

IN DEPTH REVIEW

Quali risultati abbiamo ottenuto sino a oggi con i chelanti del fosforo? Razionali, evidenze e mondo reale



Andrea Galassi, Maria Enrica Giovenzana, Eleonora Galbiati, Sara Auricchio, Sara Colzani, Renzo Scanziani
SC Nefrologia e Dialisi ASST Monza Presidio di Desio (MB)

Corrispondenza a: Andrea Galassi; Tel: 0362-38-5645; E-mail: andrea.galassi@aovimercate.org

Abstract

I chelanti del fosforo (P) sono una terapia comune in corso di chronic kidney disease and mineral bone disorder (CKD-MBD). Benché alcuni razionali di fisiopatologia sostengano l'importanza di controllare il sovraccarico di P anche mediante l'utilizzo dei chelanti, le evidenze a favore di un simile intervento su obiettivi clinicamente rilevanti restano inconsistenti. L'articolo discute la discrepanza tra il razionale e il metodo sull'utilità della terapia chelante nei vari stadi della malattia renale cronica, con particolare attenzione alla necessità di ampliare lo sguardo verso una terapia della CKD-MBD multifattoriale, oggi possibile grazie alla varietà dei chelanti del fosforo disponibili e alla rapida evoluzione della terapia nutrizionale, delle tecniche dialitiche e della scienza infermieristica.

Abstract

Phosphate binders represent a common intervention in renal patients affected by chronic kidney disease and mineral bone disorder (CKD-MBD). Although counteracting P overload through binders adoption is argued by a physiology-driven approach, the efficacy of this intervention on hard endpoints remains poorly evident. The inconsistencies between rationale and methodological weakness, concerning the clinical relevance of P binding in chronic kidney disease, will be herein discussed with special focus on the need of a multi-factorial treatment against CKD-MBD, which is currently more achievable due to the variety of P binders and the rapid evolution of nutritional therapy, dialysis techniques and nursing science.

Introduzione

I chelanti del fosforo (P) rappresentano una classe di farmaci altamente prescritta nei pazienti nefropatici. In Italia i pazienti dializzati ricevono l'indicazione ad assumere in media 4.5 compresse di chelanti del P al giorno, con massimi vicini alle 10 compresse [1]. La consistenza delle prescrizioni, tuttavia, non solo si accompagna a un controllo della fosforemia spesso insoddisfacente [2] (full text) [3], ma poggia su indicazioni a basso grado di evidenza [4] [5]. Benché l'utilizzo dei chelanti sia sostenuto da un forte razionale fisiopatologico, gli strumenti di indagine forniti dalla evidence based medicine contemporanea non hanno dimostrato una superiorità inequivocabile della terapia chelante rispetto al placebo su importanti outcome clinici, quali sopravvivenza, ospedalizzazioni, eventi cardiovascolari e qualità della vita (*hard endpoints*).

È dunque necessario confrontare le nozioni di fisiopatologia a sostegno di un ottimale bilancio del P con le inconsistenti evidenze epidemiologiche a favore della terapia chelante. Saranno qui discussi il ruolo del P nella la fisiopatologia della chronic kidney disease & mineral bone disorder (CKD-MBD), il razionale della terapia chelante, alcune linee guida (LG) attuali, i risultati epidemiologici e le possibili strategie per migliorare l'impiego dei chelanti in corso insufficienza renale cronica (IRC).

Due volti della terapia chelante: razionale e metodo

I padri della nefrologia contemporanea hanno toccato con mano le conseguenze cliniche del metabolismo minerale non controllato in corso di uremia quali osteopatia, fratture, tumori bruni, calcificazioni metastatiche, eventi cardiovascolari, ipertrofia ventricolare e calcifici-lassi. Le nozioni di fisiopatologia, la ricerca di base e gli studi osservazionali hanno via via dimostrato una forte associazione tra la mortalità e il grado delle alterazioni del metabolismo minerale, in particolare carenza di Vitamina D, ipocalcemia, iperfosforemia e iperparatiroidismo secondario (IPS) [6] (full text), oggi racchiusi nel cluster della CKD-MBD [4]. Così, nella speranza di arginare segni e sintomi della CKD-MBD, gli sforzi terapeutici si sono orientati sulla correzione delle anomalie biochimiche, supplementando la carenza di calcio, di Vitamina D e cercando di controllare l'iperfosforemia con la terapia chelante. La gravità della patologia e una evidence based medicine ancora embrionale non avevano suggerito, però, di pianificare studi clinici che indagassero: 1) quali fossero i livelli di fosforemia più idonei nelle varie fasi di IRC per migliorare la CKD-MBD e gli *hard endpoints*, 2) se i chelanti del P fossero superiori al placebo sul controllo degli stessi obiettivi clinici rilevanti. Così per lungo tempo abbiamo dato per scontato che la terapia chelante fosse necessaria, che i livelli di fosforemia andassero ridotti nei pazienti in dialisi verso target non meglio precisati e che la terapia chelante potesse ridurre di per sé la gravità della CKD-MBD e gli *hard endpoints*. Mentre la ricerca di base e le indagini epidemiologiche svelavano l'azione diretta del P sui meccanismi di calcificazione vascolare (CV) [7] (full text) e la forte associazione tra CV e mortalità [8] (full text), la ricerca clinica deviava l'attenzione su una domanda ulteriormente particolare, ovvero se una classe di chelanti (calcium-free) fosse superiore rispetto a un'altra (calcium-based) nel controllare un *outcome surrogato*, quale la progressione delle CV [9] (full text) [10], e solo secondariamente nel migliorare gli *hard endpoints* [9] (full text) [11] [12]. La scelta di focalizzarsi sull'effetto dei chelanti contro la progressione delle CV veniva però a costituire un ulteriore salto metodologico, in quanto nessuno studio aveva precedentemente dimostrato nell'uomo se le CV fossero un *effettore* di mortalità [13] piuttosto che un esclusivo *marcatore* di malattia [14].

