

Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarında Hiperfosfatemi, Tedavisi ve Sorunlar

Hyperphosphatemia Management and Related Problems in Patients with End Stage Renal Disease: Review

Tezcan KAYA,^a
Savaş SİPAHİ^{a,b}

^aİç Hastalıkları AD,
^bNefroloji BD,
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Sakarya

Geliş Tarihi/Received: 27.03.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 26.05.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Savaş SİPAHİ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD,
Nefroloji BD, Sakarya,
TÜRKİYE/TURKEY
ssipahi@sakarya.edu.tr

ÖZET Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında yüksek serum fosfor düzeyleri (hiperfosfatemi), kronik böbrek hastalığı-mineral kemik hastalığının ortaya çıkması ve ilerlemesi, kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskinde artış ve ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir. Tüm bu nedenlerden dolayı kronik böbrek yetmezliği olanlarda hiperfosfateminin takip ve tedavisi oldukça önemlidir. Tüm hemodiyaliz tedavi kılavuzları da hastaların serum fosfor seviyelerinin kontrol edilmesini önermektedir. Fakat uygun hemodiyaliz tedavisi ve diyet kısıtlamalarına rağmen çoğu hastada, hiperfosfateminin kontrolü için oral fosfat bağlayıcı ilaçların kullanılması gerekmektedir. Yapılan birçok çalışmada, tüm bu yaklaşımlar uygulansa dahi, hastaların fosfor seviyelerinin yine de kılavuzlarda önerilen aralıklarda olmadığı gösterilmiştir. Genel olarak bunun başlıca sebeplerinin hastaların fosfat bağlayıcı ilaçlara hap sayı fazlalığı ve yan etkiler gibi nedenlerden dolayı kötü uyumun olduğu bildirilmektedir. Fosfat bağlayıcı ilaç seçilirken hastanın klinik ve laboratuvar değerlendirmesine göre bireysel bir yaklaşım uygulanmalı, hastanın takiplerinde tedaviye uyum, etkinlik ve yan etkiler yönünden dikkatli olunmalıdır. Fosfat bağlayıcı ilaçlara hasta uyumunu artırmak amacıyla hastaların bilgilendirilmesi, hap sayısının ve yan etkilerinin azaltılması, toz-sıvı gibi farklı ilaç formları ile tadı daha iyi olan ilaçların tercih edilmesi faydalı olabilir. Bu derlemede, konuyla ilgili yapılmış çalışmalara dayanarak son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hiperfosfatemi, hiperfosfateminin tedavisi, oral fosfat bağlayıcı ilaçlar ve fosfat bağlayıcı ilaçlara uyum ile ilgili bilgiler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyaliz; böbrek yetmezliği, kronik; hiperfosfatemi; ilaç tedavisi; şelasyon tedavisi

ABSTRACT Hyperphosphatemia is associated with occurrence and progression of chronic kidney disease-mineral bone disorders, increase in the rate of cardiovascular disease and mortality risk and severe complications in end stage renal disease patients. Thus, its management is of great importance in this patient population. All of hemodialysis related clinical guidelines suggest strict control of serum phosphorus levels. However, despite advanced renal replacement techniques and proper dietary restriction, hyperphosphatemia can only be poorly controlled in the majority of dialysis patients and oral phosphate binding medication use is often necessary. A number of studies have shown that serum phosphate levels are far from target levels recommended by guidelines even though application of all available methods. Generally it is thought that the main reason is low compliance of patients due to high pill burden and associated adverse events. Selection of specific phosphate binders should be individualized based on clinical and laboratory evaluation of the patient, care should be exercised in terms of compliance efficiency and possible adverse effects during patient follow-up. To overcome incpliance, informing patients about medications, reducing the number and adverse effects of the pills, using different pharmaceutical preparations as well as medications with better tastes may be helpful. In this paper, we will review hyperphosphatemia and its management, oral phosphate binding medications, and compliance issues in the treatment in end stage renal disease patients based on available literature.

Key Words: Dialysis; kidney failure, chronic; hyperphosphatemia; drug therapy; chelation therapy

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2014;9(2):49-58

Kronik böbrek hastalığı (KBH) sıklığı ülkemizde ve dünyada artmaktadır. KBH'nin genel prevalansı 30 yaş ve üzeri kişilerde %7 civarında iken, 64 yaş ve üzeri kişilerde %23-36'ya yükselmektedir.¹ Son 10

yılda kronik böbrek yetmezliği (KBY) insidansı dünya genelinde, özellikle yaşlı kişilerde belirgin olarak artmıştır.² Türkiye’de yapılan, genel yetişkin popülasyondaki 10 748 kişiyi içeren Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı çalışmasında (CREDIT) KBH oranı %15,7 bulunmuştur.³ Dünya genelinde yaklaşık iki milyondan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilen KBH’si olan hastalar, evre 5 KBY’ye ilerleme açısından yüksek risk altındadırlar.⁴ KBH’si olan hastalar kardiyovasküler hastalık açısından en yüksek riskli grup olarak kabul edilmektedir.⁵

