

Iperfosfatemia in dialisi: la scelta del chelante

In depth review

Carlo Alfieri¹, Fabio Malberti², Sandro Mazzaferro³, Maurizio Gallieni⁴, Domenico Russo⁵, Piergiorgio Messa¹, Mario Cozzolino⁶



Mario Cozzolino

¹ Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico Milano & Università degli Studi di Milan

² Divisione di Nefrologia e Dialisi, ASST Cremona

³ Sapienza Università di Roma & Ospedale Policlinico Umberto I

⁴ Presidio Ospedaliero San Carlo Borromeo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano & Università degli Studi di

⁵ Dipartimento di Sanità Pubblica Università degli Studi Federico II. Napoli

⁶ Presidio Ospedaliero San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano & Università degli Studi di Milano

Corrispondenza a:

Mario Cozzolino, MD, PhD, FERA, FASN
Renal Division
Department of Health Sciences
University of Milan,
San Paolo Hospital
20142, Milano ITALY
Phone: 00390281844215
E-mail: Mario.cozzolino@unimi.it

ABSTRACT

Le linee guida KDIGO del 2017 confermano le indicazioni delle precedenti sulla necessità di mantenere i livelli sierici di fosforo nei pazienti in dialisi quanto più possibile vicino alle concentrazioni normali dello ione.

Questi suggerimenti nascono da numerosi studi che hanno evidenziato sia una stretta associazione tra livelli di fosforemia ed eventi fatali e non fatali sia che circa il 30% dei pazienti emodializzati presenta livelli sierici elevati di fosforo.

Le stesse linee guida KDIGO forniscono indicazioni terapeutiche sul controllo della iperfosforemia, sottolineando l'importanza sia della nutrizione sia dell'opportuna prescrizione dei chelanti del fosforo in considerazione del parziale controllo della iperfosforemia ottenibile mediante le tecniche dialitiche.

Il chelante "ideale" tuttora non esiste; tuttavia l'ampia disponibilità di chelanti del fosforo consente di ottenere una terapia personalizzata cioè funzionale al singolo paziente. Questo contribuisce ad ottenere sia un miglior controllo della fosforemia con minori effetti collaterali sia di incrementare la aderenza (compliance) del paziente alla terapia chelante. La quantità di pillole prescritta dal medico al paziente è inversamente correlata all'aderenza terapeutica del paziente stesso. A rendere questo problema particolarmente importante è il peso enorme che ha la terapia chelante il fosforo sul carico di compresse assunto ogni giorno dai pazienti dializzati.

Negli ultimi anni è disponibile un chelante non contenente calcio l'ossidrossido sucroferrico, il cui potere legante il fosforo è molto elevato per cui si rende necessario prescrivere un numero limitato di pillole. Questa caratteristica dell'ossidrossido sucroferrico è stata confermata dagli studi controllati e randomizzati finora disponibili.

L'ossidrossido sucroferrico può rappresentare una alternativa terapeutica, in monoterapia e in associazione, nel trattamento dell'iperfosforemia. Studi sono in corso per verificare nella "real life" la incidenza di effetti collaterali gastroenterici evidenziati con l'ossidrossido sucroferrico.

PAROLE CHIAVE: Fosforo; Chelante; Iperparatiroidismo secondario

ABSTRACT

Several studies have evidenced the association between high serum phosphorus concentrations and adverse events especially in patients on dialysis.

Recent K-DIGO guidelines suggest lowering elevated phosphate levels toward the normal range. This goal should be achieved by combining dietary counseling, optimizing dialysis procedures and prescribing phosphate binders.

Despite the availability of several binders, the "ideal" phosphate binder that combines high efficacy, low pills burden, minimal side effects and low cost is still not available.

In clinical practice it is crucial to reach a high patient's compliance to therapy. The pill burden is the most relevant factor contributing to low compliance. This is the case of phosphate binder therapy that represents almost 50% of total pills prescribed to patients on dialysis.

It has been evidenced an association between pills of phosphate binder and poor control of phosphorus and PTH.

