

# TERAPIA DELL'IPERFOSFOREMIA NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO DIALITICO: RUOLO DEI CHELANTI DEL FOSFORO

**Fabio Malberti**

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Istituti Ospitalieri, Cremona

## Management of hyperphosphatemia in dialysis patients: the role of phosphate binders

*Hyperphosphatemia is a characteristic feature of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). Phosphorus excess is an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in patients with advanced CKD. The keystones of hyperphosphatemia treatment are reduction of dietary phosphorus, use of phosphate binders, and optimized phosphorus removal via dialysis. Several phosphate binders have been approved for use; all share a common functionality in that they bind phosphorus and reduce the amount absorbed in the gastrointestinal lumen. In the past, treatment with oral phosphate binders was intended to prevent symptomatic secondary hyperparathyroidism. More recently, achieving tighter control of markers associated with abnormal mineral metabolism has become a specific therapeutic objective. This therapeutic shift has been driven by several factors: observational data that link disordered mineral metabolism with adverse clinical outcomes; concern about vascular calcification, which is also associated with adverse outcomes and may correlate with exposure to calcium-based phosphate-binding agents; and, perhaps, the availability of new therapeutic agents. In this article we review the rationale for treatment with oral phosphate binders, discuss evidence that supports the use of the available agents, and suggest an approach for clinical practice.*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Chronic kidney disease,  
Hyperphospho-remia,  
Phosphate binders

### PAROLE CHIAVE:

Malattia renale cronica,  
Iperfosforemia,  
Chelanti del fosforo

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Fabio Malberti  
Divisione di Nefrologia e Dialisi  
Istituti Ospitalieri  
Largo Priori 1  
26100 Cremona  
e-mail:  
f.malberti@ospedale.cremona.it

## INTRODUZIONE

L'omeostasi del fosforo (P) nei soggetti normali dipende dall'entità dell'assorbimento intestinale, dall'escrezione renale e dal riassorbimento osseo. Vi è un complesso sistema ormonale che regola l'assorbimento intestinale, l'escrezione renale e il *turnover* osseo in modo da mantenere i livelli di fosforemia nel *range* fisiologico. Con il deterioramento della funzione renale si riduce la capacità di escrezione renale di P ma i livelli di fosforemia vengono a lungo mantenuti nei limiti della norma grazie alla riduzione compensatoria del riassorbimento tubulare di P dovuta all'aumento dei livelli plasmatici di paratormone (PTH) e *fibroblast growth factor 23* (FGF23) e alla riduzione dell'assorbimento intestinale di P dovuta alla riduzione dei livelli

plasmatici di calcitriolo (1). Quando l'insufficienza renale è più avanzata (stadio IV e V) l'apporto dietetico di P tende ad eccedere la capacità di escrezione renale e determina iperfosforemia. Nei pazienti in dialisi, l'omeostasi fosforica dipende dall'assorbimento intestinale, dalla rimozione dialitica e dal flusso di P tra comparto extracellulare e osso. L'osso può contribuire all'iperfosforemia sia quando vi è un basso *turnover* (condizione in cui il P non si deposita nell'osso), sia quando vi è un alto *turnover* (condizione in cui il riassorbimento prevale sulla deposizione con efflusso netto di Ca e P dall'osso). Una tipica dieta occidentale contiene circa 1000-1200 mg/die di P, proveniente principalmente dai derivati del latte e dalle proteine animali. Si calcola che altri 300-500 mg di P al di possano essere introdotti con additivi alimentari che

contengono fosfato di sodio (2). Pertanto, nel paziente uremico in dialisi, in assenza di una restrizione dietetica, l'assorbimento intestinale (pari al 60-70% dell'apporto), eccede di gran lunga la capacità di rimozione dialitica, che con un regime emodialitico *standard* non è superiore a 2500-3000 mg/settimana, e comporta inesorabilmente un bilancio fosforico positivo e lo sviluppo di iperfosforemia.

### IPERFOSFOREMIA: RILEVANZA CLINICA E LIVELLI TARGET

Diversi studi osservazionali hanno documentato in grosse casistiche un'associazione positiva tra livelli di fosforemia e mortalità nei pazienti in dialisi (3-8). Tra i diversi meccanismi proposti per spiegare l'effetto degli elevati livelli di P sulla morbilità e mortalità cardiovascolare, il più plausibile sembra l'accelerata progressione delle calcificazioni vascolari (9), ma è stato anche dimostrato un danno endoteliale diretto (10). L'iperfosforemia, inoltre, stimola la produzione di PTH e FGF23, ormoni imputati nel determinare un danno cardiovascolare diretto (11).