Fosfor, doğada fosfat şeklinde yaygın olarak bulunan bir mineraldir. İnsanlarda kemik metabolizması, hücrel sinyal iletimi, nükleus ve enerji metabolizması için önemli rol oynar. Toplam vücut fosforunun yaklaşık %80-85’i kalsiyum tuzları olarak kemik ve dişlerde, %15-20’si vücut sıvılarında ve yumuşak dokularda bulunur. Klinik pratikte ölçülebilir fosfor kısmı toplam vücut fosforunun sadece %0,1’idir.⁶ Günlük yiyeceklerle yaklaşık 1200 mg fosfor alınır. Alınan fosforun %60-70’i gastrointestinal sistemden emilir ve %30-40’ı fekal yolla atılır. Gastrointestinal sistem (GİS)’den emilen fosfor, dinamik olan fosfor döngüsüne dâhil olur (%70 hücre içi fosfor, %29 kemik minerali, <%1 serum fosforu). Kemikler fosforun depo yeridir. Kemik formasyon ve rezorpsiyonu da vücut fosfor havuzunu etkiler.⁷ Vücutta fosfat dengesi başlıca kemik ve serum arasında dengeli fosfat alışverişi ile fosfat fazlasının renal atılımı şeklinde sağlanır. Renal fonksiyonlarda bozulma bu dengenin bozulmasına ve dolayısıyla serum fosforunda artışa neden olur.⁸

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI, HİPERFOSFATEMİ VE KLİNİK ÖNEMİ

KBH’nin seyrinde ileri evrelere kadar serum fosfor seviyeleri normal aralıkta kalır. Bu nedenle hiperfosfatemi, fosfor retansiyonunun oldukça geç bir göstergesi olarak düşünülmelidir.⁶ KBH’nin erken evrelerinde önce kemiklerden fosfat retansiyonu dengelemek amacıyla fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF 23) ve daha sonrada paratiroid bezinden paratiroid hormon (PTH) salgılanır.⁶ FGF 23, yakın dönemde renal fosfat atılımını kontrol ederek KBY’de fosfat retansiyonunu önlediği saptanmış önemli bir proteindir.⁹ KBH’nin çok erken

evrelerinde diyetle fosfor alımını takiben FGF 23, fosfor dengesini devam ettirebilmek için fosfatürrik yanıtı yol açar. FGF 23 bu etkisini proksimal tubüllerde ana reseptörü olan FGFR-1 reseptörünü aktive ederek yapar.^{9,10} Bu adaptasyon mekanizmaları evre 4-5 KBY’ye kadar serum fosforunun normal veya normale yakın kalmasını sağlar. FGF 23 yüksekliği ve artışı kardiyovasküler mortalite ve böbrek yetersizliğinde artış ile anlamlı derecede ilişkilidir.^{11,12}

Birçok çalışmada üremik hastalarda kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki anormalliklere bağlı kardiyovasküler hastalıklar, kemik hastalıkları, özellikle periartiküler ve oküler gibi yumuşak dokularda ekstrasvasküler kalsifikasyon olduğu gösterilmiştir.^{13,14} Bu yeni görüşler ışığında “üremik osteodistrofi” terimini, daha tanımlayıcı bir terim olan “kronik böbrek hastalığı-mineral ve kemik hastalığı (KBH-MKH)” şeklinde yeniden tanımlanmıştır.¹⁵ Bu yeni terminoloji sadece kemiklerdeki patolojileri değil, vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonları ve kan laboratuvar değişikliklerini de içermektedir. Hiperfosfatemi KBH olanlarda kemik yapısının bozulmasına neden olur. Evre 5 KBH’de aynı yaş grubuna kıyasla kemiklerde fraktür riski 17 kat daha fazladır.¹⁶ Fraktür genel popülasyonda aynı yaş grubuna göre 10-11 yıl daha erken olur. Kalça fraktüründen sonra bir yıllık mortalite oranı %64’tür.¹⁶ Bu sonuçlara göre, KBH-MKH’nin tedavisinde hiperfosfateminin önlenmesi ve düzeltilmesinin başlıca hedef olması gerektiği aşikârdır.

Hiperfosfatemi, KBH’nin ileri evrelerinde ortaya çıkan önemli bir klinik sonuçtur.¹⁶ KBH gelişmesi sonrasında glomerüler filtrasyon hızında azalma, kemik rezorpsiyonunda artış, uygunsuz diyaliz, diyete uyumsuzluk gibi durumlar serum fosfor seviyelerini artıran başlıca sebeplerdir.^{8,17} KBH’si olanlarda serum fosforunda artış klinik olarak ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Yapılan çalışmalar hiperfosfateminin sekonder hiperparatiroidi, KVH, vasküler, valvüler ve diğer yumuşak doku kalsifikasyonları için risk faktörü olduğunu göstermektedir.^{15,18,19} Ayrıca hemodiyalize devam eden hastalarda kronik hiperfosfatemiye bağlı kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış riski olduğu gösterilmiştir.²⁰

Hiperfosfatemi, doğrudan vasküler hasarlanma sonucu vasküler kalsifikasyon, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, FGF 23'ün artışı, 1,25-dihidroksi-vitamin D sentezi inhibisyonu, kardiyak kontraktilete azalma, koroner arterlerde kalsifikasyon, miyokard fibrozisi gibi mekanizmalarla kardiyovasküler hastalıklara neden olur.^{8,21} Vasküler kalsifikasyonda en önemli faktör, anormal fosfor metabolizmasıdır.²¹ KBH'de fosforun GİS'ten absorpsiyonu azalır fakat fosfor dengesinde bozukluk vardır. Renal atılımı azalan fosfor serumda artar ve pozitif bir fosfor dengesi ortaya çıkar. Fosfor depoları olan kemiklerde kemik rezorpsiyonu ve formasyonu artar, yumuşak doku, organlarda ve damarlarda yeni birikimler oluşur.⁷