Le imprecisioni di metodo, avvenute in questo ambito, limitano oggi le evidenze a sostegno di una disinvolta traduzione delle conoscenze sperimentali in una pratica medica fortemente attiva nel controllo del bilancio del P.

Fisiopatologia e razionale della terapia chelante: fosforemia, bilancio del P, calcificazioni vascolari e proteinuria

Il P rappresenta un elemento essenziale nei processi vitali. Un essere umano adulto conserva circa 700 g di P, di cui solo l'1% sotto forma circolante, il restante 85% tesaurizzato nello scheletro e il 14% a livello intracellulare [15]. Il P è principalmente escreto per via renale, laddove solo il 15% della quota filtrata viene normalmente eliminata nelle urine, mentre il 75% è assorbito a livello del tubulo contorto prossimale e un restante 10% è assorbito nel tubulo distale [16]. La riduzione del filtrato glomerulare (GFR: glomerular fil-

tration rate) già in corso di IRC stadio 3, sembra ridurre la quota di P filtrato, innescando un meccanismo fosfaturico di compenso, mediato dal fibroblast growth factor 23 (FGF23) e dal suo co-recettore Klotho, che possono limitare il riassorbimento tubulare del P [17] (full text) [18]. L'azione di compenso di FGF23, aumentando la frazione di escrezione del P (FeP), garantirebbe un bilancio fosforico neutro in corso di IRC 3-4. Poiché l'iperfosforemia si manifesta generalmente in presenza di GFR < 30 ml/min, alcune scuole di pensiero considerano la fosforemia un marcatore tardivo del sovraccarico di P, rispetto ad altri indici potenzialmente più precoci come FGF23 e la FeP [15] [19].

FGF23 tende a limitare il bilancio fosforico positivo tramite due ulteriori meccanismi di compenso: 1) l'aumento della sintesi di paratormone (PTH) e 2) l'inibizione della 1-25-a-idrossilasi [17] (full text). L'espansione del pool sistemico di P, anche in pazienti normofosforemici, costituirebbe così uno dei trigger iniziali della disregolazione endocrina tipica della CKD-MBD a lungo termine, caratterizzata da elevati livelli di FGF23, iperparatiroidismo secondario, deficit di Vitamina D attiva e ipocalcemia [15] [19] [20] (full text).

Ripetuti modelli sperimentali in vitro e in vivo hanno dimostrato come elevate concentrazioni di P possano indurre attivamente il processo di CV della tonaca media (calcificazioni di Monckeberg). Il P, capace di penetrare all'interno delle cellule muscolari lisce tramite il cotrasportatore Na-P Pit-1, è in grado di modificarne l'espressione genica, inducendone la trasformazione fenotipica in osteoblasti e condrociti [7] (full text). Tale processo è alquanto sensibile allo stato infiammatorio e alle variabili concentrazioni di promotori e inibitori del processo di calcificazione [21]. Si ritiene che le CV di Monckeberg, attraverso l'irrigidimento della parete arteriosa (arterial stiffness), comportino un progressivo aumento del lavoro cardiaco e una ridotta perfusione tissutale in fase diastolica, a loro volta responsabili di un accelerato rimodellamento e di un possibile aumento del rischio cardiovascolare [22].

L'interazione tra P e progressione dell'IRC in pazienti proteinurici è attualmente oggetto di studio. L'analisi post-hoc dello studio REIN ha dimostrato un'associazione indipendente tra l'aumento della fosforemia di 1 mg/dl e il rischio di ESRD [HR 1.84 (IC 95% 1.27-2.67) p=0.001] [23] (full text). Inoltre l'effetto del ramipril contro la progressione in ESRD perdeva di significatività rispetto al placebo nei pazienti con fosforemia superiore a 4.0 mg/dl [23] (full text). Di Iorio BR et al hanno osservato un'interazione significativa tra i livelli di P (ematici e urinari) e l'effetto antiproteinurico della dieta fortemente ipo-proteica (0.3 g/Kg/die) rispetto alla dieta ipo-proteica (0.6 g/Kg/die) [24] (full text).

Nel discutere l'impatto della terapia chelante sugli hard endpoints, qualora si accetti il P come tossina endocrina [aumento di FGF23, IPS, deficit di 1-25(OH)D] e vascolare (arterial aging), con effetti proporzionati all'aumento delle sue concentrazioni sistemiche (scarsamente rappresentate dalla semplice fosforemia), non dovremmo sottovalutare le nuove acquisizioni riguardo allo stesso bilancio del P nelle varie fasi dell'IRC e alla natura multifattoriale della CKD-MBD [15]. Se il rischio del sovraccarico di P inizia già con valori di GFR prossimi ai 30 ml/min [25] (full text), si pone oggi il dilemma sull'utilità di controllarne il bilancio del P già in corso di IRC stadio 3-4 con la terapia nutrizionale e, potenzialmente, con la terapia chelante [19] [26] [27], al fine di prevenire le conseguenze della CKD-MBD a lungo termine.

Poiché in pre-dialisi la terapia nutrizionale può migliorare il bilancio del P consensualmente al controllo dell'apporto proteico [28] [29], la *terapia chelante* sembrerebbe in questo caso *adiuvante* per ottimizzare il bilancio del P solo in caso di fallimento della terapia nutrizionale. Nuove risposte potrebbero arrivare dallo studio COMBINE e dallo studio ANSWER. Il primo, condotto in pazienti con IRC stadio 3b-4 e fosforemia > 2.8 mg/dl, intende confrontare l'effetto a 12 mesi della nicotinamide e del carbonato di lantanio (da soli o in

associazione) rispetto al placebo sui parametri del metabolismo minerale e su marcatori surrogati di danno cardiovascolare e renale [30]. Lo studio ANSWER valuterà l'azione antiproteinurica del sevelamer in pazienti già trattati con inibitori del sistema renina-angiotensina, con valori basali di fosforemia tra 2.5 e 5.5 mg/dl, GFR > 15 ml/min e proteinuria > 500 mg/24 ore [31]. Tuttavia la terapia nutrizionale non sembra inclusa come intervento controllato.