Le recenti Linee Guida KDIGO (12), raccomandano di mantenere, nei pazienti dializzati, la fosforemia nel *range* normale. La raccomandazione ha una qualità di evidenza bassa (2C), avvalendosi solo dei risultati di studi osservazionali. Non esistono, infatti, *trial* randomizzati che abbiano documentato che la riduzione della fosforemia migliora la sopravvivenza o che vi siano vantaggi clinici raggiungendo livelli plasmatici ottimali rispetto a livelli sub-ottimali.

### CONTROLLO DELLA FOSFOREMIA:

#### A: restrizione dell'apporto dietetico e rimozione dialitica

Idealmente la fosforemia nel paziente dializzato potrebbe essere controllata con la restrizione dell'apporto dietetico di proteine e di alimenti ricchi in P (2). Tuttavia, questa misura da sola si è rivelata spesso insufficiente sia per la scarsa *compliance* sia per il rischio che possa causare malnutrizione (2). Tuttavia, la restrizione dell'apporto di quegli alimenti che hanno un elevato contenuto di P per grammo di peso o per grammo di proteine, quali il latte e i formaggi (contenenti circa 500 mg di P per 100 g di peso e 15-25 mg di P per g di proteine) può consentire la prescrizione di una dieta moderatamente ipofosforica (900-1000 mg/die), ma adeguata per apporto proteico (1-1.2 g/kg/die) (13), utile ad ottenere un buon controllo della fosforemia se abbinata ad altre misure.

Una misura importante per ottenere un buon controllo dell'iperfosforemia è quella di assicurare ai pazienti

un'adeguata dose dialitica. La rimozione dialitica di P può essere aumentata incrementando la durata o la frequenza dei trattamenti dialitici o ricorrendo a trattamenti più efficienti quali l'emodiafiltrazione (14-17). Tuttavia, nella maggior parte dei pazienti, nonostante un trattamento dialitico efficiente, il controllo della fosforemia richiede la riduzione dell'assorbimento intestinale di P con l'uso dei chelanti.

#### B: chelanti del fosforo

Un chelante del P ideale dovrebbe legare avidamente il P nel tratto gastrointestinale, non essere assorbito, avere scarsi effetti collaterali, non richiedere l'assunzione di un elevato numero di compresse per facilitare la *compliance* ed essere poco costoso. I chelanti attualmente disponibili in commercio sono ben lungi dall'essere ottimali.

I chelanti del P contenenti alluminio (Al) danno accumulo tissutale di Al e comportano il rischio di indurre lo sviluppo di osteopatia a basso *turnover* (osteomalacia, malattia adinamica), anemia microcitica, encefalopatia e demenza (15, 18, 19) per cui sono controindicati nei pazienti in dialisi (12).

I chelanti attualmente disponibili (sali di Ca, sevelamer, lantanio carbonato, sali di magnesio) sono tutti efficaci nel ridurre la fosforemia (15). La Figura 1 evidenzia come in diversi studi randomizzati di fase III il controllo della fosforemia sia sovrapponibile usando calcio carbonato, calcio acetato, sevelamer o lantanio carbonato (20-22).

### EFFETTO DEI CHELANTI SUGLI OUTCOME CLINICI

Il gruppo di lavoro che ha stilato le ultime Linee Guida KDIGO (12), ha concluso che non vi sono sufficienti evidenze in letteratura per preferire un chelante rispet-

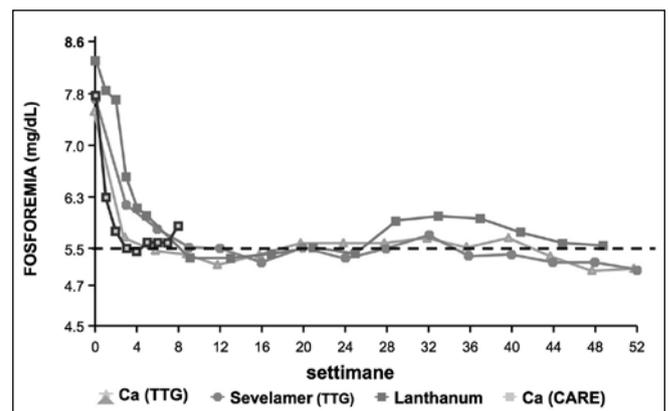


Fig. 1 - La figura evidenzia come in diversi studi randomizzati di fase III il controllo della fosforemia sia sovrapponibile usando calcio carbonato, calcio acetato, sevelamer o lantanio carbonato (20, 22).

to ad un altro per quanto riguarda eventuali benefici in termini di morbilità e mortalità. Si raccomanda fortemente di limitare la dose dei chelanti contenenti Ca e/o le dosi di analoghi della vitamina D in presenza di ipercalcemia persistente o ricorrente (raccomandazione 1B, cioè "forte" e con una qualità di evidenza moderata). Genericamente si consiglia di limitare la dose dei chelanti contenenti Ca in presenza di calcificazioni vascolari, malattia adinamica dell'osso o livelli di PTH persistentemente bassi. Queste ultime raccomandazioni non sono "forti" e sono supportate da evidenze di "bassa qualità" (raccomandazione di tipo 2C). Nella Tabella I sono riassunte le raccomandazioni KDIGO sul trattamento dell'iperfosforemia nei pazienti in dialisi.