40 538 hemodiyaliz hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, serum fosfor düzeyi 5 mg/dL'nin üstünde olması mortalitede risk artışı ile ilişkili bulunmuştur.²² Hemodiyaliz hastaları ile ilgili başka bir çalışmada, fosfor düzeyi 6,4 mg/dL'den yüksek olması tüm nedenlere bağlı mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur.²³ Hemodiyaliz yapılan 25588 son dönem böbrek yetmezliği hastasını içeren "Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)" çalışmasında, serum fosfor seviyesi 5,1-5,5 mg/dL arasında olanlarda kardiyovasküler mortalite artmış olarak bildirilmiştir.²⁴ Ayrıca aynı çalışmada, serum fosfor düzeyi 6 mg/dL'nin üzerinde olanlarda tüm nedenlere bağlı mortalitede de artış gösterilmiştir.²⁴ Diğer bir prospektif kohort çalışmasında 10044 hemodiyalize başlayan hastada serum fosfor düzeyi 5,5 mg/dL'den büyük olan hastaların, 3,5-4,5 mg/dL arasında olanlarla kıyaslandığında, daha yüksek ölüm riskine sahip olduğu bildirilmiştir.²⁵

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda serum fosfat düzeyinin devamlı yüksek olması tek başına mortalitede artış ile ilişkilidir.^{19,26} Bu durum, en iyi 92345 hastayı içeren ve hastaların %97'sinden fazlasının hemodiyaliz tedavisi görmekte olduğu 124 çalışmayı içeren bir meta-analizde gösterilmiştir.¹⁹ Bu çalışmada, serum fosforunda her 1 mg/dL artış, mortalite riskinde %18 artış ile ilişkili bulunmuştur.¹⁹

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE HİPERFOSFATEMİSİ OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

"Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)" kılavuzu, hiperfosfatemisi olan diyaliz hastalarında fosfat seviyesinin *normal aralığa* doğru düşürülmesini önermektedir.¹⁵ Fakat bu önerinin henüz rutin pratiğe yansıdığı söylenemez: DOPPS II çalışmasında, hastaların sadece %44'ünde serum fosfor seviyelerinin önerilen seviyede olduğu bildirilmiştir.²⁷ Lopes ve ark.nın yaptığı, DOPPS çalışmasındaki 23898 hastanın verilerinin değerlendirildiği çalışmada, hemodiyaliz hastalarının %88,1'inin fosfor bağlayıcı kullandığı ve fosfat bağlayıcı ilaç kullananların sağkalım süresinin, nutrisyonel durumlarının kullanmayanlara kıyasla daha iyi olduğu bildirilmiştir.²⁸ Aynı hasta grubunda demografik veri ve yandaş hastalıklara göre düzeltilme yapılmasından sonra, fosfor bağlayıcı kullanan grupta, kullanmayan gruba göre tüm nedenlere bağlı ölüm yaklaşık %25 daha az bulunmuştur.²⁹ Hemodiyaliz hastaları için serum fosfor konsantrasyonu ve fosfor bağlayıcı kullanıp kullanmamaya göre mortalite değerlendirildiğinde en düşük ölüm riski, serum fosfor seviyesi 3,5-5,5 mg/dL olan ve fosfor bağlayıcı kullananlarda gözlenmiştir.²⁹ Literatürdeki daha önceki dönemlerde yapılmış olan gözlemsel çalışmalar da, fosfor bağlayıcı kullanılması ile daha uzun sağkalıma yol açtığını göstermiştir. İsakova ve ark. 6372 hemodiyaliz hastasında fosfat bağlayıcı kullanılması ile bir yıllık mortalitenin %22 daha az olduğunu bildirmişlerdir.¹⁷ Winkelmayr ve ark. da benzer şekilde, 3603 hemodiyaliz hastasında kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı kullananlarda, kullanmayanlara göre bir yıllık mortalite oranını yaklaşık %19 daha düşük bulmuşlardır.³⁰ Geniş katımlı epidemiyolojik bulgular da serum fosfor seviyesinin düşürülmesinin faydalarını göstermektedir. Fosfor bağlayıcı kullanımının sağkalıma etkisinin araştırıldığı 10 044 hastalık bir kohort çalışmasında fosfor bağlayıcı tedavi alan grupta tedavi almayan gruba göre sağkalımın anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.¹⁷ Aynı çalışmada, fosfor bağlayıcı tedavinin erken başlanması (diyalizin ilk 90 günü içinde fosfat bağlayıcı alan hastalarda) bir yıllık sağkalım avantajına yol açtığı gösterilmiştir.¹⁷

Serum fosfor seviyelerinde yükseklik, KBH-MKH, sekonder hiperparatiroidizm, azalmış serum kalsitriol düzeyleri, anormal kemik remodellingi ve yumuşak doku kalsifikasyonu ile bağlantılıdır.^{13,14} Serum fosfor seviyelerinin düşürülmesiyle PTH metabolizmasındaki anormalliklerin düzelmesi arasında pozitif bir ilişki mevcuttur.¹⁵ Tekrar etmek gerekirse, hiperfosfatemi kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür ve KBH-MKH için birincil amaç, artmış serum fosfor seviyelerinin kontrolü olmalıdır.²²⁻²⁴

HİPERFOSFATEMİ TEDAVİSİ

Yükselmiş serum fosfor seviyelerini azaltmak için başlıca tedavi yöntemleri: diyetle fosfat alımının kısıtlanması, fosfat bağlayıcıların kullanılması ve etkin diyalizle fosfatın uzaklaştırılmasıdır.¹⁵ KDIGO ve “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)” kılavuzları evre 5D KBH’de yükselmiş fosfor seviyelerini normal aralığa düşürülmesini ve Evre 3-5 KBH’de serum fosforu normal aralıkta tutmayı önermektedir.^{15,31} Hemodiyaliz hastaları için tipik bir fosfor kısıtlı diyet günlük olarak yaklaşık 900 mg fosfor içerir ve bunun yaklaşık olarak 371 mg’si emilim edilir.⁸ Bu nedenle fosfat yükünü azaltmak için diyetle kısıtlamalar ve çoğu hasta için fosfat bağlayıcı kullanılması gerekir.³²