Se in pre-dialisi la riduzione dell'apporto proteico limita di per sé l'introito di P alimentare, in dialisi le indicazioni nutrizionali ad aumentare la quota proteica e la scarsa dializzabilità del P comportano un elevato rischio di bilancio fosforico positivo, anche nei pazienti dializzati più complianti alla terapia nutrizionale [15] [28]. Il rischio di un bilancio fosforico positivo in corso di end stage renal disease (ESRD) mette quindi in serio dubbio che la terapia chelante, se non associata a terapie nutrizionali [32] (full text) e dialitiche controllate, sia efficace di per sé a garantire un bilancio del P utile per migliorare outcome clinici rilevanti [15]. Inoltre, considerando il P come uno dei molti effettori della CKD-MBD, è forse poco verosimile non solo che la terapia chelante, ma che lo stesso bilancio del P possa migliorare di per sé eventi cardiovascolari, ospedalizzazioni e sopravvivenza. In termini puramente teoretici, sarebbe lecito ipotizzare che il controllo del bilancio del P sia necessario ma non sufficiente per migliorare gli hard endpoints in dialisi e che la terapia chelante, a sua volta, sia adiuvante, necessaria ma non sufficiente per ottimizzare il bilancio del P in questi pazienti (fatta eccezione per i casi di denutrizione, dialisi quotidiana o dialisi notturna) [15] [33].

I razionali teoretici saranno ora confrontati con le linee guida e le evidenze epidemiologiche.

Terapia chelante in IRC: linee guida

Le LG della commissione Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [4] [34] [35] e del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) pongono oggi indicazione alla terapia chelante in predialisi così come in ESRD, tuttavia con bassi gradi di evidenza, frequenti revisioni e non poche incongruenze riguardo allo stadio di IRC ove iniziare il monitoraggio della fosforemia, ai suoi target e alla scelta del chelante.

Nel 2009 le LG KDIGO suggerivano di [4]:

- LG 4.1.1: mantenere i livelli di fosforemia entro il range di normalità in IRC stadio 3-5 e verso il range di normalità in IRC 5D (evidenza 2C)
- LG 4.1.4: utilizzare la terapia chelante per il controllo dell'iperfosforemia in IRC 3-5 (evidenza 2D) e in IRC 5D (evidenza 2B); orientare la scelta del chelante tenendo in considerazione lo stadio di IRC, altre componenti della CKD-MBD, terapie concomitanti e gli effetti collaterali (non quotato)
- LG 4.1.5: ridurre le dosi di chelanti a base di calcio in IRC 3-5D in presenza di ipercalcemia (evidenza 1B), CV, osso adinamico e/o valori di PTH persistentemente bassi (evidenza 2C)
- LG 4.1.6: evitare l'utilizzo di alluminio a lungo termine
- LG 4.1.7: limitare l'introito alimentare di P in IRC 3-5D (evidenza 2D)
- LG 4.1.8: aumentare la rimozione dialitica del P in caso di iperfosforemia persistente in IRC 5D (evidenza 2C)

La revisione delle LG KDIGO nel 2012 ha posticipato allo stadio di IRC 3b (GFR < 45 ml/min) l'indicazione a monitorare almeno annualmente i livelli di fosforemia (evidenza 1C) e di mantenerli *entro* il range di normalità (evidenza 2C) [34].

L'ultima conferenza KDIGO del 2015 [35] ha posto in discussione i punti 4.1.1, 4.1.4 e 4.1.7 delle precedenti linee guida KDIGO 2009 inerenti al controllo del P. In particolare, è stata sottolineata la necessità di: 1) nuove evidenze per meglio differenziare la scelta delle terapie chelanti in pre-dialisi rispetto all'ESRD, 2) indicazioni più dettagliate sul controllo dell'apporto nutrizionale di P, 3) revisione delle indicazioni sulla gestione del bilancio calcico nelle varie fasi di IRC e in corso di terapia con calciomimetici.

Le LG NICE del 2013 presentano alcune differenze rispetto alle LG KDIGO, suggerendo di [5]:

- offrire calcio acetato come prima scelta per controllare la fosforemia in associazione alla terapia nutrizionale negli adulti con IRC 4-5
- considerare il calcio carbonato qualora il calcio acetato risulti non tollerato o non palatabile
- negli adulti con IRC 4-5 non in dialisi considerare chelanti calcium-free in caso di scarsa tolleranza verso i chelanti a base di calcio o in presenza di ipercalcemia e/o bassi livelli di PTH
- per gli adulti con IRC 5D considerare il passaggio a/o la combinazione con chelanti calcium-free in presenza di iperfosforemia, nonostante l'aderenza alla massima dose raccomandata di chelante calcico
- per gli adulti con IRC 5D considerare il passaggio ai chelanti privi di calcio (sevelamer HCl o lantanio carbonato) in caso di fosforemia controllata e ipercalcemia o livelli di PTH ridotti, dopo aver considerato altre cause di ipercalcemia

La revisione delle linee guida NICE nel 2014 ha rafforzato l'indicazione a non controllare i livelli di P per valori di GFR > 30 ml/min) [36].

Terapia chelante versus placebo e sopravvivenza: dati osservazionali

Il confronto tra terapia chelante e placebo sulla mortalità è oggi limitato a studi osservazionali, di cui uno condotto in pre dialisi [37] e tre in dialisi [38] (full text) [39] (full text) [40].