In un recente editoriale sul *New England Journal of Medicine*, Tonelli et al. (23), hanno riesaminato e discusso le evidenze pubblicate sinora sui benefici clinici derivanti dall'uso dei vari chelanti del P presenti in commercio. Gli Autori hanno concluso che, considerando i vari studi randomizzati pubblicati, nessun chelante del P ha dimostrato in modo univoco di essere in grado di ridurre significativamente il rischio di mor-

talità o di altri *outcome* rilevanti rispetto ai sali di Ca. In particolare, lo studio randomizzato numericamente più grosso, lo studio DCOR, che ha arruolato 2103 pazienti dializzati, non ha dimostrato differenze significative di mortalità nei pazienti trattati con sevelamer rispetto ai trattati con sali di Ca (70% Ca acetato, 30% Ca Carbonato) (analisi primaria) (24). L'analisi secondaria relativa al sottogruppo di pazienti di età superiore a 65 anni, ha evidenziato una riduzione significativa di mortalità nei pazienti trattati con sevelamer, ma l'alta percentuale di *dropout* (circa 50%) ne ha inficiato la "qualità" di evidenza clinica (12, 23). Una seconda analisi dei dati del DCOR effettuata da St Peter et al. (25), in cui venivano recuperati i dati di molti pazienti persi dal *follow-up* nella pubblicazione originale, non dimostrava differenze di mortalità tra i 2 gruppi di trattamento. Tuttavia, i pazienti trattati con sevelamer avevano un rischio relativo di ospedalizzazione significativamente minore.

Sei studi randomizzati hanno valutato l'effetto del sevelamer sulla progressione delle calcificazioni vascolari nei pazienti dializzati, con risultati contraddittori. Alcuni studi hanno documentato che il sevelamer rallenta la progressione delle calcificazioni vascolari sia nei pazienti incidenti sia nei pazienti prevalenti rispetto al trattamento con calcio acetato o carbonato (20, 26-29). Nello studio CARE 2 (30), i pazienti venivano randomizzati a sevelamer o calcio acetato e ricevevano anche atorvastatina in modo da ridurre i livelli di LDL-colesterolo al di sotto di 70 mg/dL, non vi erano differenze nei livelli di colesterolemia tra i 2 gruppi e la progressione annuale delle calcificazioni vascolari era del 30 e 29%, rispettivamente. Lo studio era tuttavia inficiato da un *dropout* elevato (30% nei pazienti trattati con sevelamer e 43% nei pazienti con Ca acetato). Nello studio BRIC (31), 101 pazienti Brasiliani in trattamento emodialitico cronico sono stati randomizzati a calcio acetato o a sevelamer. La progressione annuale delle calcificazioni vascolari (26%) non era differente nei 2 gruppi.

Per quanto riguarda l'istologia ossea non vi sono complessivamente differenze significative nel *turnover* osseo e nello sviluppo di malattia adinamica tra i pazienti trattati con sali di Ca o sevelamer nei 3 studi pubblicati (31-33). Le variazioni istologiche nei 2 gruppi sono eterogenee con alcuni pazienti che migliorano ed altri che peggiorano il *turnover* con entrambi i trattamenti; inoltre i risultati sono influenzati dal quadro istologico basale (31-33).

Tre studi randomizzati hanno confrontato gli effetti del lantano carbonato rispetto al Ca carbonato sull'istologia ossea (34-36). Nello studio di Freemont et al. (34) su 33 pazienti trattati con lantano e 30 pazienti trattati con sali di Ca per 1 anno, il miglioramento del *turnover* osseo era più frequente e lo sviluppo di

**TABELLA I - RACCOMANDAZIONI KDIGO (12) PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERFOSFOREMIA NEI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA (CKD) IN DIALISI**

• **4.1.4. Si suggerisce** l'utilizzo dei chelanti del P per il trattamento dell'iperfosforemia (**2B**). Nella scelta del chelante si consiglia di considerare altri aspetti clinici relativi ai disordini del metabolismo calcio-fosforico (**assenza di evidenze**).

• **4.1.5. Si raccomanda** di ridurre la dose dei chelanti contenenti Ca e/o la dose di calcitriolo e analoghi della vitamina D in presenza di ipercalcemia persistente o ricorrente (**1B**).