Haftada üç kez yapılan standart diyaliz rejiminde fosforun uzaklaştırılması oldukça değişkendir. Günlük 1,2 g/kg ve üzeri protein tüketen bir hastanın intestinal fosfat bağlayıcıları kullanması gerekebilmektedir. Bununla beraber bazı hemodiyaliz hastalarında besin alımı ve D vitamini düzeyinden bağımsız olarak fosfor seviyeleri normal aralıkta seyredebilmektedir.³³ Günlük diyaliz yapılanlarda veya uzun gece diyalizi yapılan hastalarda

fosfor fazlasının atılımı genellikle yeterlidir ve diyet kısıtlanması ile fosfat bağlayıcı kullanılması gerekemeyebilir.³¹ Yüksek etkin diyaliz yöntemleri ile tek başına optimal hiperfosfatemi kontrolü sağlanabilir.³⁴ Bununla beraber standart diyaliz rejiminin uygulandığı çoğu hastada fosfat kontrolü genellikle yetersizdir. Bu hastalarda çoğunlukla oral fosfat bağlayıcıların reçetelenmesi gerekmektedir.^{31,33,35}

FOSFAT BAĞLAYICI İLAÇLAR

SDBY hastalarında hiperfosfatemi tedavisi, diyaliz yanında başlıca diyetle fosfat alımının kısıtlanması ve diyetle alınan fosfatın barsaklardan emilimini engellenmek amacıyla fosfat bağlayıcıların kullanılması ile olur. Fosfat bağlayıcılar genel olarak kalsiyum içeren ve içermeyenler olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).^{33,35}

1- KALSİYUM İÇEREN FOSFAT BAĞLAYICILAR

Kalsiyum tuzları 1980’li yıllarda kullanılmaya başlanmış etkili, iyi tolere edilebilen, farklı formülasyonları sebebiyle farklı dozajlama imkânı veren intestinal fosfat bağlayıcılarıdır.^{33,35} Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların başlıcaları, kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetatıdır.^{36,37} Kalsiyum karbonat sadece asidik ortamda çözünür. İleri böbrek yetersizliği olan çoğu hastada aklorhidri olması veya proton pompa inhibitörü, H2 reseptör blokleri gibi ilaçların kullanılması kalsiyum karbonatın çözünmesini etkileyebilir.³⁷ Kalsiyum asetatın ise hem asit hem de alkali ortamda çözünebiliyor olması etkinliği için kalsiyum karbonata göre avantajdır.^{36,38} Kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat ile aynı oranda fosfat bağlar, bunu daha düşük dozda bir elemental kalsiyum ile yapması sayesinde daha az kalsiyum yüküne yol açar.^{39,40}

TABLO 1: Fosfat bağlayıcı ilaçlar.

Kalsiyum İçeren Fosfat Bağlayıcılar	Kalsiyum İçermeyen Fosfat Bağlayıcılar
Kalsiyum Asetat	Sevelamer Hidroklorür
Kalsiyum Karbonat	Sevelamer Karbonat
Kalsiyum Asetat, Magnezyum Karbonat	Lantanum Karbonat
	Alüminyum Hidroksit
	Diğerleri: Chitosen, demir, kolestilan, nikotinamid bazlı fosfat bağlayıcılar

Diyet ve diyalize rağmen yüksek serum fosfor seviyesi olan hastalara fosfor kontrolü amaçlı tedavi olarak başlangıçta kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar başlanabilir. Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıların dozu, fosfor seviyesi 2,5-5,5 mg/dL arasında olacak şekilde veya hiperkalsemi gelişene kadar artırılabilir.¹⁵ Kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat kullananlarda bildirilen sık yan etkiler GİS (%22), hiperkalsemi (%10), peritonit (%4), kaşıntı (%10), kserostomi (%12) ve kas krampları (%6) şeklindedir.⁸

Daha önceki kılavuzlarda kalsiyum içeren ilaçların kullanımına dair kısıtlamalar olsa da, elde edilen yeni veriler ışığında en güncel kılavuz olan KDIGO kılavuzu, kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıları dikkatli, yüksek dozdan kaçınılarak ve yan etkilerine dikkat edilerek reçetelenmesini önermektedir.^{15,31} Kalsiyum içeren kalsiyum bağlayıcılar pozitif kalsiyum dengesine neden olarak PTH'nin aşırı baskılanması, adinamik kemik hastalığı ve kalsiyumun damar ve dokularda birikimi ile vasküler kalsifikasyona neden olabilir. Bunu dengelemek amacı ile bu hastalarda 1,25 mmol/L kalsiyum içeren diyalizat kullanımı fayda sağlayabilir. Üç bin altı yüz üç hemodiyaliz hastası ile yapılan bir çalışmada, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı kullanan hastalarda, fosfat bağlayıcı kullanmayanlara göre mortalite oranı %19 daha düşük bulunmuştur.⁴¹ Kalsiyum asetat alanlar ile kalsiyum karbonat kullananlar arasında mortalitede farklılık gözlenmemiştir.⁴¹

Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar olası kalsiyum birikimine bağlı gelişebilecek sorunlardan dolayı bazı hekimler tarafından daha az tercih edilmektedir.^{33,35} Aynı uzmanlar tarafından kalsiyumu normal ve PTH baskılanması için D vitamini analogu alan KBY hastaları için kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcılar önerilmektedir. Hiperfosfatemisi ve aynı zamanda hiperkalsemi olan hastalarda yüksek doz kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların kullanılması uygun değildir. Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar öncelikle normo- veya hipokalsemik hastalarda tercih edilmelidir. Fakat bazı uzmanlar kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcılar pahalı olduğundan ve kalsiyum bazlı ilaçların daha etkin olduğuna inandıklarından, tüm hastalara baş-

langıçtan itibaren kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar başlayarak takipte serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin izlenmesini önermektedirler.³³⁻³⁵

Yakın dönemde bu soruna çözüm bulmak amacı ile düşük doz kalsiyum ve magnezyum karbonat içeren bir kombinasyon preparatı (CaMg) piyasaya sürülmüştür. Bu kombinasyonda etkin olduğu gösterilen kalsiyum asetatın dozu azaltılarak (tablet başına 110 mg elemental kalsiyum), yine eskiden beri fosfor bağlayıcı özelliği bilinen magnezyum karbonat (60 mg elemental magnezyum) ile birleştirilmiştir. Magnezyum karbonat eskiden beri bir fosfor ajan olarak kullanılmasına rağmen, daha sonra hiperkalsemi vakalarının artışına yol açmasından dolayı fosfor bağlayıcı olarak kullanılmaya başlamıştır. Fakat günümüzde artık bu sorun kalmamıştır zira o dönemde kullanılan diyalizat magnezyum konsantrasyonları çok yüksek olup 1,0 mmol/L'nin üzerindeyken artık neredeyse bütün diyalizatlarda bu düzey 0,5 mmol/L'dir. Dolayısı ile hiperkalsemi görülmesi pek beklenmemektedir. Magnezyum içeren fosfor bağlayıcıların, bu özelliğinin de ötesinde eklamsi, pre-eklamsi, hipertansiyon, diyabet, kramp, aritmi, ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyondan koruyucu yan etkilerinin de gösterilmiş olması özellikle kardiyovasküler yük açısından riskli olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarında başka faydalar sağlaması olasıdır.

CaMg ve kalsiyum karbonatın karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada (CALMAG), CaMg ile tedavi edilen grupta sevelamer-HCL'e kıyasla daha az kalsiyum yükü ile benzer fosfor kontrolü elde edildiği bildirilmiştir.⁴¹ Çalışma süresinde serum magnezyum düzeyleri 1,3 mmol/L'yi (yaklaşık 2,6 mg/dL) geçmemiştir. CaMg ile günlük kalsiyum ihtiyacının azaldığı ve hiperkalsemi olmadığı gösterilmiştir.⁴¹ Ayrıca, CaMg'nin boyutunun küçük olmasının, tatsız, kokusuz ve pH'dan bağımsız olmasının uyumluluk konusunda avantaj sağlayacağı ifade edilmektedir.

2- KALSİYUM İÇERMİYEN FOSFAT BAĞLAYICILAR

a) Sevelamer Hidroklorid ve Sevelamer Karbonat

Sevelamer hidroklorid, bir anyon değiştirici reçine olup, kalsiyum ve alüminyum içermeyen grubun en sık tercih edilen fosfor bağlayıcısıdır. Bu ilaçlar

fosfatı iyon değişimi yoluyla bağlayan katyonik polimerlerdir ve absorbe edilmezler. Sevelamer karbonat, serum bikarbonatını düşürmez. Birçok çalışmada, sevelamerin fosfat seviyelerini düşürmede etkili olduğu gösterilmiştir.^{42,43} Sevelamerin diyaliz hastalarında kalsiyum fazlasını azalttığı ve aynı zamanda serum lipid seviyelerini azaltıcı ve antiinflamatuvar aktivite gibi pleiotropik veya klasik olmayan etkileri ile kardiyovasküler komplikasyonları önlediği bildirilse de, bu konu henüz tartışmalıdır.^{44,45}

Sevelamer karbonat, sevelamerin iyon değiştiren reçine olan yeni bir formülasyonudur. Karbonat, klorid ile yer değiştirmiştir. Sevelamer hidroklorid gibi etkili olmasıyla beraber aynı zamanda asit baz durumunu daha iyi kontrol eder, daha iyi tolere edilir, GİS yan etkiler ve metabolik asidoz insidansı daha azdır.⁴⁶ Sevelamer karbonatın tablet ve toz formu mevcuttur. Sevelamer hidroklorid/sevelamer karbonat kullanımında bildirilen sık yan etkiler GİS (%38), hiperkalsemi (%13), metabolik asidoz (%34) ve peritonit (%11) şeklindedir.⁸

Prospektif, randomize bir çalışmada, 200 hemodiyaliz hastasında başlangıçtan 52. haftaya kadar kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı ile sevelamer hidroklorid alanlar arasında, serum fosforunda ve kalsiyum fosfor çarpan değerlerinde anlamlı farklılık bildirilmemiştir.⁴⁷ Bununla beraber kalsiyum içeren bağlayıcı alan hastalarda 52. haftada koroner arter ve aortada kalsifikasyonda anlamlı progresyon görülmüştür. Sevelamer hidroklorid alanlarda bu parametrelerde anlamlı değişiklik gösterilmemiştir.⁴⁷ Sevelamer ve kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların kemik histolojisi üzerine etkileri benzerdir.⁴⁸