In recent years sucroferric oxyhydroxide is available as a new phosphate binder. Its

peculiarity is an high phosphate binding capability that requires prescription of low number of pills per day. This characteristic has been confirmed by several randomized controlled trials. These trials have also evidenced that sucroferric oxyhydroxide may cause some gastrointestinal side effects. There is an ongoing study to confirm in "the real world" the incidence of side effects reported by controlled trials.

KEYWORDS: Phosphate; Binder; Secondary Hyperparathyroidism

Lo scenario attuale

Le alterazioni del metabolismo minerale, ed in particolare l'iperfosforemia, sono riconosciute oggi fattori di rischio importanti per l'incremento della morbilità e mortalità dei pazienti affetti da malattia renale cronica, sia durante le fasi iniziali che nelle fasi più avanzate di malattia (1, 2). Il controllo del bilancio fosforico rappresenta pertanto un punto cardine nel trattamento di questi pazienti.

I dati DOPPS, raccolti su una coorte di più di 20000 pazienti sottoposti a trattamento emodialitico cronico hanno evidenziato che circa il 30% dei pazienti emodializzati presenta livelli sierici elevati di fosforo (> 5.5 mg/dL) (3). Questi dati sono ancora più significativi se si pensa che, nonostante la presenza di tecniche dialitiche efficienti e una particolare attenzione all'alimentazione, per ottenere un controllo adeguato dei livelli di fosforo è spesso necessario utilizzare farmaci in grado di modularne l'assorbimento intestinale (4). I primi chelanti del fosforo, prevalentemente a base di calcio o alluminio, hanno visto la luce all'inizio degli anni '70. Successivamente sono stati sviluppati farmaci con diverse formulazioni, caratteristiche specifiche di chelazione, ed anche effetti secondari spesso indipendenti dal potere chelante.

Nella tabella 1 sono riassunti i principali chelanti del fosforo utilizzati attualmente nella pratica clinica e sono indicate alcune delle loro più importanti proprietà.

Tabella 1: principali chelanti del fosforo utilizzati attualmente nella pratica clinica e alcune delle loro più importanti proprietà

<i>Chelante</i>	<i>Contenuto Minerale</i>	<i>Accumulo</i>	<i>Numero di compresse</i>	<i>Costo</i>	<i>Vantaggi</i>	<i>Svantaggi</i>
Calcio Carbonato	400 mg di Ca elemento per g	Calcio +++	Alto	Basso	Efficace, facilmente reperibile	Rischio di ipercalcemia, sovraccarico di calcio, soppressione del PTH, osso adinamico, calcificazioni extrascheletriche
Calcio acetato	250 mg of Ca elemento per g	Calcio ++	Alto	Basso	Efficace, facilmente reperibile	Rischio di ipercalcemia, sovraccarico di calcio, soppressione del PTH, osso adinamico, calcificazioni extrascheletriche
Calcio acetato/ Mg Carbonato	110 mg Ca elemento e 60 mg di Mg elemento per compressa	Calcio + Magnesio +	Alto	Basso	Efficace, minor rischio di sovraccarico di Ca rispetto i chelanti di calcio puri	Rischio di ipermagnesemia
Idrossido d'alluminio	Da 100 a >200 mg/ compressa	Alluminio ++	Basso	Basso	Efficace	Tossicità ossea, ematologica e neurologica
Sevelamer	/	-	Alto	Alto	Efficace, miglior profilo lipidico, beneficio sulle calcificazioni vascolari	Costo
Lantanio	500, 750 E 1000 mg di lantanio per compressa	Lantanio +	Basso	Alto	Efficace	Costo, accumulo a livello osseo
Ossidrossido sucroferrico	500 mg di ferro per compressa	Ferro -	Basso	Alto	Buona capacità chelante il P al pH gastrointestinale	Intolleranza gastrointestinale

Nonostante siano oggi numerosi i farmaci a disposizione del clinico, il chelante del fosforo ideale, cioè quel farmaco che permetta una chelazione ottimale in assenza di effetti collaterali e che presenti un buon rapporto costo-efficacia, non esiste. La presenza in commercio di diverse formulazioni permette comunque una personalizzazione della terapia da caso a caso.

