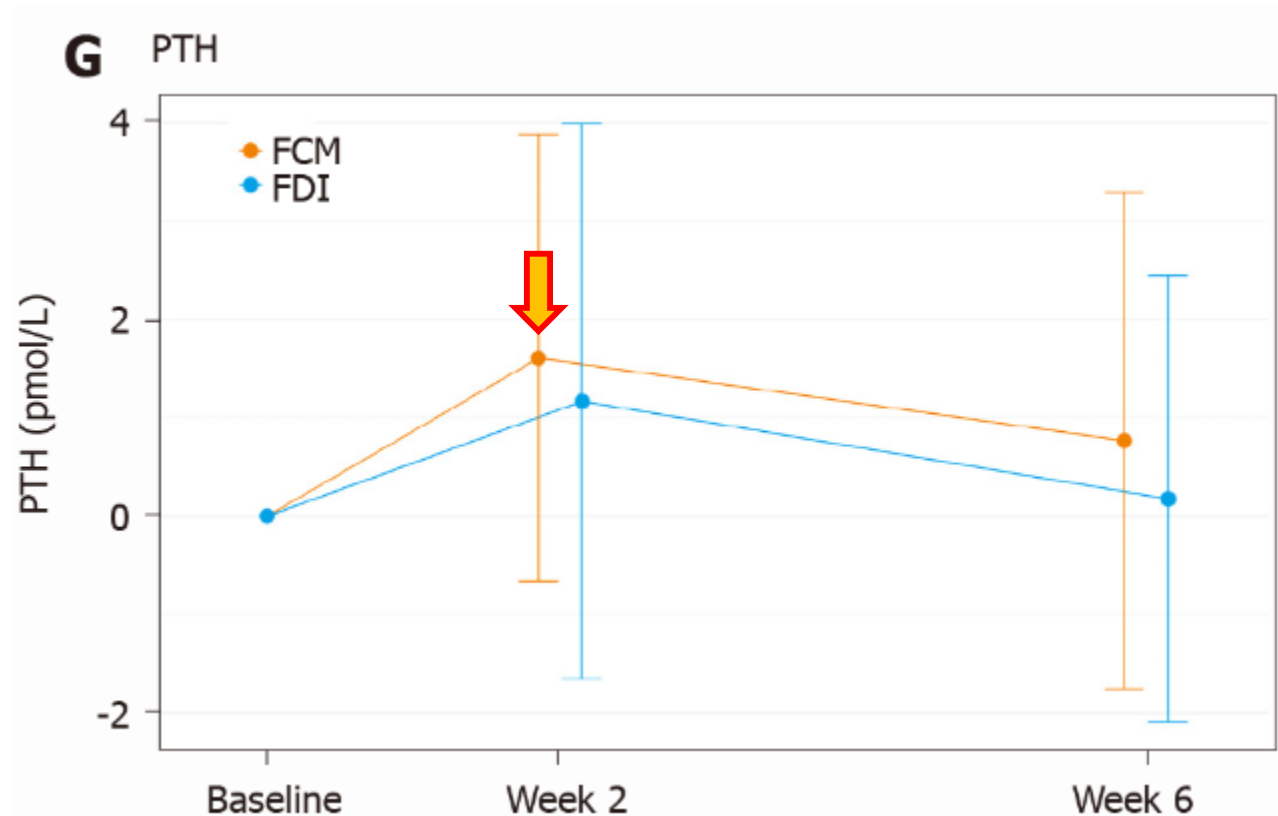
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ IV ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ (FCM)



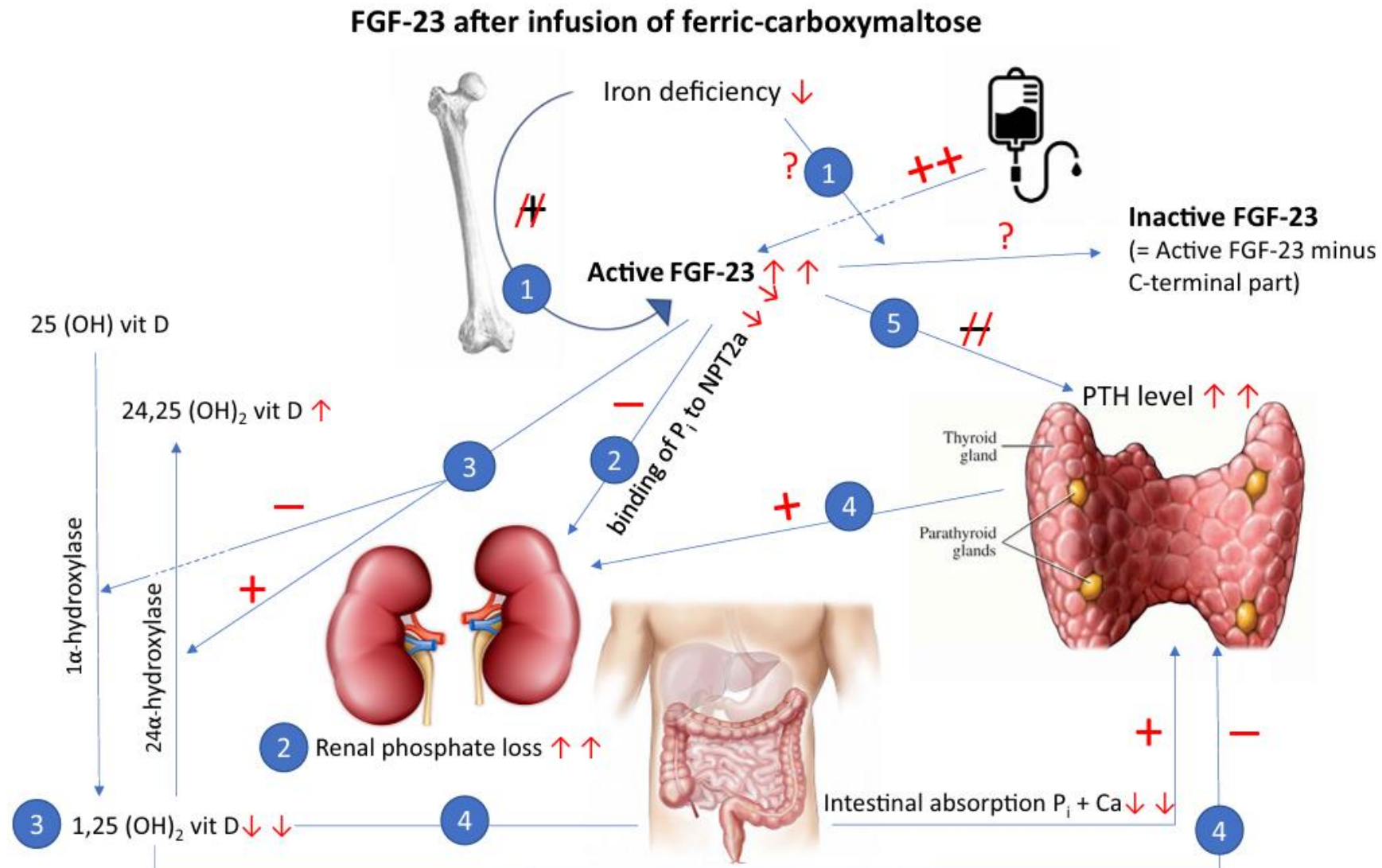
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ IV ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ (FCM)