Sevelamer ve kalsiyum karbonatın mortalite üzerine etkilerinin araştırıldığı karşılaştırmalı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir.⁴⁹⁻⁵¹ Toplamda 2429 hastayı içeren beş çalışmanın meta-analizine göre, sevelamer ve kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcılar arasında tüm nedenlere bağlı mortalite benzerdir.⁵¹ Prospektif ve randomize çalışmalarda koroner arter kalsifikasyonu progresyonu, sevelamer içeren fosfat bağlayıcı kullananlarda, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı kullananlardan daha az bil-

dirilmiştir.^{47,50} Sevelamerin yüksek tedavi maliyeti ve ilaç yazımının kriterlere bağlı olması, tedavi tercihinde etkili olabilmektedir.

b) Lanthanum Karbonat

Lanthanum, alüminyuma benzer üç değerlikli bir metaldir. Lanthanumun intestinal absorpsiyonu minimaldir, böbreğe göre karaciğerden daha fazla atılır ve bu onun toksisitesini azaltır. Fosfor seviyelerini alüminyum hidroksite benzer oranda, kalsiyum karbonattan ise iki kat daha fazla azaltır.⁵² Çalışmalarda lanthanumun diyaliz hastalarında farklı dozlarda, fosfat seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir.^{53,54} Lanthanumun diğer fosfat bağlayıcılara göre en önemli avantajı günlük alınan tablet miktarının azlığıdır.⁵⁵ En önemli dezavantajı ise yüksek tedavi maliyetidir. Bununla beraber lanthanum karbonatın uzun dönem güvenliği ile ilgili veriler de az olduğundan hastaların dikkatli takibi yapılmalıdır. Lanthanum karbonatın tablet ve toz formları mevcuttur. Lanthanum karbonat kullanımında bildirilen sık yan etkiler, periferik ödem (%24), GİS (%8), hiperkalsemi (%6), kas krampları (%7), miyalji (%21) ve peritonit (%4) şeklindedir.^{8,56}

Bir açık uçlu, randomize çalışmada lanthanum ve diğer fosfat bağlayıcı kullanan diyaliz hastalarında mortalitede herhangi bir farklılık gösterilmemiştir.⁵⁷ Lanthanum ile kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar karşılaştırıldığında, hiperkalsemi ve PTH seviyelerinde azalma daha düşük bulunmuştur.⁵²⁻⁵⁴ Lanthanum kullanımı ile ilgili uzun dönemde kemik ve diğer organlarda birikmesi gibi güvenliği ile ilgili bilgiler net değildir.⁵⁶ Lanthanum ile ilgili uzun dönem çalışmalar devam etmektedir. Şu ana kadar ki bildirilen dört yıllık takipte herhangi bir hepatotoksitesite bulgusuna rastlanmamıştır.⁵⁶

Kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcılar olan sevelamer ve lanthanum, fosfatı düşürmede eşit etkinliğe sahiptir. Fakat lanthanum kullanımının uzun dönem güvenliği ile ilgili veriler yetersiz olduğundan genel olarak başlangıçta sevelamer tercih edilmektedir.^{33,35} Lanthanum ve sevelamerin sağkalım üzerine etkileriyle ilgili karşılaştırmalı çalışmalar mevcut değildir. Lanthanumun daha az sayıda ilaç kullanımıyla ilişkili olması bazı hastalarda tercih edilme sebebi olabilir.^{33,35}

KBY'li hastalarda kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcılar mortaliteyi azaltır.⁵⁸ On bir açık uçlu, randomize çalışmayı (4622 hasta) içeren yeni bir meta-analiz sonucuna göre, kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcı (sevelamer ve lanthanum) kullananlarda, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı kullananlara kıyasla tüm nedenlere bağlı mortalite %22 daha az bulunmuştur.⁵⁸ Bununla beraber bu çalışmalarda süre sınırı 24 aydı. Çalışmanın 36 ve 42. haftalarındaki değerlendirmelerde ise mortalitede farklılık gösterilmemiştir. Lanthanum henüz ülkemizde piyasada mevcut değildir.

c) Alüminyum İçeren Bağlayıcılar

Hiperfosfateminin kontrolünde alüminyum içeren fosfat bağlayıcılar geçmişte yaygın olarak kullanılmıştır. Oldukça etkili olmalarına rağmen, KDIGO kılavuzları, belirgin ciddi yan etkileri nedeniyle uzun süre kullanılmalarını önermemektedir.¹⁵ Bunun nedeni uzun süreli kullanımda kemik ve serebral dokuda toksisiteye yol açmasıdır. Bu durum alüminyuma ilişkili osteomalazi ve ensefalopati olarak bilinir.^{58,59} Hastalar için bireysel olarak güvenli alüminyum dozunun ne olduğu bilinmemektedir. Bu nedenlerle alüminyum bağlayıcıların yerini diğer fosfor bağlayıcılar almıştır. Fakat bazı ülkelerde hâlâ alüminyum içeren bağlayıcılar kullanılmaktadır. Yakın dönemde ülkemizde de alüminyum içeren bir fosfor bağlayıcı piyasaya girmiştir.

d) Diğer Kalsiyum İçermeyen Fosfat Bağlayıcı Tedaviler

Chitosen sakızı, demir, kolestilan, nikotinamid içeren ilaçların fosfat bağlamada etkinlikleri ile ilgili

çalışmalar mevcuttur.^{33,35} Fakat bu ilaçlara dair veriler kısıtlıdır.