In una coorte di 1.188 maschi adulti con IRC *non in dialisi* (GFR medio $38 + 17$ ml/min/ $1.73m^2$), il rischio di mortalità era ridotto del 39% ($p < 0.001$) nei pazienti trattati con chelanti del P rispetto ai pazienti non trattati, indipendentemente dalle comorbidità e da altri parametri di laboratorio inclusa la fosforemia [37]. Da notare come i chelanti calcium-based (68%) fossero i più rappresentati, con una dose mediana di calcio elemento pari a 750 mg/die, seguiti dal sevelamer HCl in monoterapia (9%) o in associazione (23%) [37].

L'analisi del database USRDS, ristretta alla presenza di terapia chelante calcium-based in 3.603 pazienti incidenti *in dialisi* tra il 1996 e il 1997, aveva fornito risultati contrastanti [38] (full text). La riduzione del rischio di mortalità [HR 0.62 (IC 95% 0.73-0.52)] osservata nel gruppo trattato con chelanti all'analisi univariata non era stata confermata alla propensity score analysis [HR 0.89 (IC 95% 1.10-0.72)], indipendentemente dal tipo di chelante utilizzato (calcio carbonato rispetto al calcio acetato) [38] (full text). Altri due studi hanno invece osservato un'associazione indipendente tra terapia chelante e sopravvivenza in dialisi.

Isakova T et al hanno descritto una riduzione indipendente del rischio di mortalità a 1 anno pari al 30% ($p < 0.001$) in 3.555 pazienti incidenti in dialisi trattati con terapia chelante, rispetto a 5.055 pazienti non trattati [39] (full text). L'associazione tra terapia chelante e minor rischio di mortalità era conservata anche nello strato con fosforemia normale (P 3.7-4.5 mg/dl) [HR 0.72 (IC 50% 0.54-0.97) $p = 0.03$] [39] (full text). Dati più recenti dallo studio COSMOS hanno confermato l'associazione indipendente tra terapia chelante e minor rischio di mortalità per tutte le cause [HR 0.71 (IC 95% 0.61-0.82) $p < 0.001$] nonché per eventi cardiovascolari a 3 anni [HR 0.78 (IC 50% 0.62-0.97) $p = 0.029$] [40]. In questo caso il vantaggio in termini di mortalità era conservato anche nei pazienti con fosforemia < 3.0 mg/dl [40]. Tutte le terapie chelanti, ad eccezione dell'alluminio, erano indipendentemente associate ad un minore ed eterogeneo rischio di mortalità cardiovascolare (HR compreso tra 0.28 e 0.73), con un vantaggio puramente descrittivo a favore dell'associazione tra sevelamer e carbonato di lantanio [40].

Le analisi statistiche utilizzate in questi studi osservazionali, seppur avanzate come la propensity score analysis, non possono annullare il rischio dell'errore sistematico da indicazione terapeutica (*bias by indication*), ovvero la possibilità che il migliore outcome (sopravvivenza) non sia dovuto al trattamento (chelante), bensì ad altre caratteristiche dei pazienti non misurate, che possono aver condizionato il medico nell'assegnarli a quella particolare terapia. I risultati osservazionali, seppure teoreticamente rilevanti, non possono quindi essere univocamente portati a sostegno della terapia chelante in generale, o di una specifica classe di chelanti, in corso di IRC [11].

Chelanti calcium-based versus calcium-free e calcificazioni vascolari

La mancanza di calcio inteso come substrato delle CV, il minor rischio di ipoparatiroidismo relativo con osso adinamico e la maggiore inibizione di FGF23 costituiscono oggi il razionale a favore della superiorità dei chelanti calcium-free rispetto ai chelanti calcium-based sulla progressione delle CV. È inoltre possibile che le azioni pleiotropiche di alcuni chelanti contribuiscano a tale effetto, come il potere antinfiammatorio e antiossidante (sevelamer e magnesio) [41] (full text) [42] (full text) [43] [44], l'effetto ipocolesterolemizzante (sevelamer) [43] o l'inibizione del calcium sensing receptor (magnesio) [44].

I principali trial clinici (RCT: randomized controlled trial) hanno confrontato i chelanti a base di calcio (calcio carbonato e calcio acetato) rispetto al sevelamer sulla progressione delle CV. Di questi, 3 studi sono stati condotti in pre-dialisi [45] (full text) [46] (full text) [47] (full text) e 7 in pazienti dializzati [48] (full text) [49] (full text) [50] [51] [52] [53] (full text) [54]. Russo et al. avevano randomizzato 90 pazienti in IRC stadio 3-5 alla sol terapia nutrizionale con ridotto apporto di P, o in associazione alla terapia chelante con sevelamer (1.6 g/die) versus calcio carbonato (2 g/die) [45] (full text). A 2 anni di osservazione lo score di calcificazione coronarica (CAC: coronary artery calcium score) aumentava significativamente nel gruppo trattato con calcio carbonato ($p < 0.001$) ma non nel braccio randomizzato a sevelamer ($p = ns$) [45] (full text). Lo studio più recente di Block et al, dal disegno ambizioso ma limitato da una ridotta numerosità campionaria e da un breve follow up, ha fornito risultati contrastanti [46] (full text). In questo lavoro 148 pazienti con IRC stadio 3b-4 (eGFR 20-45 ml/min/1.73m²) e fosforemia compresa tra 3.5 e 5.9 mg/dl sono stati randomizzati a placebo versus terapia chelante (calcio acetato, versus lantanio carbonato, versus sevelamer carbonato), con l'endpoint primario di raggiungere una significativa riduzione della fosforemia a 9 mesi. Nel corso del follow up le dosi di chelante venivano aumentate in caso di valori di fosforemia > 3.5 mg/dl, raggiungendo dosi medie giornaliere di 1.5 g di calcio ele-