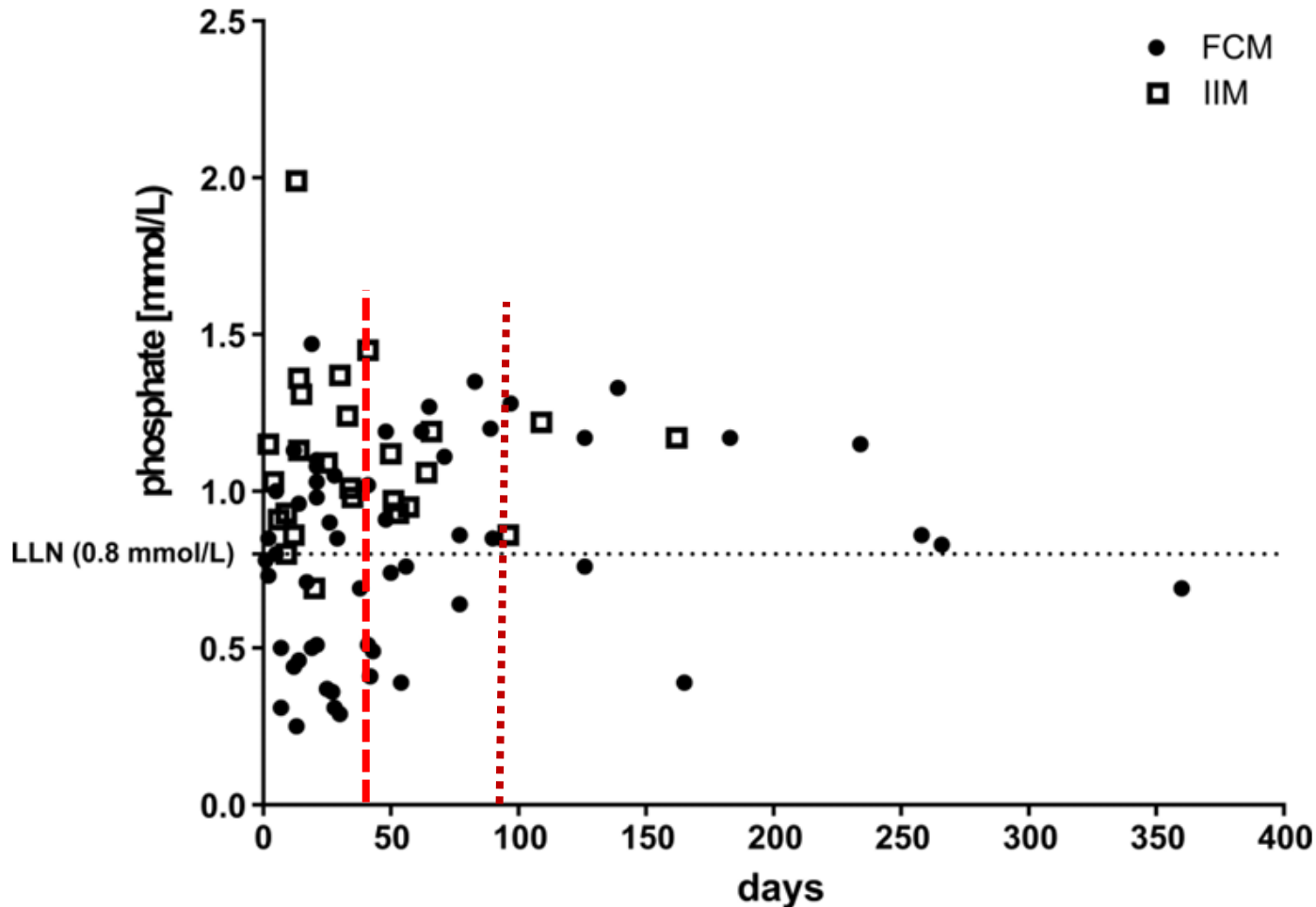
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ IV ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ (FCM)