Lo scenario attuale vede la presenza dal punto di vista classificativo di due grandi categorie di farmaci chelanti del fosforo: i chelanti contenenti calcio (C+) e quelli non contenenti calcio (C-).

Non essendo disponibili attualmente linee guida chiare sull'utilizzo di questi farmaci e soprattutto sulla scelta del chelante da impiegare in prima linea, è compito del clinico identificare la terapia più adatta per il singolo paziente (5). Indipendentemente dalla scelta del farmaco, comunque, grossi studi osservazionali hanno evidenziato una maggiore sopravvivenza legata all'utilizzo di chelanti e in cui venisse ottenuto un buon controllo dei livelli di fosforemia (6, 7). Questo è legato principalmente agli effetti che l'iperfosforemia sembrerebbe avere sulla progressione della malattia renale e sulle calcificazioni extraossee (8). Il grosso limite di tutti questi studi, comunque, è la loro natura strettamente osservazionale e non interventistica.

Nella scelta di un chelante è importante tener conto di alcuni fattori. Innanzitutto bisogna valutare il contenuto e l'assorbimento del minerale di cui il chelante è costituito (ad esempio calcio, alluminio, lantanio). L'accumulo di questi elementi può avere effetti significativi non solo sul metabolismo minerale dei pazienti. I chelanti a base di alluminio ad esempio, spesso utilizzati in passato, erano gravati da tossicità cerebrale, ematologica e ossea (9). Alcuni dati più recenti hanno riportato complicanze simili, soprattutto a livello osseo, anche per i chelanti contenenti lantanio (10). Discorso diverso, invece, è quello riguardante l'utilizzo dei C+, farmaci caratterizzati da un ottimo rapporto costo/efficacia ma, se non utilizzati correttamente, gravati da un potenziale rischio per lo sviluppo o il peggioramento di calcificazioni extraossee e da una tendenza a facilitare l'adinamicità ossea (11). In alcuni casi possono essere utilizzati chelanti contenenti calcio e magnesio. L'utilizzo di questi farmaci consente, oltre che una riduzione della quota di calcio elemento somministrata ai pazienti, una correzione di un eventuale deficit di magnesio frequentemente riscontrato nei pazienti dializzati ed associato ad un aumentato rischio di calcificazioni vascolari e valvolari cardiache (12, 13).

Un altro fattore cruciale nella scelta di un chelante riguarda il carico terapeutico giornaliero a cui vengono sottoposti i pazienti. Studi recentemente pubblicati hanno evidenziato che la quantità di pillole prescritta dal medico al paziente è inversamente correlata all'aderenza terapeutica del paziente stesso (14). A rendere questo problema particolarmente importante c'è il peso enorme che ha la terapia chelante il fosforo sul carico di compresse assunto ogni giorno dai pazienti dializzati (circa il 50%). Questo, associato all'elevata quota di effetti collaterali di questi farmaci è alla base dei problemi di compliance di questo tipo di terapia. La commercializzazione dei C- ha permesso, spesso anche grazie a terapie di associazione, di ridurre l'esposizione ai minerali e di ottenere in alcuni pazienti un miglioramento del controllo dei livelli di fosforo, a fronte però di un incremento significativo del carico di compresse, degli effetti collaterali, e dei costi terapeutici.