**Si suggerisce** di ridurre la dose dei chelanti contenenti Ca in presenza di calcificazioni vascolari (**2C**), e/o malattia adinamica dell'osso (**2C**), e/o livelli di PTH persistentemente bassi (**2C**).

• **4.1.6. Si raccomanda** di evitare l'uso a lungo termine dei chelanti contenenti alluminio e di evitare dialisati contenenti alluminio per prevenire l'intossicazione da alluminio (**1C**).

• **4.1.7. Si suggerisce** di limitare l'apporto dietetico di fosforo (**2D**).

• **4.1.8. Si suggerisce** di aumentare la rimozione dialitica di fosforo in presenza di iperfosforemia persistente (**2C**).

"GRADO di FORZA" delle raccomandazioni:

1. FORTE: "Si raccomanda"
2. DEBOLE: "Si consiglia"

"GRADO di QUALITA'" delle evidenze:

- A. Alta
- B. Moderata
- C. Bassa
- D. Molto Bassa

un quadro adinamico meno frequente nei soggetti trattati con lantanio. Nello studio di Malluche et al. (35), a 2 anni, si aveva il peggioramento del *turnover* osseo nel 72% dei pazienti trattati con sali di Ca (nel 29% vi era riduzione del *turnover* verso una malattia adinamica) rispetto al 40% dei pazienti trattati con lantanio (nel 23% dei casi vi era riduzione del *turnover* verso una malattia adinamica). Nello studio di Spasovski et al. (36) della durata di 3 anni, in 3 su 10 pazienti trattati con sali di Ca si sviluppava una osteopatia adinamica rispetto ad nessun caso nei trattati con lantanio. Dopo 3 anni il *turnover* osseo era invariato nei trattati con lantanio, mentre si riduceva leggermente nei pazienti trattati con sali di Ca. Complessivamente i tre studi indicano che le differenze nel *turnover* osseo tra i 2 trattamenti sono modeste e verosimilmente di scarsa rilevanza clinica (12). Non vi sono studi che abbiano valutato la mortalità o la morbilità nei pazienti trattati con lantanio.

## EFFETTO DEI CHELANTI SUI PARAMETRI BIOCHIMICI

### A) calcemia, fosforemia, PTH

Una recente metanalisi ha analizzato gli studi randomizzati di confronto tra sevelamer e chelanti contenenti Ca (37). L'analisi includeva più di 3000 pazienti. Il controllo della fosforemia era sovrapponibile con i due chelanti. I pazienti trattati con sevelamer avevano livelli di calcemia inferiori in media di 0.36 mg/dL e minore rischio di episodi ipercalcemici (RR 0.47, 95% CI 0.36-0.62). I livelli di PTH erano più elevati con il sevelamer. Nello studio di Chertow et al. (20), il PTH mediano a fine studio era 224 pg/mL vs 128 pg/mL nel gruppo trattato con sali di Ca mentre la percentuale di pazienti con PTH <150 era il 30% vs 57% ( $p < 0.001$ ). Nel DCOR il PTH mediano a fine studio (valutato in circa 1500 pazienti) era 278 pg/mL vs 228 pg/mL nel gruppo trattato con sali di Ca ( $p < 0.001$ ). Per quanto riguarda il confronto tra Ca acetato (250 mg di Ca per 1 g di prodotto) e Ca carbonato (400 mg di Ca per 1 g di prodotto), non vi sono molti dati disponibili e, spesso, i confronti sono fatti usando formulazioni commerciali diverse. Dai dati clinici pubblicati e dalle metanalisi effettuate, la capacità chelante sembra sovrapponibile, senza differenze significativamente diverse di rischio di ipercalcemia (15, 37, 38).

Hutchison et al. (22), hanno confrontato la capacità di controllare la fosforemia del lantanio carbonato rispetto al Ca carbonato. Il controllo della fosforemia è simile con i due chelanti, ma gli episodi di ipercalcemia sono più frequenti con il Ca carbonato (20.2% vs 2.7%). Nello studio di Freemont et al. (34), calcemia e fosforemia rimanevano stabili durante un anno di

trattamento e non erano differenti nei pazienti trattati con lantanio o Ca carbonato, ma il PTH si riduceva nel gruppo trattato con sali di Ca, mentre rimaneva stabile nei pazienti in lantanio.

### B) Lipidi, infiammazione

Diversi studi randomizzati hanno dimostrato che il sevelamer riduce significativamente i livelli di colesterolo totale e LDL, mentre tali parametri non variano nei pazienti trattati con sali di Ca (20, 24). La riduzione media nei pazienti trattati con sevelamer oscillava dal 9 al 20% per il colesterolo totale e dal 19 al 36% per il colesterolo LDL (20, 24). Nello studio di Chertow et al. (20), il colesterolo totale e LDL a fine studio erano rispettivamente di  $141 \pm 28$  e  $65 \pm 21$  mg/dL nei pazienti in sevelamer (dose media di 6.5 g/die) rispetto a  $182 \pm 49$  e  $103 \pm 43$  mg/dL nei pazienti trattati con sali di Ca ( $p < 0.001$ ).