Fosfat bağlayıcılarla ilgili genel bilgiler gösterilmiştir (Tablo 2). Fosfat bağlayıcıların en etkin olduğu zaman, yemeklerle beraber alındığındadır. Fosfat bağlayıcı ilaçlar ile ilgili GIS yan etkileri ve hap sayısının fazla olması önemlidir. KDIGO ve KDOQI kılavuzları, KBY hastalarında hiperfosfatemi olup olmadığının takip edilmesini ve kontrolünü önermektedirler.^{15,31} Fosfor düzeyinin ölçümünde bireysel değerler göz önüne alınmalıdır. Ayrıca verilecek tedavi yan etkileri nedeniyle yine bireysel olmalıdır.^{15,31}

FOSFAT BAĞLAYICI İLAÇLARA UYUM

Günümüzde kullanılan fosfat bağlayıcı tedavilere rağmen hemodiyaliz hastalarının %50'den fazlasında serum fosfor seviyeleri kontrol altında değildir.²⁷ Hemodiyaliz hastalarında geniş katımlı, uluslararası, prospektif ve gözlemsel bir çalışma olan DOPPS çalışmasında, hastaların %47-50'sinde serum fosfat seviyesi normalin üstünde bulunmuştur.²⁷ Başka bir çalışmada, bir yıldan uzun süre takip edilen hemodiyaliz hastalarının sadece %25-44'ünde serum fosfor seviyeleri normal aralıkta bildirilmiştir.⁶⁰ Evre 5 KBH hastalarına fazla sayıda oral ilaç reçetelenmesi gerekebildiği göz önüne alınırsa, bu hastalarda ilaç alımına uyumun iyi olması belki daha iyi anlaşılabilir.^{8,35,61} KBH'de fosfat bağlayıcı tedaviye kötü hasta uyumu sonucu fosfor kontrolü bozulur, renal osteodistrofi gelişebilir, mortalite ve sekonder hiperparatiroidizm gelişme

TABLO 2: Fosfat bağlayıcı ilaçların genel özellikleri.

Fosfat Bağlayıcı	Genel Kullanım Şekli	Avantajları	Dezavantajları	Yan Etkileri
Kalsiyum Karbonat	Dozu farklı olabilir (1 tablet 500 mg kalsiyum içerir)	Etkin, ucuz	Günlük hap sayısı fazla	Hiperkalsemi (%16); vasküler kalsifikasyon; GIS etkiler %20 (bulantı, kusma, ishal, kabızlık)
Kalsiyum asetat	4-6 tablet/gün (1 tablet 250 mg kalsiyum içerir)	Etkin, ucuz	Günlük hap sayısı fazla	Hiperkalsemi (%17); vasküler kalsifikasyon; GIS etkiler %20 (bulantı, kusma, ishal, kabızlık)
Sevelamer hidroklorid	3x3 tablet/gün (1 tablet 800 mg)	Etkin, lipid ve ürik asidi düşürücü, antiinflamatuvar, kardiyoprotektif etki	Pahalı, günlük hap sayısı fazla,	GIS etkiler (%30) (bulantı, şişkinlik, ishal, kabızlık); metabolik asidoz
Sevelamer karbonat	3x3 tablet/gün (1 tablet 800 mg)	Etkin, lipid düşürücü, kardiyoprotektif etki, toz formu var	Pahalı, günlük hap sayısı fazla,	GIS etkiler (%20) (bulantı, kusma, diyare, kabızlık)

GIS: Gastrointestinal sistem.

riski artar.⁶¹ Bunun tersi olarak tedaviye uyumun yüksek olması ise serum fosforu ve kardiyovasküler risk azalır.⁶¹

Fosfat bağlayıcılara uyumsuzluk oranı %22 ile %74 arasında değişmektedir (ortalama %51).^{62,63} Fosfat bağlayıcı tedaviye uyumsuzluk nedenleri olarak ilaçların sık aralıklarla alınması, alınan ilaç sayısının çok olması, ilacın yan etkiden dolayı tolere edilememesi, ilacın pahalı olması sayılabilir.^{33,35} Hemodiyaliz hastalarının oral aldığı ilaçların sayısı ile ilgili bir çalışmada, alınan ilaçların %49'unu fosfat bağlayıcıların oluşturduğu bildirilmiştir.^{64,65} Fosfat bağlayıcı olarak günlük alınan oral ilaç sayı ortalaması sevelamer ve kalsiyum bazlı ilaçlarla ortalama dokuz adet iken, lanthanum karbonat alanlarda altı adet bildirilmiştir.⁶⁵ Kullanılan ilaç sayısının artması tedaviye uyumsuzluk oranını arttırmaktadır.⁶⁵

Hemodiyaliz hastalarının fosfat bağlayıcı tedavilere kötü uyumu, serum fosfor seviyelerinde kontrol bozukluğu ile ilişkilidir.⁶⁶ Yüz altmış beş hemodiyaliz hastasını içeren, fosfat bağlayıcı ilaçlara uyumlarının soru sorularak değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %40'ında tüm ilaçlara uyumsuzluk ve %21'inde fosfat bağlayıcı tedavilere uyumsuzluk olduğu bildirilmiştir.⁶²

Toz şekil gibi alternatif formülasyonlar oral ilaç yükünü azaltabilir ve daha fazla bir uyum sağlayabilir.^{67,68} Ayrıca uyum için hasta eğitimi, hatırlatıcılar, telefonla takip, hastanın kendini takip etmesi, destek tedavileri düşünülebilir. Fosfat bağ-

layıcı hapların boyutunun ve alınması gereken hap sayısının azaltılması, yan etkilerinin azaltılması da faydalı olabilir. Özellikle alınacak oral ilaç sayısının azaltılması hastaların tedaviye uyumunu artırabilir.^{61,62,66}