I TARGET DI FOSFOREMIA SECONDO LE NUOVE LINEE GUIDA

Numerosi studi osservazionali hanno documentato che il rischio di mortalità nei pazienti con CKD 3-5D aumenta con l'aumento dei livelli di fosforemia. Sulla base di questi studi le linee guida del 2009 (15) suggerivano nei pazienti con CKD 3-5 di mantenere i livelli di fosforemia nel range di normalità e, nei pazienti con CKD-5D, di ridurre gli elevati livelli di fosforemia nel range di normalità. Il grado di evidenza di queste raccomandazioni era di livello 2 ("we suggest") e il livello di evidenza era basso (2C). Dal 2009 al 2016 altri studi hanno confermato che la fosforemia è un

predittore indipendente di mortalità nei pazienti con CKD, tuttavia mancano studi che dimostrino che la riduzione dei livelli di fosforemia migliori la sopravvivenza (15 – 17). Pertanto, nell'aggiornamento delle linee guida KDIGO pubblicate nel 2017 si conferma il suggerimento di ridurre gli elevati livelli di fosforemia nel range di normalità con lo stesso grado di evidenza (2C) del 2009 (15 – 17). Va segnalato, tuttavia, che nello studio prospettico osservazionale COSMOS la maggiore sopravvivenza si aveva per livelli di fosforemia di 4.4 mg/dl (18).

Le KDIGO 2017 suggeriscono, inoltre, di valutare i livelli di fosforemia in relazione a livelli di calcemia e di paratormone (PTH), data l'interdipendenza di questi parametri. In particolare, si suggerisce di evitare l'ipercalcemia (2C), di utilizzare concentrazioni di calcio nel liquido di dialisi tra 1.25 e 1.50 mmol/L (2C) e di limitare la dose dei chelanti del fosforo contenenti Ca (2B). Per il trattamento dell'iperfosforemia si suggerisce di limitare l'apporto dietetico di fosfati (2D) in combinazione con l'utilizzo dei chelanti del fosforo ed un trattamento dialitico adeguato dal punto di vista depurativo. Si suggerisce di fornire ai pazienti un'adeguata educazione sulle principali fonti alimentari di fosfato, scegliendo possibilmente alimenti freschi rispetto a quelli contenenti additivi ricchi in fosfato e limitando l'apporto di proteine animali. Nei pazienti in dialisi che richiedono una riduzione dei livelli di PTH, si suggerisce l'uso di calciomimetici o di calcitriolo (o altri metaboliti attivi della vitamina D) da soli o in associazione (2B).

Per quanto riguarda la scelta del chelante del fosforo, gli Autori delle KDIGO 2017, pur affermando che un eccessivo carico di calcio con la dieta, i farmaci e il liquido di dialisi può essere dannoso, suggeriscono genericamente di limitare l'uso di chelanti a base di calcio ma non definiscono una dose massima accettabile, lasciandola al giudizio del singolo medico prescrittore (15 – 17).

Il ruolo attuale dell'Ossidrossido sucroferrico

L'Ossidrossido sucroferrico (OS) è un chelante non contenente calcio recentemente commercializzato. Dal punto di vista chimico, il farmaco è costituito, oltre che da ossidrossido sucroferrico, che rappresenta il vero cuore del farmaco e che è responsabile, mediante il legame dei suoi gruppi idrossili al fosforo, del potere chelante del farmaco, da saccarosio e amido. Ogni compressa di OS contiene 500 mg di farmaco.

Il potere chelante del farmaco, il rischio di rilascio e accumulo corporeo di ferro e i potenziali effetti collaterali sono stati oggetto di studi in vitro e in vivo.

Studi in vitro hanno evidenziato che il farmaco è caratterizzato da un buon potere chelante il fosforo, ottimale a pH gastrico. Da qui deriva la raccomandazione all'assunzione del farmaco durante il pasto. Un rilascio significativo di ferro è stato riscontrato esclusivamente in presenza di pH molto acido (pH=1.2) (19). Questi risultati sono stati in gran parte confermati in studi clinici effettuati sull'uomo in cui oltre a valutare la capacità chelante del farmaco sono stati valutati la tollerabilità e la non inferiorità dello stesso rispetto ai principali farmaci utilizzati nella pratica clinica. In tal senso, sicuramente gli studi più significativi sono stati quello pubblicato nel 2013 da Wüthrich *et al.* e quello pubblicato nel 2014 da Floege *et al.* Nel primo, sono stati valutati 154 pazienti emodializzati provenienti da otto diversi paesi europei. Nello studio è stata testata la capacità di riduzione del fosforo e la tollerabilità del farmaco a diverse posologie di OS confrontate con 4.8 g/die di sevelamer carbonato (SC). Le principali conclusioni dello studio hanno deposto per una ottimale riduzione dei livelli di fosforo per posologie comprese tra 1.0 to 2.5 mg/die, risultato non inferiore rispetto a quanto ottenuto con SC da cui l'OS non sembrerebbe essersi dimostrato differente in termini di tolleranza (20).