In diversi studi il sevelamer ha dimostrato la capacità di ridurre vari indici di flogosi. Alcuni studi (39-41), hanno documentato una riduzione significativa della proteina C reattiva (PCR), anche se il dato non è univoco (30, 31). Nello studio di Stinghen (41) su 20 pazienti emodializzati, dopo sostituzione del Ca carbonato con sevelamer (dose media 6.4 g/die), si aveva, a 6 mesi, una significativa riduzione della PCR e una parallela riduzione dei livelli plasmatici di endotossine. Due teorie sono state proposte per spiegare il meccanismo con cui il sevelamer potrebbe ridurre l'infiammazione sistemica (42). Il sevelamer, quale chelante intestinale di anioni, potrebbe ridurre l'assorbimento intestinale di fattori coinvolti nell'infiammazione sistemica (teoria "chelante"). In realtà, il sevelamer è in grado di legare in vitro i lipopolisaccaridi (LPS) prodotti dai batteri e potrebbe chelare a livello intestinale i LPS limitandone la translocazione dal lume intestinale al circolo ematico (43). L'altra teoria ipotizza un effetto stabilizzante sulla placca aterosclerotica, simile a quello ipotizzato per le statine (42). In due studi randomizzati (42, 44), il trattamento con sevelamer ha indotto un aumento significativo dei livelli plasmatici di fetuina, una proteina circolante che ha una potente azione di inibizione della calcificazione vascolare (45).

## EFFETTI COLLATERALI DEI CHELANTI

L'effetto collaterale più frequente del calcio carbonato e del calcio acetato è l'ipercalcemia, la cui frequenza varia dal 15 al 50%, ed è dose-relata (12, 15). Dai dati dei trial randomizzati, l'incidenza di eventi avversi seri non è differente nei pazienti trattati con sali di Ca o sevelamer (23). Nello studio DCOR il dropout per eventi avversi era il 7.7% nei trattati con sevela-

mer rispetto al 4.8% nei trattati con sali di Ca (24). Negli studi randomizzati in cui è stato impiegato il lantanio carbonato, i dropout per eventi avversi erano più frequenti nei pazienti trattati con lantanio rispetto ai pazienti trattati con altri chelanti (in genere sali di Ca) (23).

## COSTI E COSTO-EFFICACIA DEI CHELANTI

In un recente editoriale Tonelli (23), ha valutato i costi annui dei chelanti più utilizzati in relazione alle dosi medie impiegate in clinica. Il chelante meno caro è di gran lunga il Ca carbonato (costo annuale per un paziente circa 100-200 \$). Il costo del calcio acetato (Phoslo®) è sostanzialmente più elevato (circa 1500-2000 \$). Sensibilmente più elevati sono i costi annui del sevelamer (6-12 compresse/die costano circa 4.400-8.800\$ all'anno) e del lantanio (3-6 compresse/die circa 7.000-14.000 \$). In Italia, la differenza di costo tra i vari trattamenti è sostanzialmente simile: il consumo di 6 compresse/die ha un costo annuo di circa 60 per il Ca carbonato e di 3.000 € per il sevelamer. Il trattamento annuale con 3 g/die di lantanio carbonato ha un costo di circa 5.000 €. Nell'editoriale Tonelli conclude che il reale rapporto costo/efficacia dei vari chelanti non è stimabile in assenza di validi studi clinici che dimostrino in modo incontrovertibile la maggiore efficacia in termini di *outcome* di un chelante rispetto ad un altro (23).

## SCelta DEL CHELANTE NELLA PRATICA CLINICA

Le Linee Guida KDIGO (12) (Tab. I), sconsigliano l'uso dei chelanti contenenti Al e concludono che non vi sono sufficienti evidenze in letteratura per preferire un chelante rispetto ad un altro e che, come già segnalato dalle KDOQI (15), i sali di Ca, i sali di magnesio (Mg), il sevelamer e il lantanio carbonato sono ugualmente efficaci nel ridurre i livelli di fosforemia. Inoltre, raccomandano fortemente di limitare la dose dei chelanti contenenti Ca e/o le dosi di analoghi della vitamina D in presenza di ipercalcemia persistente o ricorrente e, genericamente, consigliano di limitare la dose dei chelanti contenenti Ca in presenza di calcificazioni vascolari, malattia adinamica dell'osso o livelli di PTH persistentemente bassi. Tonelli (23) in un recente editoriale, considera i chelanti contenenti Ca (e in particolare il Ca carbonato, meno costoso del Ca acetato), i chelanti di prima scelta nei pazienti uremici in dialisi per la loro efficacia, la buona tolleranza e il basso costo. Il sevelamer e il lantanio carbonato sono costosi, danno più eventi avversi ed effetti collaterali rispetto ai sali di Ca, per cui, in assenza di provati