mento, 2.7 g di lantanio carbonato e 6.3 g di sevelamer. Nonostante una significativa riduzione della fosforemia (da 4.2 a 3.9 mg/dl), osservata solo nei pazienti trattati con chelante, le CV peggioravano solo nel 17% dei pazienti del gruppo placebo rispetto al 37% del gruppo di intervento, con un peggioramento descrittivamente più marcato nel braccio con calcio acetato, peraltro associato a una riduzione del PTH potenzialmente suggestiva per un bilancio calcico positivo. Nello studio INDEPENDENT 212 pazienti con IRC stadio 3-5 sono stati randomizzati a sevelamer carbonato o calcio carbonato a dosi titolate, per mantenere i livelli di fosforemia tra 2.7 e 4.6 mg/dl in IRC 3-4 e tra 3.5 e 5.5 mg/dl in IRC 5, raggiungendo dosi medie di sevelamer e calcio carbonato di 2.184 ± 592 mg/die e 2.950 ± 703 mg/die rispettivamente [47] (full text). A 24 mesi di follow up il CAC migliorava in 24 pazienti trattati con sevelamer rispetto a 2 pazienti trattati con calcio, mentre la presenza di calcificazioni coronariche de novo compariva nel 12.8% del pazienti del gruppo sevelamer rispetto al 81.8% dei pazienti nel gruppo con calcio carbonato.

Sette RCT hanno confrontato il sevelamer rispetto ai chelanti calcici in pazienti dializzati. Sei di questi hanno dimostrato una minore progressione delle calcificazioni coronariche in corso di terapia con sevelamer rispetto ai chelanti calcium-based [9] (full text) [48] (full text) [49] (full text) [50] [51] [52] [53] (full text) mentre nello studio di Qunibi et al. la progressione del CAC era simile nei pazienti randomizzati a calcio acetato e atorvastatina versus sevelamer [54]. In particolare, la sotto-analisi dello studio RIND ha osservato, nel gruppo di pazienti randomizzati a calcio carbonato o calcio acetato, una progressione delle CV marcatamente superiore nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici [55] (full text).

Una recente meta-analisi ha dimostrato una minore progressione delle CV in corso di terapia con lantanio carbonato rispetto a chelanti a base di calcio, includendo 11 RCT, di cui 2 condotti in pre-dialisi [10]. Gli autori hanno tuttavia segnalato la marcata eterogeneità degli studi e l'elevato rischio di errori sistematici, incluso il rischio di *publication bias*.

L'effetto secondario del magnesio sulle CV, quando impiegato come chelante del P, è stato indagato in pochi lavori [56] [57]. Il recente studio pilota di Tzanakis et al [56] ha osservato una minore progressione delle CV a 12 mesi, quantificate secondo il metodo semi-quantitativo proposto da Adragao T. et al [58] (full text), in 36 pazienti in dialisi randomizzati all'associazione di 235 mg di magnesio carbonato - 435 mg di calcio acetato rispetto al 600 mg di solo calcio acetato.

Non sono attualmente disponibili studi di confronto testa a testa, che abbiano confrontato nell'uomo la progressione delle CV in corso di chelanti di nuova generazione a base di ferro (PA21 e citrato ferrico) rispetto ai chelanti calcium-based.

Se molti studi, ma non tutti, sostengono un miglior controllo delle CV in corso di terapia con chelanti privi di calcio, l'eterogeneità dei lavori è comunque meritevole di attenzione, quantomeno riguardo alla formulazione e alle dosi di calcio utilizzate (spesso superiori a quelle consigliate), alla numerosità campionaria, alla durata del follow up e alle terapie di accompagnamento. I risultati dello studio EVOLVE hanno tuttavia messo in dubbio come una sola terapia (in tal caso il cinacalcet), anche se capace di ridurre la progressione delle CV [59] (full text) [60] (full text) [61], possa da sola migliorare la sopravvivenza in dialisi [62] (full text). Il ruolo delle CV come biomarcatore o come effetto del processo di invecchiamento resta infatti oggetto di un acceso dibattito [13] [14]. È tuttavia legittimo conservare l'opinione che alcune classi di pazienti, più a rischio di CV (diabetici, anziani, con infiammazione cronica, donne in menopausa), possano trarre vantaggio da una terapia chelante calcium-free a lungo termine [13] [63] (full text).

Chelanti calcium-based versus calcium-free e sopravvivenza

Dati osservazionali dal registro USRDS in più di 30.000 pazienti incidenti in dialisi, analizzati con tecnica propensity score, ha osservato una debole riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause a 4 anni (-6%, $p = 0.002$) nel gruppo trattato con sevelamer rispetto al calcio acetato [64]. L'effetto non era tuttavia confermato nel sottogruppo di pazienti aderente alla terapia chelante per l'intera durata dello studio [64].

La recente meta-analisi di Jamal SA et al ha presentato una significativa riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause (-12%) nei pazienti dializzati trattati con chelanti calcium free (prevalentemente sevelamer) rispetto a calcio carbonato e/o calcio acetato [12]. Questi risultati sono però oggetto di numerose critiche a causa di alcuni limiti metodologici: 1) il disegno osservazionale in 3 studi, 2) i dati di mortalità spesso non raccolti come outcome primario, 3) la ridotta incidenza di mortalità, 4) l'elevato tasso di drop out e 5) l'elevato rischio di bias.

Lo studio INDEPENDENT [65], non incluso nella meta-analisi di Jamal SA et al, ha successivamente randomizzato 466 pazienti incidenti in dialisi alla terapia con sevelamer e calcio carbonato mantenendo i livelli di fosforemia tra 2.7 e 5.5 mg/dl. Durante un follow up medio di 28 ± 10 mesi, con un tasso di drop out < 5%, nel braccio con sevelamer era stata osservata una significativa riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause (-77%, $p < 0.001$) sia per cause cardiovascolari (-89%, $p < 0.001$) e non cardiovascolari (-95%, $p = 0.004$).