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΟΣΦΩΤΑΙΜΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ FCM



ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ

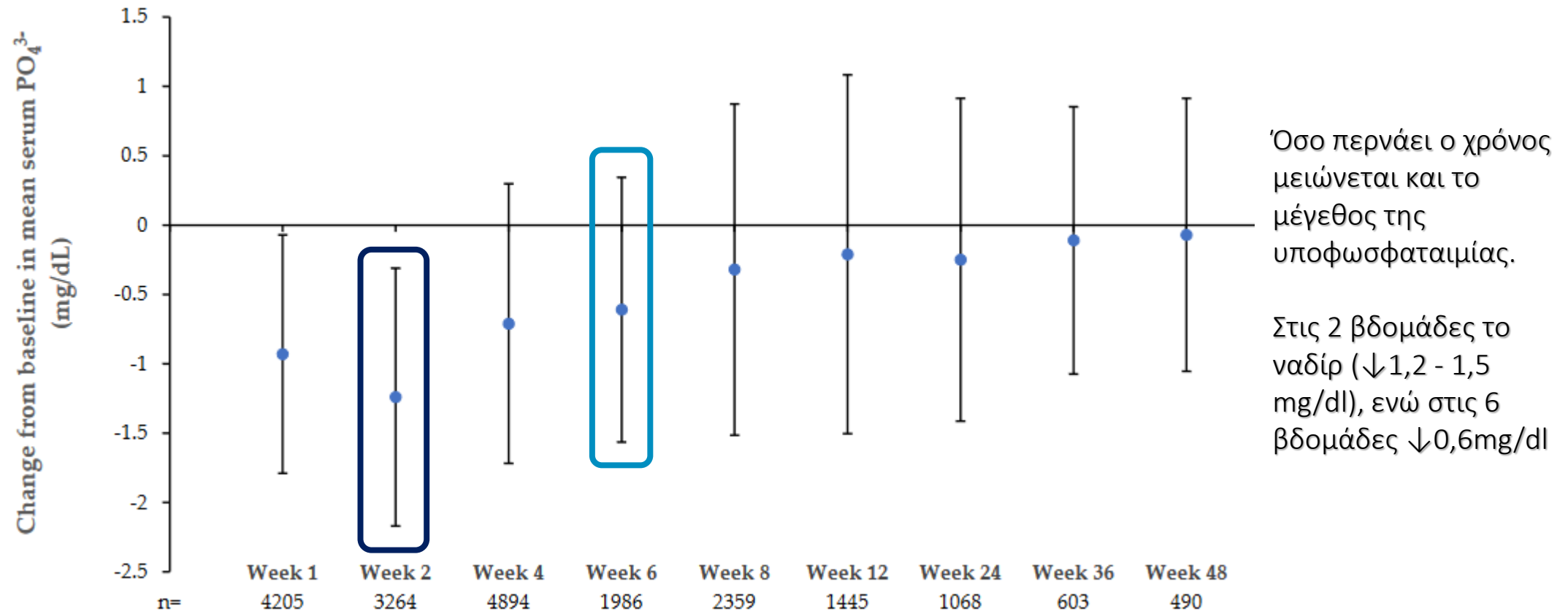


Τις περισσότερες φορές είναι ήπια, ασυμπτωματική και παροδική, αλλά μερικές φορές είναι σοβαρή, συμπτωματική και μακροχρόνια

Η μέση διάρκεια της υποφωσφαταιμίας είναι 41 ημέρες. Στην πλειοψηφία υποχωρεί εντός τριών μηνών, αλλά σε μερικούς μπορεί να παραμείνει έως και ένα έτος