benefici clinici, sono da considerare come chelanti di seconda scelta. Nei pazienti in cui la fosforemia non è ben controllata dai chelanti contenenti Ca, Tonelli (23) suggerisce l'associazione con il carbonato di Mg, chelante poco costoso ed efficace (46). In un recente studio randomizzato di 25 settimane in 255 pazienti dializzati, l'associazione di Ca acetato e Mg carbonato (Osvaren®) si è mostrata efficace quanto il sevelamer nel controllare l'iperfosforemia, con un numero di compresse inferiore ( $7 \pm 3$  vs  $8 \pm 3$ ,  $p < 0.04$ ) (47). Tuttavia, nei pazienti dializzati (Mg nel dialisato  $0.5 \text{ mmol/L} = 1.22 \text{ mg/dL}$ ) trattati con l'associazione Ca-Mg (dose media di Mg 320 mg/die), si aveva un significativo aumento della magnesemia (in media  $3.1 \text{ mg/dL}$  a fine studio).

Personalmente ritengo che i sali di Ca possano essere effettivamente considerati i chelanti di prima scelta nel trattamento dell'iperfosforemia dei pazienti in dialisi. Tuttavia, è opportuno che non venga superata la dose di 800-1000 mg/die di Ca elemento (pari a 2-2.5 g/die di Ca carbonato) per evitare il rischio di sovraccarico di Ca. La dose di Ca carbonato andrà ridotta in caso di ipercalcemia o di trattamento con dosi farmacologiche di metaboliti attivi della vitamina D (più di  $2 \mu\text{g}$ /settimana di calcitriolo o più di  $10 \mu\text{g}$ /settimana di paracalcitolo), che aumentano il riassorbimento intestinale frazionale di Ca. Nei pazienti trattati con sali di Ca si consiglia in genere l'utilizzo di una concentrazione di Ca nel dialisato di  $1.25 \text{ mmol/L}$ , che comportano un bilancio dialitico neutro o lievemente negativo (12, 15, 48). Nel caso in cui la fosforemia non venga controllata con basse dosi di chelanti contenente Ca, è opportuno aggiungere, come prima scelta, il sevelamer, anche per la capacità di questo chelante di ridurre il colesterolo e per i suoi effetti pleiotropici (20, 24, 39-43). Nel caso in cui l'iperfosforemia non fosse adeguatamente controllata con il Ca carbonato e/o sevelamer o in caso di intolleranza a tali prodotti, è utile ricorrere al lantanio carbonato. Nella Figura 2 è riportata la distribuzione percentuale dei pazienti in trattamento dialitico extracorporeo a Cremona in relazione alla terapia chelante prescritta seguendo la strategia terapeutica precedentemente esposta. Nel Marzo 2007, in occasione dell'*audit* regionale sul metabolismo calcio-fosforico, il 46.5% dei pazienti era trattato con Ca carbonato (dose media  $1.6 \text{ g/die}$ , dose mediana  $2 \text{ g/die}$ ), il 24.7% assumeva Ca carbonato e sevelamer, il 16.8% sevelamer (dose media  $3.7 \text{ g/die}$ , dose mediana  $3.2 \text{ g/die}$ ) e il 12% non richiedeva chelanti perché aveva livelli plasmatici di P nel *range* normale. La distribuzione dei pazienti per tipo di chelante è simile a quella riportata in grossi studi multicentrici Internazionali (49). Occorre sottolineare che in tale periodo non erano ancora disponibili in Italia chelanti, quali il lantanio carbonato e l'as-

sociazione Mg carbonato/Ca acetato. Nella Tabella II sono riportati i dati di calcemia, fosforemia, le dosi di chelanti e la percentuale di utilizzo di metaboliti attivi della vitamina D e del cinacalcet nei 4 gruppi di pazienti distinti per tipo di terapia chelante. La Tabella mostra come i pazienti che hanno più difficoltà nel controllo della fosforemia siano trattati con l'associazione Ca carbonato e sevelamer, e richiedano dosi complessivamente maggiori di chelante. Infatti, in questo gruppo di pazienti la fosforemia è significativamente più elevata rispetto ai pazienti trattati con solo Ca carbonato, nonostante l'aggiunta di sevelamer (dose media di 3.7 g/die, mediana 3.2 g/die) ed una sovrapponibile dose di Ca carbonato. I pazienti trattati con l'associazione hanno verosimilmente anche un iperparatiroidismo più severo, visto l'uso più frequente in questo gruppo di metaboliti attivi della vitamina D e di cinacalcet. Non vi sono invece differenze significative nella calcemia tra i 4 gruppi. L'altro dato interessante che emerge dalla Tabella è il dato di PTH.