In pre-dialisi i dati di confronto tra chelanti calcium based e calcium free in termini di mortalità sono limitati alla prima fase dello studio INDEPENDENT, pubblicata da Di Iorio et al nel 2012 [47] (full text). In 239 pazienti con IRC stadio 3-5 il rischio di mortalità per tutte le cause era ridotto del 64% [HR 0.36 (IC 95% 0.15-0.82)] nel gruppo randomizzato a sevelamer carbonato rispetto al calcio carbonato [47] (full text).

Nella più recente meta-analisi di Patel L et al, ristretta a RCT, che hanno il rischio di mortalità era ridotto in corso di terapia con sevelamer rispetto ai chelanti calcium-based, [risk ratio 0.54 (IC 95% 0.32-0.93)] [66].

Da questi lavori emerge il segnale a favore della terapia chelante calcium-free sulla sopravvivenza, tuttavia gravato da numerosi limiti metodologici e dalla scarsità di dati in corso di IRC 3-5.

Chelanti del P e real world setting

La terapia chelante mantiene un ruolo centrale nell'attività clinica del Nefrologo, chiamato oggi a gestire consapevolmente le incertezze, che pongono a duro confronto i razionali di fisiopatologia con le eterogenee evidenze degli studi di intervento [67]. Sebbene i target di fosforemia proposti dalle linee guida restino incerti, è altrettanto vero che mentre il 70%-90% dei pazienti in pre-dialisi raggiunge i livelli di fosforemia desiderati [2] [2] (full text) [3], solo il 50-60% dei pazienti dializzati risulta a target [68] (full text) [69].

Le barriere che ostacolano il raggiungimento degli obiettivi sono molteplici. Possiamo tentare di riassumerle in tre punti. 1) La difficile gestione del bilancio del P, specialmente in dialisi, rende i chelanti del P non "la" terapia, bensì "parte" di un intervento multifattoriale, che dovrebbe includere la terapia nutrizione e la clearance dialitica del P come indicatori di efficienza [15] [32] (full text) [70]. 2) È ragionevole pensare che l'efficacia di un intervento così complesso richieda una maggiore individualizzazione, capace di accogliere negli obiettivi terapeutici anche la qualità di vita e il performance status [71] (full text) [72]. 3) Tale complessità impone quindi la necessità di una crescente consapevolezza in materia non

solo da parte del medico, ma anche dell'infermiere, del paziente e del care giver [73] (full text) [74].

Recenti dati dallo studio DOPPS hanno dimostrato quattro aspetti importanti: 1) l'elevato impatto della terapia chelante sul pill burden, 2) la mancata assunzione della terapia chelante per almeno 1-3 volte nel corso dell'ultimo mese in circa il 39% dei pazienti in Italia, 3) una relazione inversamente proporzionale tra il pill burden e il potere chelante delle formulazioni utilizzate, 4) il significativo effetto centro sulla prescrizione della terapia chelante e il raggiungimento dei target [1]. I criteri per la scelta del chelante non dovrebbero quindi limitarsi ai livelli di fosforemia, considerando piuttosto le caratteristiche individuali dei pazienti in termini di comorbidità, prognosi, abitudini alimentari, condizioni socio-familiari e tolleranza verso una formulazione rispetto a un'altra. La varietà dei principi attivi oggi a disposizione ben si presta a scelte personalizzate, che considerino formulazioni, potere chelante, tollerabilità ed effetti pleiotropici. I nuovi chelanti a base di ferro arricchiranno ulteriormente le opzioni terapeutiche [75].

I prossimi anni richiederanno un'ulteriore collaborazione medico-infermieristica, per ottimizzare la gestione della terapia del P e più in generale della CKD-MBD, con strategie d'intervento comuni per la valutazione funzionale del paziente, programmi di counselling nutrizionale [76] e monitoraggio dell'efficienza dialitica in tempo reale. L'evoluzione concettuale della scienza infermieristica sul fronte del case management [77] potrà forse migliorare l'efficacia di un approccio multifattoriale al trattamento della CKD-MBD.

Conclusioni

La ricerca (di base, clinica e farmaceutica) ha reso accessibile una varietà di chelanti del P non disponibili in passato. Le attuali linee guida consigliano l'utilizzo dei chelanti del P in presenza di iperfosforemia a partire dallo stadio di IRC 3b (KDIGO) [4] [34] o di IRC 4 (NICE) [5] [36]. Il grado di evidenza di tali indicazioni resta tuttavia basso a causa 1) della natura osservazionale dei dati di confronto rispetto al placebo e 2) della mancanza di studi di intervento, che abbiano confrontato la bontà dei target di fosforemia sugli hard endpoints.

Le nozioni di fisiopatologia sostengono il valore di un efficiente controllo del bilancio del P in ESRD e, con maggiori incertezze, in corso di IRC 3-4. I chelanti calcium-free sono risultati globalmente superiori rispetto ai chelanti a base di calcio sulla progressione delle CV in ripetuti RCT [9] (full text). Tuttavia la natura delle CV come biomcatore e/o come effetto modificabile dell'invecchiamento vascolare è ancora oggetto di discussione [9] (full text) [13] [14]. Nonostante alcuni RCT abbiano mostrato una migliore sopravvivenza in corso di terapia con chelanti calcium-free (prevalentemente sevelamer) rispetto ai chelanti calcium-based [12] [66], i dati su questo target restano eterogenei e gravati da numerosi limiti metodologici [11]. Le linee guida KDIGO [4] e NICE sono attualmente discrepanti in merito alle indicazioni sulla scelta dei chelanti calcium-free [5].