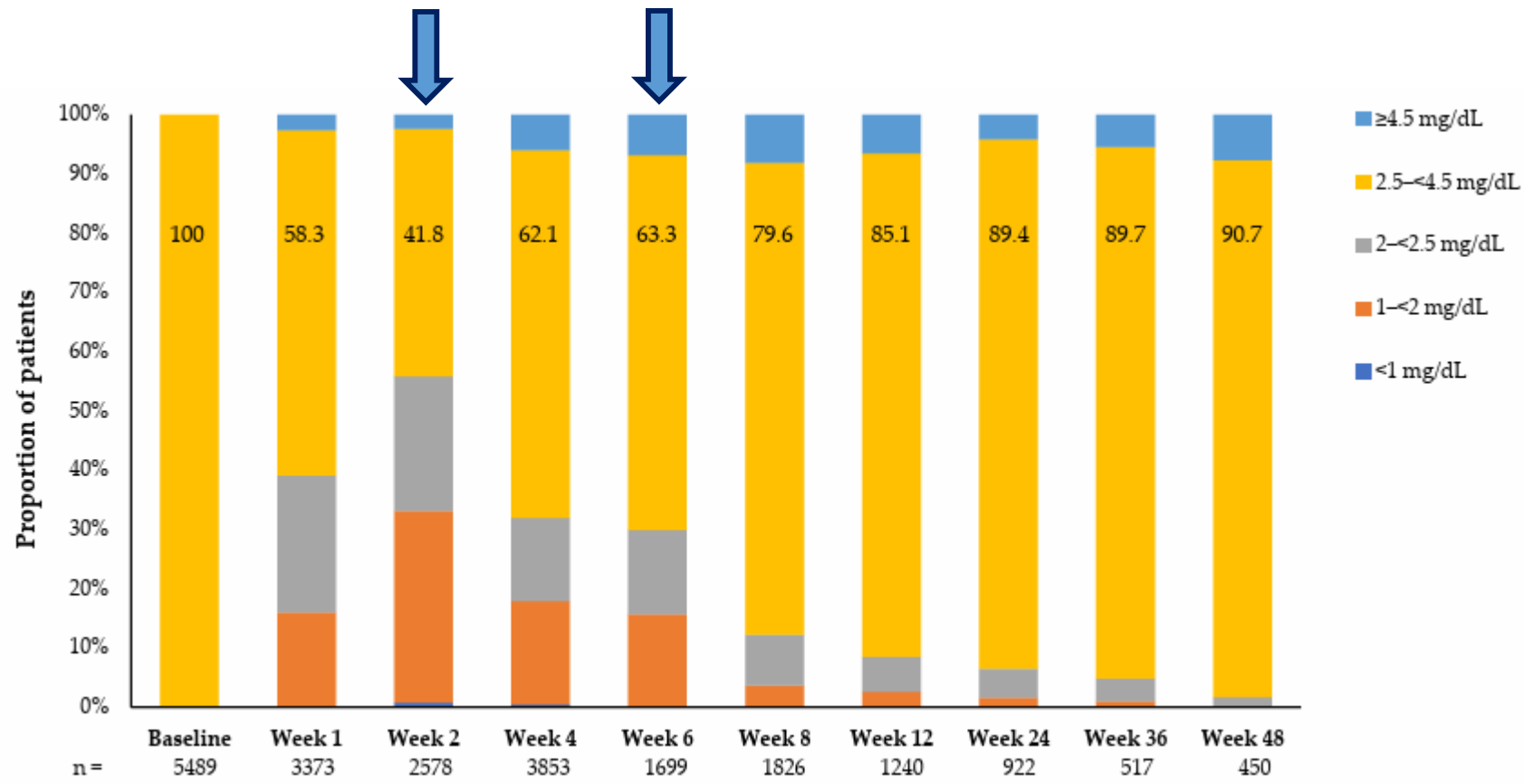
Post-treatment phosphate concentration plotted against the time interval between the plasma phosphate measurement and iron treatment. Different symbols indicate the iron preparation given

A Pooled Analysis of Serum Phosphate Measurements and Potential Hypophosphataemia Events in 45 Interventional Trials with Ferric Carboxymaltose

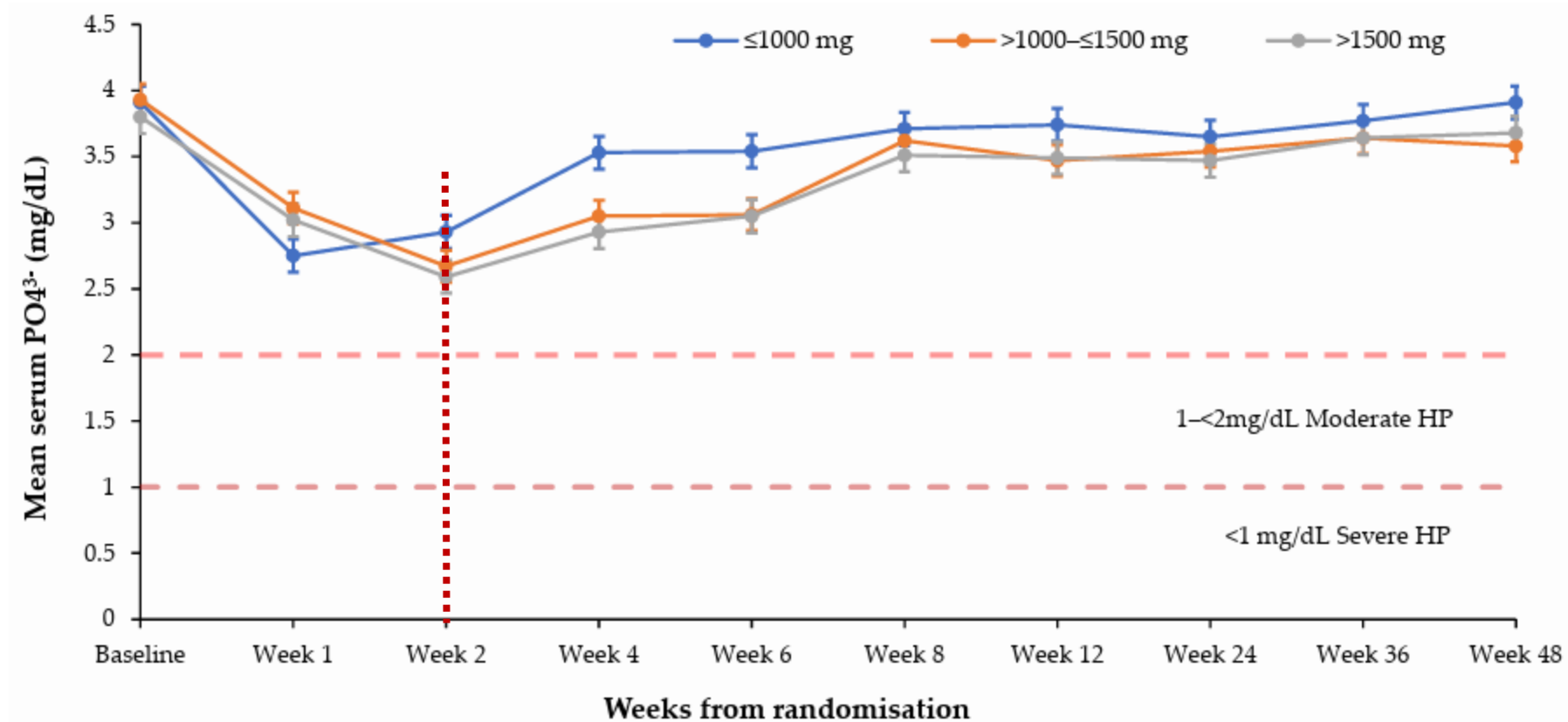


Change from baseline in mean serum PO_4 over time in patients treated with ferric carboxymaltose. Patients were included from FCM studies ranging from 1 to 52 weeks in duration. As per individual study protocols, some patients received more than one FCM dose, occurring between Week 8 and Week 4