Nello studio pubblicato da Floege *et al.*, sono riportati i dati derivati da uno studio multicentrico effettuato su più di 1000 pazienti (emodializzati e dializzati peritoneali). I due obiettivi primari dello

studio erano valutare 1) la non inferiorità dell'OS rispetto a SC nel breve termine (24 settimane di trattamento) e 2) nelle tre settimane successive alla prima fase, solo nei pazienti emodializzati, la superiorità della dose di mantenimento di OS (1-3 g/die) rispetto a quella minima (250 mg/die). Nella prima fase dello studio, dopo un periodo di wash out di 4 settimane, 707 pazienti e 348 pazienti sono stati trattati rispettivamente con OS (1-3 g/die) e SC (4.8-14.4 g/die). In entrambi i gruppi si è evidenziata una significativa riduzione dei livelli di fosforo, con una quantità di compresse necessarie significativamente inferiore nei pazienti trattati con OS (3.1 cp/die vs 8.1 cp/die). Questo studio ha fornito inoltre alcuni dati interessanti in merito al potenziale accumulo di ferro legato alla terapia con OS e agli effetti collaterali, soprattutto gastrointestinali, ad esso correlati. Nel gruppo trattato con OS, e solo nella prima fase dello studio, è stata evidenziata una tendenza significativa all'incremento dei valori di transferrina, fatto questo che, secondo gli autori non sarebbe tanto correlato al farmaco, ma alla terapia marziale endovenosa concomitante presente in circa il 70% dei pazienti (21).

I principali effetti collaterali legati all'utilizzo dell'OS stati riscontrati principalmente a carico del sistema gastroenterico: diarrea (20%) e ipercromia delle feci (15%).

Dato che negli studi randomizzati e controllati vengono generalmente reclutati pazienti differenti rispetto alla popolazione dialitica generale in quanto più motivati ed aderenti alle prescrizioni, ci si potrebbe aspettare che, nella pratica clinica, l'utilizzo dell'OS per la sua maggiore capacità chelante per singola compressa, possa migliorare il controllo della fosforemia ed aumentare la percentuale di pazienti che raggiungono i target consigliati dalle linee guida. Un recente studio su più di mille pazienti statunitensi in emodialisi cronica sembra avvalorare questa ipotesi. In questo studio retrospettivo, 1.029 pazienti in trattamento emodialitico cronico nei Centri Fresenius kidney Care statunitensi, che avevano iniziato il trattamento con OS quale unico chelante del P tra l'aprile 2014 e il marzo 2015, sono stati valutati dopo 3 e 6 mesi di terapia. I dati sono stati confrontati con il periodo basale (3 mesi prima dell'inizio della terapia con OS) mentre erano in trattamento con un altro chelante del P. Venivano esclusi dallo studio i pazienti che nel periodo basale non avevano alcuna prescrizione di chelanti o che assumevano 2 o più chelanti in associazione. Dopo 3 mesi di terapia con OS i 1.029 pazienti avevano livelli di fosforemia significativamente inferiori rispetto al basale (6.65 ± 1.61 mg/dl vs 6.93 ± 1.39 mg/dl, $p < 0.001$), pur utilizzando un numero medio giornaliero di compresse di chelante significativamente inferiore (3.8 ± 1.3 vs 9.6 ± 4.3 , $p < 0.001$). La calcemia si riduceva modestamente ma significativamente (9.19 ± 0.72 vs 9.24 ± 0.69 mg/dl, $p < 0.002$), mentre non variava il PTH (598 ± 506 vs 578 ± 479 pg/ml). Il dato più interessante era quello relativo alla distribuzione dei pazienti in relazione ai livelli di fosforemia. Dopo 3 mesi di OS la percentuale di pazienti con fosforemia < 5.5 mg/dl aumentava dal 13.9% del periodo basale al 26.1% ($p < 0.001$). Il trattamento con OS risultava vantaggioso nel controllo della fosforemia rispetto al precedente trattamento con sevelamer ($n = 629$), calcio acetato ($n = 242$), e lantanio carbonato ($n = 72$). La percentuale di pazienti con fosforemia < 5.5 mg/dl aumentava infatti sia che il precedente trattamento fosse il sevelamer (dal 14.6% al 27%, $p < 0.001$), il calcio acetato (dal 13.2% al 24.8%, $p < 0.001$) o il lantanio carbonato (dal 13.9% al 23.6%, $p < 0.05$). Il numero medio giornaliero di compresse di chelante si riduceva significativamente anche passando dal lantanio carbonato all'OS (4.9 compresse vs 3.8, $p < 0.001$). I dati a 6 mesi (relativi a 424 pazienti) confermano i risultati osservati dopo 3 mesi di terapia e, in particolare, un significativo aumento rispetto al basale della percentuale di pazienti con livelli di fosforemia < 5.5 mg/dl (dal 15.6% al 30.4%) (22).