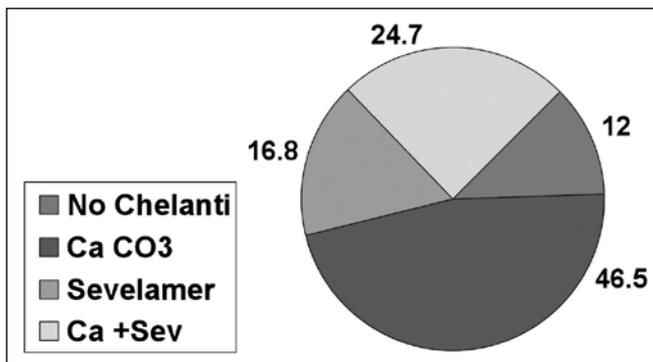


Fig. 2 - Distribuzione percentuale dei pazienti in trattamento dialitico extracorporeo (n = 101) per utilizzo dei chelanti nel Centro Dialisi di Cremona nel marzo 2007.

Pur non essendoci differenze statisticamente significative nei livelli di PTH tra i gruppi, la valutazione della mediana indica che il 50% dei pazienti trattati con soli sali di Ca aveva un PTH <135 pg/mL. In questi pazienti sarebbe stato opportuno prendere uno o più dei seguenti provvedimenti: ridurre la dose di Ca carbonato, ridurre o sospendere i metaboliti attivi della vitamina D, ridurre la concentrazione di Ca nel bagno di dialisi a 1.25 mmol/L (il 90% dei pazienti utilizzava un Ca nel dialisato di 1.50 mmol/L).

In conclusione, nella pratica clinica la scelta del chelante va posta all'interno del contesto clinico del paziente, tenendo in considerazione oltre alle caratteristiche del chelante anche altri parametri, quali i livelli di calcemia, di PTH, le concomitanti terapie (metaboliti attivi della vitamina D, cinacalcet) e la concentrazione di Ca nel liquido di dialisi.

**RIASSUNTO**

L'iperfosforemia è un'alterazione frequente nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) ed è un fattore indipendente di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. Punti cardine nel trattamento dell'iperfosforemia nel paziente con CKD in dialisi sono la restrizione dell'apporto dietetico di fosforo (P), l'uso di chelanti del P e la rimozione ottimale di P con la dialisi. Attualmente vi sono parecchi chelanti disponibili in commercio, tutti efficaci nel chelare i P a livello intestinale e ridurre l'assorbimento. Storicamente il controllo della fosforemia nei pazienti con CKD era mirato a prevenire lo sviluppo di iperparatiroidismo secondario. Recentemente, il controllo stretto delle alterazioni del metabolismo calcio-fosforico è diventato uno specifico obiettivo terapeutico nella strategia di prevenzione delle complicanze cardiovascolari. Questa nuova impostazione terapeutica è motivata

**TABELLA II - CALCEMIA, FOSFOREMIA, DOSI DEI CHELANTI E UTILIZZO DEI METABOLITI ATTIVI DELLA VITAMINA D (CALCITRIOLO, PARACALCITOLE) E CINACALCET NEI 4 GRUPPI DI PAZIENTI DISTINTI PER TIPO DI TERAPIA CHELENTE. DATI RELATIVI AL MARZO 2007 SU 101 PAZIENTI IN DIALISI EXTRACORPOREA**

	CaCO <sub>3</sub> n = 47	Sevelamer n = 17	CaCO <sub>3</sub> +Sevelamer n = 25	No chelanti n = 12
CaCO <sub>3</sub> , g/die	1.7±0.8	----	1.6±0.5	----
Sevelamer, g/die	----	3.7±1.5	3.7±1.5	----
Fosforemia, mg/dL (x±SD)	4.59±1.24	5.06±1.28*	5.29±1.65*	3.97±1.54
mediana	4.50	4.60	5.20	3.75
Calcemia, mg/dL (x±SD)	9.19±0.81	9.49±0.63	9.23±0.57	9.30±0.72
mediana	9.00	9.40	9.30	9.25
PTH, pg/mL (x±SD)	187±250	331±261	325±489	233±318
mediana	135	218	193	125
Vitamina D, n (%)	28 (59.6)	10 (58.8)	18 (72.0)	7 (58.3)
Cinacalcet, n (%)	2 (4.3)	2 (11.8)	7 (28.0)	1 (8.3)

\* = p<0.05 vs Ca carbonato

da diversi fattori. Innanzitutto, grossi studi osservazionali hanno dimostrato un'associazione tra le alterazioni del metabolismo minerale e importanti outcome clinici, quali la morbilità e la mortalità; inoltre, vi sono osservazioni cliniche che mostrano il rischio di sviluppo e progressione delle calcificazioni vascolari nei pazienti trattati con chelanti contenenti calcio (Ca); non da ultimo, sono stati recentemente introdotti in commercio nuovi chelanti del P. In questo articolo viene esaminato il razionale per il

trattamento con chelanti del P, vengono discusse le evidenze che supportano l'uso di alcuni chelanti, e viene suggerito un approccio per l'uso e la scelta dei chelanti nella pratica clinica.

#### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 148-57.
- Sherman RA. Dietary phosphate restriction and protein intake in dialysis patients: a misdirected focus. *Semin Dial* 2007; 20: 16-8.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
- Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1788-93.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-18.
- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80.
- Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005; 67: 1179-87.
- Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006; 70: 351-7.
- Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009; 75: 890-7.
- Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1504-12.
- De Boer IH, Gorodetskaia I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2762-9.
- 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 Int Suppl* 2009; 113: S1-130.
- Rufino M, de Bonis E, Martín M, et al. Is it possible to control hyperphosphatemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 3): S65-7.
- Eloot S, Va Biesen W, Dhondt A, et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int* 2008; 73: 765-70.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guideline for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl. 3): S1-201.
- Kuhlmann MK. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2010; 29: 137-44.
- Penne EL, van der Weerd NC, van der Dorpel MA, et al. CONTRAST Investigators. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 77-87.
- Salusky IB, Foley J, Nelson P, Goodman WG. Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 527-31.
- Alfrey AC. Aluminum toxicity in patients with chronic renal failure. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 593-7.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
- Quinibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renal Evaluation (CARE Study). *Kidney Int* 2004; 61: 1914-26.
- Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, et al. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. *Nephron Clin Pract* 2006; 102: c61-71.
- Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med* 2010; 362: 1312-24.
- Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1130-7.
- St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-base phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 445-54.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815-24.
- 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. *Clin Nephrol* 2004; 62: 104-15.
- Takei T, Otsubo S, Uchida K, et al. Effects of sevelamer on

- the progression of vascular calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: c278-83.
29. Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 134-41.
  30. Quinibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. CARE-2 Investigators. 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. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 952-65.
  31. 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 Clin Pract* 2008; 110: c273-83.
  32. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere MC, et al. Sevelamer Study Group. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 405-12.
  33. Salusky IB, Goodman WG, Sahney S, et al. Sevelamer controls parathyroid hormone-induced bone disease as efficiently as calcium carbonate without increasing serum calcium levels during therapy with active vitamin D sterols. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2501-8.
  34. Freemont AJ, Hoyland JA, Denton J. Lanthanum Carbonate SPD405-303 Study Group. The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2005; 64: 428-37.
  35. Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C, et al. SPD405-307 Lanthanum Carbonate Study Group. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol* 2008; 70: 284-95.
  36. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2217-24.
  37. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 619-37.
  38. Janssen MJ, van der Kuy A, ter Wee PM, van Boven WP. Aluminum hydroxide, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996; 45: 111-9.
  39. Yamada K, Fujimoto S, Tokura T, et al. Effect of sevelamer on dyslipidemia and chronic inflammation on maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005; 27: 361-5.
  40. Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S, Ratti C, Chertow GM, Raggi P. Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J* 2005; 149: 820-5.
  41. Stinghen AE, Gonçalves SM, Bucharles S, et al. Sevelamer decreases systemic inflammation in parallel to a reduction in endotoxemia. *Blood Pur* 2010; 29: 352-6.
  42. Brandenburg VM, Jahnhen-Dechent W, Ketteler M. Sevelamer and the bone-vascular axis in chronic kidney disease: bone turnover, inflammation, and calcification regulation. *Kidney Int Suppl* 2009; (114): S26-33.
  43. Sun PP, Perianayagam MC, Jaber BL. Endotoxin-binding affinity of sevelamer: a potential novel anti-inflammatory mechanism. *Kidney Int Suppl* 2009; (114): S20-5.
  44. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, et al. Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-a concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 61-8.
  45. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005; 67: 2295-304.
  46. Tzanakis IP, Papadaki AN, Wei M, et al. Magnesium carbonate for phosphate control in patients on hemodialysis. A randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 193-201.
  47. de Francisco AL, Leidig M, Covic AC, et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (11): 3707-17. doi: 10.1093/ndt/gfq292.
  48. Malberti F. Non-pharmacological calcium metabolism control in patients undergoing hemodialysis. *G Ital Nefrol* 2009; 26: 670-8.
  49. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice--the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2852-9.