ΜΕΓΕΘΟΣ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΧΡΟΝΟ



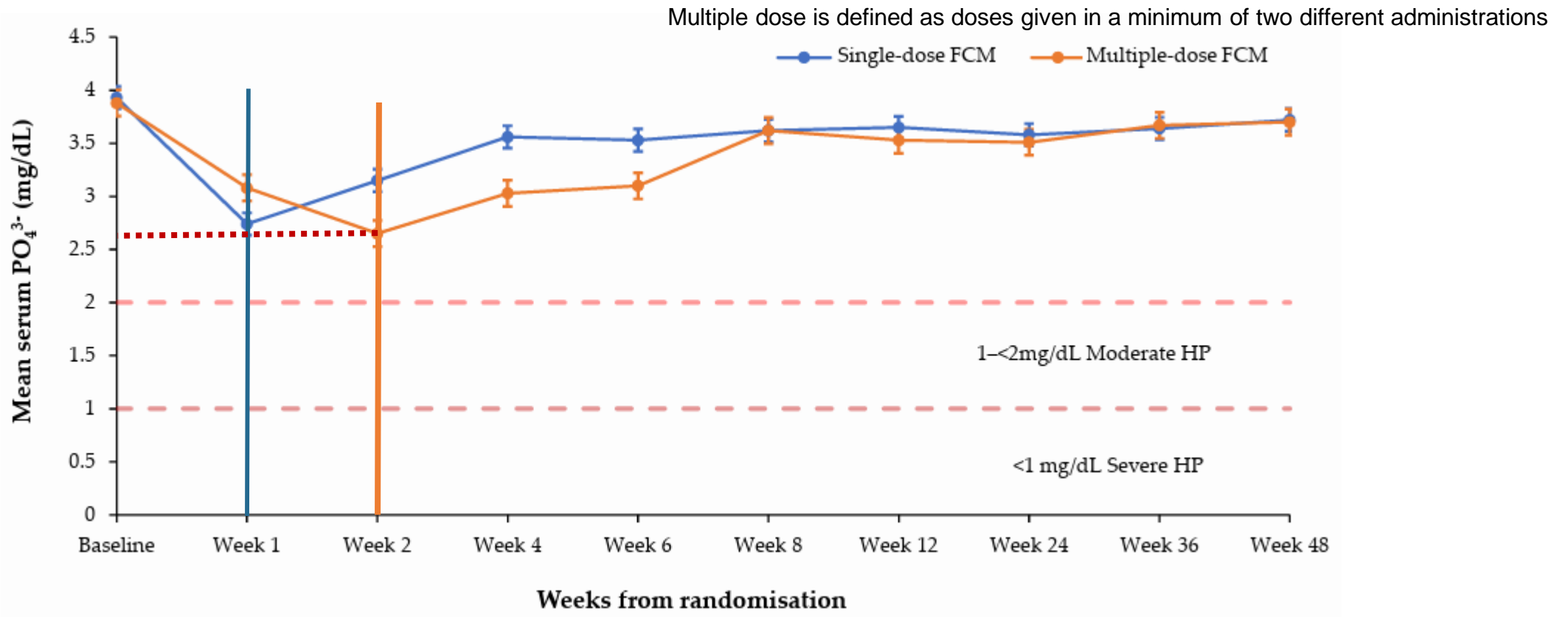
ΜΕΓΕΘΟΣ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ (FCM)



Mean serum P levels over time by cumulative ferric carboxymaltose dose

ΒΑΘΜΟΣ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΔΟΣΕΩΝ IV Fe (FCM)

Η ασθενής είχε λάβει άλλες 3 φορές 1g FCM



Mean serum P by ferric carboxymaltose dose (single vs. multiple)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΔΙΑΘΕΤΟΥΝ Ή ΠΡΟΦΥΛΛΑΣΟΥΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ

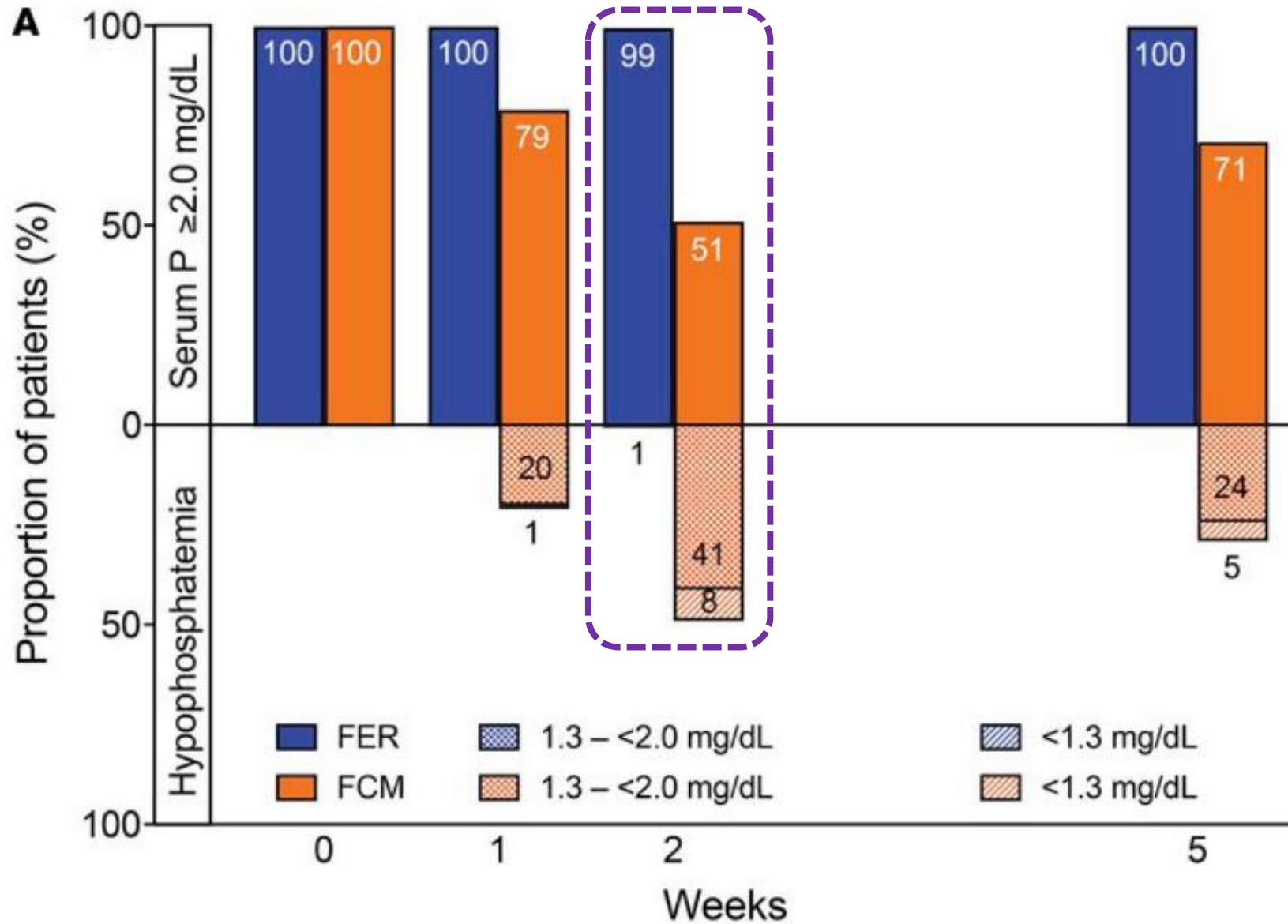
Predisposing factors for the development of hypophosphatemia

- Dose and number of doses of intravenous iron
- Severity of iron deficiency, expressed by lower ferritin
- Pre-existing low serum phosphate concentration
- Vitamin D deficiency
- Hyperparathyroidism
- Bariatric surgery: Roux-Y gastric bypass
- Malabsorption
- Malnourishment or relatively low body weight
- Increasing age
- Renal transplant
- Drugs for osteoporosis: denosumab and bisphosphonates
- Black race

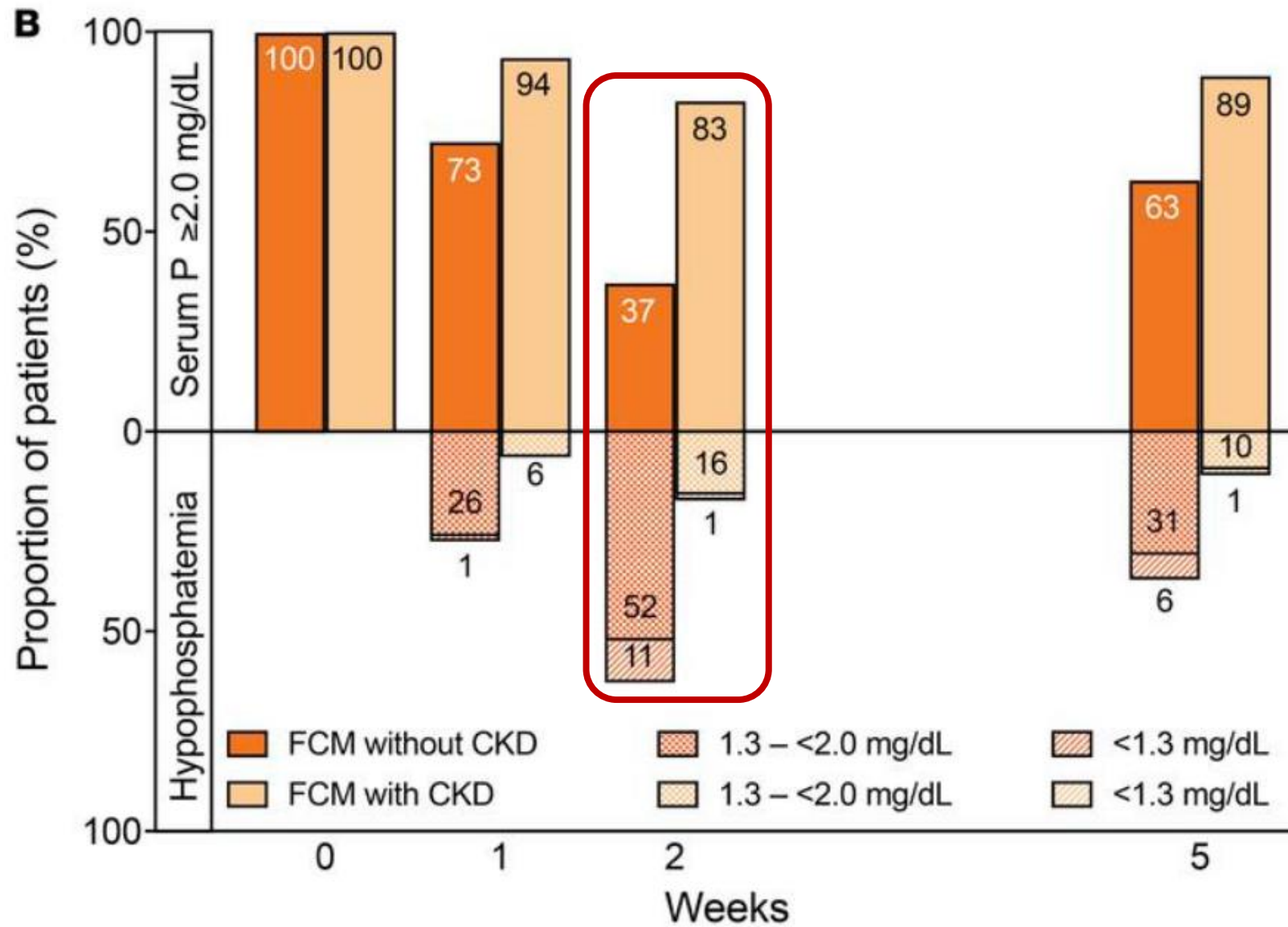
Factors for protection against the development of hypophosphatemia