L'esperienza italiana ha confermato l'ottima capacità chelante del OS e la sua efficacia nel ridurre i livelli di fosforemia nei pazienti trattati. In accordo con quanto riportato in letteratura, anche nella casistica italiana le alterazioni dell'alvo, che solitamente si presentano nei primi giorni di trattamento anche con dosaggi bassi di farmaco, rappresentato il principale ostacolo al

mantenimento in terapia del farmaco.

La tolleranza, l'efficacia e l'aderenza a lungo termine (fino a 42 mesi) a OS sono oggetto di valutazione di uno studio osservazionale, internazionale, multicentrico (VERIFIE: Velphoro-Evaluation of Real-life saFety, effectlveness and adherencE) che permetterà una raccolta di dati in circa 1000 pazienti dializzati. In occasione dell'ultimo congresso dell'ERA-EDTA sono stati presentati alcuni risultati preliminari derivati dallo studio. In particolare, su 427 pazienti a 18 mesi dal reclutamento del primo paziente (periodo di osservazione medio 166 giorni), sono state valutate la tolleranza e l'efficacia del farmaco nel ridurre i livelli di P e nel mantenerli al di sotto di 5.5 mg/dL. Durante il periodo di osservazione, circa la metà dei pazienti studiati (52.2%) ha ricevuto una terapia chelante di associazione (SO + altri chelanti). Al contrario, il 47.8% dei pazienti era trattato con solo OS. In 166 pazienti (35.9%) è stata riportata più di una reazione avversa all'OS, la maggior parte delle quali è stata di tipo gastrointestinale, mentre in 180 pazienti (23.4%) si è resa necessaria la sospensione del farmaco (23). Nella coorte studiata, trattata con una dose media di SO di 2.3–2.4 compresse al giorno, è stata osservata inoltre una significativa riduzione del P. Il grado di riduzione dei livelli di P non è risultato differente nel gruppo di pazienti trattati in monoterapia con OS rispetto a quelli in politerapia ed è risultato indipendente dal tempo trascorso dall'inizio della dialisi (24).

Conclusioni

I dati presentati in questa revisione della letteratura sottolineano come l'OS rappresenti ad oggi una nuova importante alternativa terapeutica, in monoterapia e in associazione, nel trattamento dell'iperfosforemia nei pazienti affetti da malattia renale cronica.

Gli studi presentati hanno evidenziato alcuni punti di forza dell'OS, in particolare la sua capacità chelante, sovrapponibile a quella degli altri chelanti CF, con un numero inferiore di compresse e con un costo terapeutico potenzialmente inferiore.