L'utilità dei chelanti del P in pre-dialisi sugli hard endpoints sarà oggetto della ricerca nei prossimi anni.

In attesa di maggiori evidenze, la pratica clinica può ragionevolmente considerare la terapia chelante come una parte essenziale di un intervento multifattoriale soprattutto in ESRD (nutrizione, dialisi, chelanti), che includa più figure (paziente, care giver, infermiere, medico) e nuovi obiettivi (qualità di vita e performance status) oltre al controllo dei tradizionali hard endpoints. Il rigore scientifico impone che il reale impatto di un simile intervento, multifattoriale e controllato, debba essere testato in futuri studi di intervento.

Bibliografia

- [1] Fissell RB, Karaboyas A, Bieber BA et al. Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers: Findings from the DOPPS. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis 2016* Jan;20(1):38-49
- [2] Craver L, Marco MP, Martínez I et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2007* Apr;22(4):1171-6 (full text)
- [3] Gallieni M, De Luca N, Santoro D et al. Management of CKD-MBD in non-dialysis patients under regular nephrology care: a prospective multicenter study. *Journal of nephrology 2016* Feb;29(1):71-8
- [4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international. Supplement 2009* Aug;(113):S1-130
- [5] National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013 Hyperphosphatemia in chronic kidney disease. Disponibile su guidance.nice.org.uk/cg157 (accesso il 13 febbraio 2016)
- [6] Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney international 2006* Aug;70(4):771-80 (full text)
- [7] Li X, Yang HY, Giachelli CM et al. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circulation research 2006* Apr 14;98(7):905-12 (full text)
- [8] Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney international 2007* Mar;71(5):438-41 (full text)
- [9] Zoccali C, Bolignano D, D'Arrigo G et al. Validity of Vascular Calcification as a Screening Tool and as a Surrogate End Point in Clinical Research. *Hypertension 2015* Jul;66(1):3-9 (full text)
- [10] Zhai CJ, Yang XW, Sun J et al. Efficacy and safety of lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology 2015* Mar;47(3):527-35
- [11] Zoccali C, Mallamaci F, Cannata-Andía J et al. Phosphate Binders and Clinical Outcomes in Patients with Stage 5D Chronic Kidney Disease. *Seminars in dialysis 2015* Nov-Dec;28(6):587-93
- [12] Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England) 2013* Oct 12;382(9900):1268-77
- [13] Bover J, Evenepoel P, Ureña-Torres P et al. Pro: cardiovascular calcifications are clinically relevant. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2015* Mar;30(3):345-51
- [14] Zoccali C, London G Con: vascular calcification is a surrogate marker, but not the cause of ongoing vascular disease, and it is not a treatment target in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2015* Mar;30(3):352-7
- [15] Galassi A, Cupisti A, Santoro A et al. Phosphate balance in ESRD: diet, dialysis and binders against the low evident masked pool. *Journal of nephrology 2015* Aug;28(4):415-29
- [16] Uribarri J Phosphorus homeostasis in normal health and in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. *Seminars in dialysis 2007* Jul-Aug;20(4):295-301
- [17] Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R et al. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *American journal of physiology. Renal physiology 2005* Dec;289(6):F1170-82 (full text)
- [18] Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA et al. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2006* Aug;91(8):3144-9
- [19] Bellasi A Pro: Should phosphate binders be used in chronic kidney disease stage 3-4? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2016* Feb;31(2):184-8
- [20] Wolf M Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2010* Sep;21(9):1427-35 (full text)
- [21] Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2016* Jan;31(1):31-9
- [22] Jablonski KL, Chonchol M Vascular calcification in end-stage renal disease. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis 2013* Oct;17 Suppl 1:S17-21
- [23] Zoccali C, Ruggenenti P, Perna A et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2011* Oct;22(10):1923-30 (full text)
- [24] Di Iorio BR, Bellizzi V, Bellasi A et al. Phosphate attenuates the anti-proteinuric effect of very low-protein diet in CKD patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013* Mar;28(3):632-40 (full text)
- [25] Isakova T, Wahl P, Vargas GS et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney international 2011* Jun;79(12):1370-8 (full text)
- [26] Kestenbaum B Con: Phosphate binders in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2016* Feb;31(2):189-94
- [27] Zoccali C, Mallamaci F Moderator's view: Phosphate binders in chronic kidney disease patients: a clear 'No' at the moment, but stay tuned. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication*

of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2016 Feb;[31\(2\)](#):196-9

[28] Cozzolino M, Bruschetta E, Cusi D et al. Phosphate handling in CKD-MBD from stage 3 to dialysis and the three strengths of lanthanum carbonate. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2012 Nov;[13\(16\)](#):2337-53

[29] Cupisti A, D'Alessandro C [The impact of known and unknown dietary components to phosphorus intake]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2011 May-Jun;[28\(3\)](#):278-88

[30] The COMBINE Study: The CKD Optimal Management with BInders and NicotinamidE. Disponibile su <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02258074> (accesso il 13 febbraio 2016)

[31] Sevelamer in ProteinuricCKD (ANSWER). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968759> (accesso il 13 febbraio 2016)

[32] D'Alessandro C, Piccoli GB, Cupisti A et al. The "phosphorus pyramid": a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC nephrology* 2015 Jan [20](#);16:9 (full text)

[33] Kuhlmann MK Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood purification* 2010;[29\(2\)](#):137-44

[34] Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members et al. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine* 2013 Jun [4](#);158(11):825-30

[35] Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P et al. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney international* 2015 Mar;[87\(3\)](#):502-28

[36] National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014 Chronic kidney disease (partial update): early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Disponibile su guidance.nice.org.uk/cg182 (accesso il 13 febbraio 2016)

[37] Kovesdy CP, Kuchmak O, Lu JL et al. Outcomes associated with phosphorus binders in men with non-dialysis-dependent CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010 Nov;[56\(5\)](#):842-51