- Increasing renal insufficiency

750 mg FCM αρχικά και επαναχορήγηση 750 mg σε μία εβδομάδα



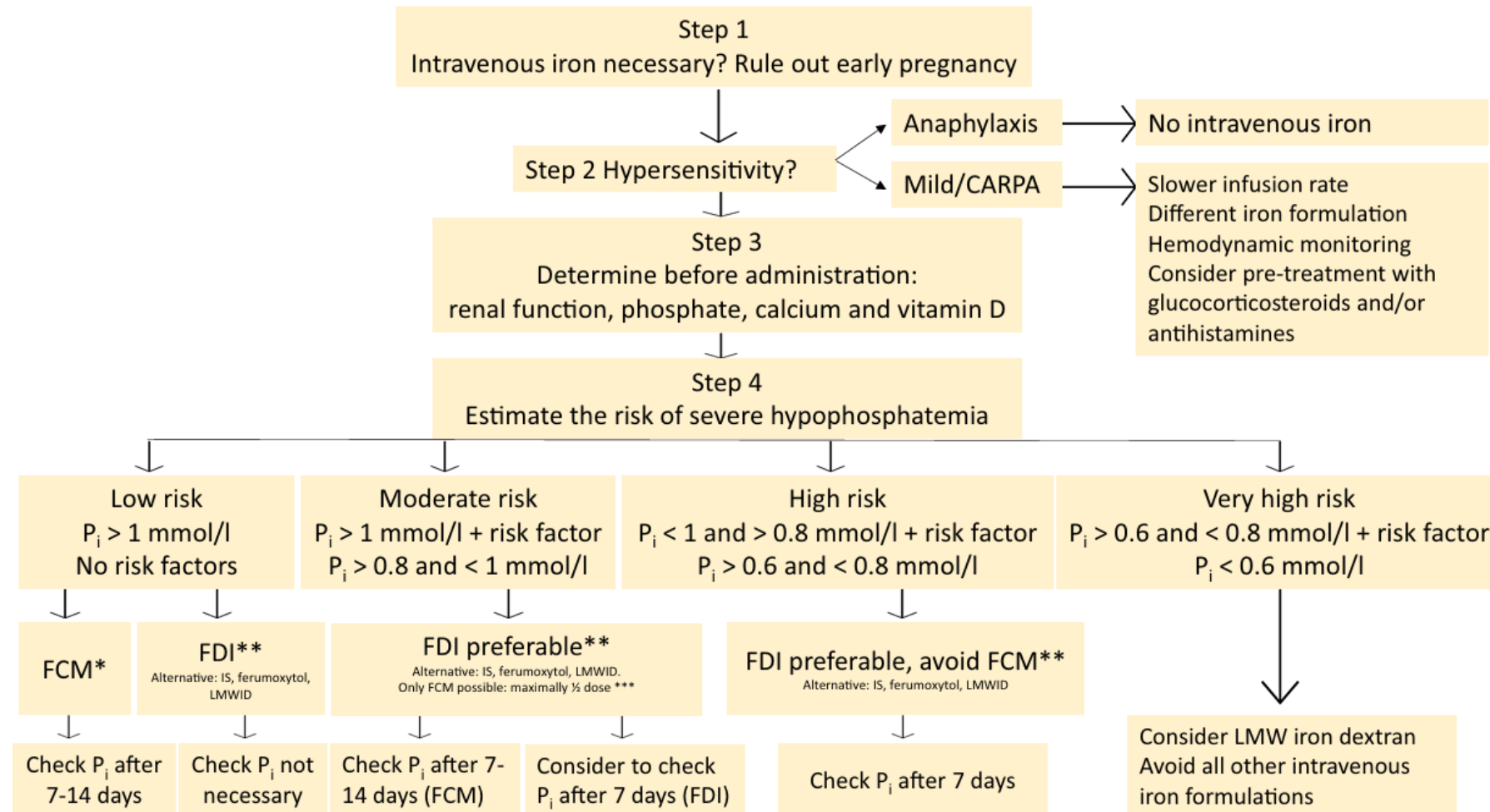
Proportions of patients with serum phosphate (P) ≥ 2.0 mg/dl, severe hypophosphatemia < 2.0 or extreme hypophosphatemia < 1.3 mg/dl in the ferumoxytol (FER; $n = 997$) and ferric carboxymaltose (FCM; $n = 1,000$) treatment groups at each study visit