Il principale problema rimane per la tolleranza gastroenterica, che potrebbe rappresentare in alcuni casi un ostacolo alla continuazione della terapia. I dati definitivi provenienti dallo studio VERIFIE potranno sicuramente darci informazioni utili riguardanti la maneggevolezza del farmaco.

L'OS si inserisce quindi nel gruppo dei chelanti del fosforo come un chelante efficace, e potrebbe trovare indicazione sia in associazione a chelanti contenenti calcio, che come terapia di prima linea in casi selezionati (controindicazione all'uso dei C+, stipsi). La non inferiorità rispetto ai chelanti utilizzati attualmente, e la possibilità di riduzione di pastiglie giornaliere rappresentano comunque un importante vantaggio di cui tenere conto.

BIBLIOGRAFIA

1. Russo D, Bellasi A, Pota A et al. Effects of Phosphorus-Restricted Diet and Phosphate-Binding Therapy on Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Nephrol* 2015; 1: 73–80.
2. Kalantar-Zadeh, K, Kuwae, N, Regidor, D L., et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70:771–780.
3. Serum phosphate (national sample) US DOPPS , 2015 disponibile su: www.DOPPS.org
4. Tonelli, M, Pannu, N, Manns, B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med.* 2010; 362:1312–24.
5. Ketteler, M, Block, GA, Evenepoel et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017 92:26–36.
6. Isakova, T, Gutierrez, OM, Chang, Y et al. Phosphorus Binders and Survival on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:388–396.
7. Winkelmayer, WC, Liu, J, Kestenbaum, B. Comparative Effectiveness of Calcium-Containing Phosphate Binders in Incident U.S. Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 6:175–183.
8. Cannata-Andía, J. B, Fernández-Martín, J L, Locatelli, F et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int.* 2013; 84:998–1008.
9. Erasmus, R T, Savory, J, Wills, M R et al. MM Aluminum neurotoxicity in experimental animals. *Ther Drug Monit.* 1993; 15:588–92.
10. Cannata-Andía, J B, Fernández-Martín, J L, Locatelli, F et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int.* 2013; 84:998–1008.
11. Malluche, H H, Mawad, H, Monier-Faugere, M-C. The importance of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire? *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:i9–i13.
12. Massy, Z A, Nistor, I, Apetrii, M et al. Era-Edta Magnesium-based interventions for normal kidney function and chronic kidney disease. *Magnes Res.* 2016; 29:126–140.
13. Cunningham, J, Rodriguez, M, Messa, P Magnesium in chronic kidney disease Stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clin Kidney J.* 2012; 5:i39–i51.
14. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, et al. Pill Burden, Adherence, Hyperphosphatemia, and Quality of Life in Maintenance Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1089–96.
15. 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.
16. Wheeler, DC; Winkelmayer, WC; KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Foreword. *Kidney Int Suppl.* 2017; 7:1-59.
17. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92:26-36.
18. Fernández-Martín, JL, Martínez-Cambor, P, Dionisi, MP et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30:1542-51.
19. Wilhelm, M, Gaillard, S, Rakov, V et al. The iron-based phosphate binder PA21 has potent phosphate binding capacity and minimal iron release across a physiological pH range in vitro. *Clin Nephrol.* 2014; 81:251–8.
20. Wüthrich, R P, Chonchol, M, Covic, A et al. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8:280–9.
21. Floege, J, Covic, A C, Ketteler, M et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014; 86:638–647.
22. Coyne, D W, Ficociello, L H, Parameswaran, V et al Real-world effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in patients on chronic hemodialysis: A retrospective analysis of pharmacy data. *Clin Nephrol.* 2017; 88:59–67.
23. Fouque, D, Boletis, I, de Francisco, A et al. Real-world safety and effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in dialysis patients: an interim analysis of the verifie study. Presented as poster in ERA-EDTA congress 2018.
24. De Francisco ,A, Fouque, D, Boletis, I et al. Real-world effectiveness of sucroferric oxyhydroxide for serum phosphorus control in dialysis patients: an interim analysis of the verifie study. Presented as poster in ERA-EDTA congress 2018.