[38] Winkelmayr WC, Liu J, Kestenbaum B et al. Comparative effectiveness of calcium-containing phosphate binders in incident U.S. dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Jan;[6\(1\)](#):175-83 (full text)

[39] Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Feb;[20\(2\)](#):388-96 (full text)

[40] Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney international* 2013 Nov;[84\(5\)](#):998-1008

[41] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M et al. Effect of phosphate binders on serum inflammatory profile, soluble CD14, and endotoxin levels in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Sep;[6\(9\)](#):2272-9 (full text)

[42] Yubero-Serrano EM, Woodward M, Poretsky L et al. Effects of sevelamer carbonate on advanced glycation end products and antioxidant/pro-oxidant status in patients with diabetic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2015 May [7](#);10(5):759-66 (full text)

[43] Rastogi A Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Therapeutic advances in cardiovascular disease* 2013 Dec;[7\(6\)](#):322-42

[44] Galassi A, Cozzolino M Magnesium: a renewed player of vascular ageing in diabetic CKD patients? *Clinical kidney journal* 2014 Apr;[7\(2\)](#):93-6

[45] Russo D, Miranda I, Ruocco C et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney international* 2007 Nov;[72\(10\)](#):1255-61 (full text)

[46] Block GA, Wheeler DC, Persky MS et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2012 Aug;[23\(8\)](#):1407-15 (full text)

[47] Di Iorio B, Bellasi A, Russo D et al. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Mar;[7\(3\)](#):487-93 (full text)

[48] Chertow GM, Burke SK, Raggi P et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney international* 2002 Jul;[62\(1\)](#):245-52 (full text)

[49] Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney international* 2005 Oct;[68\(4\)](#):1815-24 (full text)

[50] Braun J, Asmus HG, Holzer H et al. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate--phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clinical nephrology* 2004 Aug;[62\(2\)](#):104-15

[51] Barreto DV, Barreto Fde C, de Carvalho AB et al. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification--results from the BRiC study. *Nephron. Clinical practice* 2008;[110\(4\)](#):c273-83

[52] Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2011 Mar;[57\(3\)](#):422-31

[53] Asmus HG, Braun J, Krause R et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Aug;[20\(8\)](#):1653-61 (full text)

[54] Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Jun;[51\(6\)](#):952-65

[55] Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A et al. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the*

European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2006 Nov;21(11):3215-22 (full text)

[56] Tzanakis IP, Stamataki EE, Papadaki AN et al. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study. *International urology and nephrology* 2014 Nov;46(11):2199-205

[57] Spiegel DM, Farmer B Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients: a pilot study. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2009 Oct;13(4):453-9

[58] Adragao T, Pires A, Lucas C et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004 Jun;19(6):1480-8 (full text)

[59] Raggi P, Chertow GM, Torres PU et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Apr;26(4):1327-39 (full text)

[60] Ureña-Torres PA, Floege J, Hawley CM et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Jan;28(1):146-52 (full text)

[61] Bellasi A, Reiner M, Pétavy F et al. Presence of valvular calcification predicts the response to cinacalcet: data from the ADVANCE study. *The Journal of heart valve disease* 2013 May;22(3):391-9

[62] EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *The New England journal of medicine* 2012 Dec 27;367(26):2482-94 (full text)

[63] Cozzolino M, Mazzaferro S, Brandenburg V et al. The treatment of hyperphosphataemia in CKD: calcium-based or calcium-free phosphate binders? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Feb;26(2):402-7 (full text)

[64] Yusuf AA, Weinhandl ED, St Peter WL et al. Comparative effectiveness of calcium acetate and sevelamer on clinical outcomes in elderly hemodialysis patients enrolled in Medicare part D. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014 Jul;64(1):95-103

[65] Di Iorio B, Molony D, Bell C et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013 Oct;62(4):771-8

[66] Patel L, Bernard LM, Elder GJ et al. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in

CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2016 Feb 5;11(2):232-44

[67] Uhlig K Evidence of comparative effectiveness without evidence of effectiveness: the case of phosphate binders in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014 Jan;63(1):13-5

[68] Lebner AC, Beard KM, Soroka SD et al. Interprovincial differences in the achievement of K/DOQI targets of mineral metabolism in Canada. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Jan;26(1):156-63 (full text)

[69] Shaw C, Nicholas J, Pitcher D et al. UK Renal Registry 17th Annual Report: Chapter 8 Biochemical Variables amongst UK Adult Dialysis Patients in 2013: National and Centre-specific Analyses. *Nephron* 2015;129 Suppl 1:169-208

[70] Cupisti A, Kalantar-Zadeh K Management of natural and added dietary phosphorus burden in kidney disease. *Seminars in nephrology* 2013 Mar;33(2):180-90

[71] Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2015 Dec;66(6):962-71 (full text)

[72] Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ et al. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Advances in chronic kidney disease* 2007 Jan;14(1):82-99

[73] Toussaint ND, Pedagogos E, Beavis J et al. Improving CKD-MBD management in haemodialysis patients: barrier analysis for implementing better practice. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Apr;26(4):1319-26 (full text)

[74] Cupisti A, Ferretti V, D'Alessandro C et al. Nutritional knowledge in hemodialysis patients and nurses: focus on phosphorus. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2012 Nov;22(6):541-6

[75] Shah HH, Hazzan AD, Fishbane S et al. Novel iron-based phosphate binders in patients with chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2015 Jul;24(4):330-5

[76] Ashurst Ide B, Dobbie H A randomized controlled trial of an educational intervention to improve phosphate levels in hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2003 Oct;13(4):267-74

[77] Steele DJ, Hamilton E, Arnaut MA et al. A case management model to improve hemodialysis outpatient outcomes. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2007 Apr;11(2):247-51