**Σε ΧΝΝ (eGFR<60) ml/1': 3-4%,
σε ΑΜΚ 0%**

Proportions of FCM-treated patients with serum P ≥ 2.0 mg/dl, severe hypophosphatemia <2.0 or extreme hypophosphatemia <1.3 mg/dl at each study visit, stratified by presence ($n = 311$) or absence ($n = 689$) of chronic kidney disease (CKD). Intravenous iron was administered at baseline (week 0) and at week 1 after blood and urine were collected

Pragmatic Guideline for Safe Use of High-Dose Intravenous Iron Formulations



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΥΟ ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ 1g FCM

Η ασθενής έλαβε P IV για μία ημέρα, ο P ανήλθε στα 1,6mg/dl και εξαλείφθηκε η συμπτωματολογία της. Συνέχισε με P p.o για μία εβδομάδα ακόμη και μετά διακόπηκε. Κατά το διάστημα αυτό ο P κυμαινόταν περί τα 2,8 mg/dl

Τρεις μήνες μετά την IV χορήγηση 1g FCM

Η ασθενής είναι σε αρίστη κατάσταση χωρίς ευρήματα οστεομαλακίας (οστικά άλγη, ψευδοκατάγματα ή και κατάγματα) που παρατηρούνται **μόνον** από επαναλαμβανόμενη και μακροχρόνια χορήγηση FCM και ιδιαίτερα σε έχοντες φυσιολογική νεφρική λειτουργία

Εργαστηριακός έλεγχος

Ουρία: 62 mg/dl

Κρεατινίνη: 1,3 mg/dl

Ασβέστιο: 9,9 mg/dl

Φώσφορος: 2,3 mg/dl

25(OH)D3: 35,5 ng/ml

1,25(OH)D3: 35 pg/ml (ΦΤ 108-80)

PTH: 112 pg/ml

Ca ούρων 24ώρου: 80 mg

P ούρων 24ώρου: 270 mg

Κρεατινίνη ούρων 24ώρου: 520 mg

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑΣ

Mild hypophosphatemia: $P_i > 0.65$ and < 0.80 mmol/L

Adapt nutrition: phosphate-enriched diet: dairy products; cola

Consider active vitamin D compounds

Moderate hypophosphatemia: $P_i > 0.35$ and < 0.65 mmol/L

Adapt nutrition: phosphate-enriched diet: dairy products; cola

Active vitamin D compounds

Oral phosphate solutions/tablets

When symptomatic: intravenous phosphate solutions

In the case of accompanying hyperparathyroidism: consider cinacalcet

Probable additional alternative options: dipyridamole and calcitonin

Severe hypophosphatemia: $P_i < 0.35$ mmol/L

Adapt nutrition: phosphate-enriched diet: dairy products; cola

Active vitamin D compounds

Intravenous phosphate solutions

In the case of accompanying hyperparathyroidism: cinacalcet

Insufficient response: burosumab

Probable additional alternative options: dipyridamole and calcitonin

Osteomalacia

Burosumab

Active vitamin D compounds

Oral phosphate solutions/tablets or intravenous phosphate solutions

Adapt nutrition: phosphate-enriched diet: dairy products; cola

Accompanying hyperparathyroidism: cinacalcet

Treatment options when hypophosphatemia has occurred

Επί υποφωσφαταιμίας μετά από χορήγηση FCM (Μία σωστή απάντηση)

- α) Αυξάνεται ο FGF-23
- β) Αυξάνεται η κλασματική απέκκριση φωσφόρου
- γ) Αυξάνεται η 1,25(OH)D3
- δ) Μειώνεται η PTH
- ε) α+β

Μία από τις απαντήσεις είναι σωστή. Μετά από **άπαξ** χορήγηση FCM,
η εμφάνιση υποφωσφαταιμίας

- 1) Είναι σπάνια σε φυσιολογική λειτουργία
- 2) Είναι συχνή σε ΧΝΝ και ιδιαίτερα σε όσους υποβάλλονται σε ΑΜΚ
- 3) Είναι πιο συχνή όταν προϋπάρχει υποφωσφαταιμία
- 4) Δεν εξαρτάται από τον αριθμό των δόσεων που έχουν χορηγηθεί

Μετά από **άπαξ** χορήγηση FCM (μία απάντηση σωστή)

- α) Η μεγαλύτερη υποφωσφαταιμία παρατηρείται την 1η ή 2η εβδομάδα
- β) Η βαριά υποφωσφαταιμία $<2\text{mg/dl}$, διαρκεί μεγάλο χρονικό διάστημα (>6 μήνες)
- γ) Προκαλείται οστεομαλακία (οστικά άλγη, ψευδοκατάγματα, κατάγματα)
- δ) Η υποφωσφαταιμία συνήθως είναι ασυμπτωματική με μέση διάρκεια περί τις 6 εβδομάδες
- ε) α+δ



AVENUE de la TOUR BLANCHE