SONUÇ

Sonuç olarak, SDBY hastalarında hiperfosfatemi, KBH-MKH'nin başlaması ve ilerlemesi, kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskinde artış ve ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir. Tüm bu nedenlerden dolayı hiperfosfateminin takip ve tedavisi önemlidir. Ulusal ve uluslararası hemodiyaliz tedavi kılavuzları, hemodiyaliz hastalarının serum fosfor seviyelerinin kontrol edilmesini önermektedir. Uygun hemodiyaliz tedavisi ve diyet kısıtlamalarına rağmen çoğu hastada hiperfosfateminin kontrolü için oral fosfat bağlayıcı ilaçların kullanılması gerekmektedir. Fakat yapılan birçok çalışmada hastaların fosfor seviyelerinin kılavuzlarda önerilen aralıklarda olmadığı ve hastaların fosfat bağlayıcı ilaçlara hap sayı fazlalığı, yan etkiler gibi nedenlerden dolayı uyumlarının kötü olduğu bildirilmektedir. Fosfat bağlayıcı ilaç tercihi hastanın klinik ve laboratuvar değerlendirmesine göre bireysel olarak yapılmalı ve hastanın takiplerinde tedaviye uyum, etkinlik ve yan etkiler yönünden dikkatli olunmalıdır. Fosfat bağlayıcı ilaçlara hasta uyumunu artırmak amacıyla hastaların bilgilendirilmesi, hap sayısının ve yan etkilerinin azaltılması, toz-sıvı gibi farklı ilaç formları ile ilgili çalışmalar faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

- Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.
- Brunner-Ziegler S, Fröschl B, Hiebinger C, Zsifkovits J. Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis. *Ann Nutr Metab* 2011;58(4):315-9.
- Süleymanlar G, Utaş C, Arınoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1862-71.
- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80(12):1258-70.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al.; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108(17):2154-69.
- Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79(12):1370-8.
- Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74(2):148-57.
- Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med* 2010;362(14):1312-24.

9. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 2012;92(1):131-55.
10. John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;58(1):127-34.
11. Wahl P, Wolf M. FGF23 in chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol* 2012;728:107-25.
12. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;305(23):2432-9.
13. Alfrey AC. The role of abnormal phosphorus metabolism in the progression of chronic kidney disease and metastatic calcification. *Kidney Int Suppl* 2004;90:S13-7.
14. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Schirmacher P, Müller A, Meyer HP, et al. Arterial calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(8):2488-96.
15. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69(11):1945-53.
16. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36(6):1115-21.
17. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):388-96.
18. Nikolov IG, Mozar A, Drüeke TB, Massy ZA. Impact of disturbances of calcium and phosphate metabolism on vascular calcification and clinical outcomes in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif* 2009;27(4):350-9.
19. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305(11):1119-27.
20. Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *Am J Kidney Dis* 2011;58(5):826-34.
21. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009;75(9):890-7.
22. 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(8):2208-18.
23. 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(6):1788-93.
24. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):519-30.
25. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6):584-92.
26. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(3):770-9.
27. Port FK, Pisoni RL, Bommer J, Locatelli F, Jadoul M, Eknoyan G, et al. Improving outcomes for dialysis patients in the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):246-55.
28. Lopes AA, Tong L, Thumma J, Li Y, Fuller DS, Morgenstern H, et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis* 2012;60(1):90-101.
29. Goodkin DA, Mapes DL, Held PJ. The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): how can we improve the care of hemodialysis patients? *Semin Dial* 2001;14(3):157-9.
30. Winkelmayer WC, Liu J, Kestenbaum B. Comparative effectiveness of calcium-containing phosphate binders in incident U.S. dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):175-83.
31. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
32. Gutiérrez OM, Wolf M. Dietary phosphorus restriction in advanced chronic kidney disease: merits, challenges, and emerging strategies. *Semin Dial* 2010;23(4):401-6.
33. Covic A, Rastogi A. Hyperphosphatemia in patients with ESRD: assessing the current evidence linking outcomes with treatment adherence. *BMC Nephrol* 2013;14:153. doi: 10.1186/1471-2369-14-153.
34. Drüeke TB, Massy ZA. Phosphate binders in CKD: bad news or good news? *J Am Soc Nephrol* 2012;23(8):1277-80.
35. Cupisti A, Gallieni M, Rizzo MA, Caria S, Meola M, Bolasco P. Phosphate control in dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013;6:193-205.
36. Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, Santa Ana CA, Schiller L, Fordtran JS. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 1989;36(4):690-5.
37. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986;315(3):157-61.
38. Morinière P, Djerad M, Boudailliez B, el Esper N, Boitte F, Westeel PF, et al. Control of predialytic hyperphosphatemia by oral calcium acetate and calcium carbonate. Comparable efficacy for half the dose of elemental calcium given as acetate without lower incidence of hypercalcemia. *Nephron* 1992;60(1):6-11.
39. Daugirdas JT, Finn WF, Emmett M, Chertow GM; Frequent Hemodialysis Network Trial Group. The phosphate binder equivalent dose. *Semin Dial* 2011;24(1):41-9.
40. Almirall J, Veciana L, Llibre J. Calcium acetate versus calcium carbonate for the control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1994;14(3):192-6.
41. Deuber HJ. Long-term efficacy and safety of an oral phosphate binder containing both calcium acetate and magnesium carbonate in hemodialysis patients. *Nieren-und Hochdruckkrankheiten* 2004;33(8):403-8.
42. Raggi P, Vukicevic S, Moyses RM, Wesseling K, Spiegel DM. Ten-year experience with sevelamer and calcium salts as phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(Suppl 1):S31-40.
43. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garrett B, Kant KS, Lynch D, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33(4):694-701.
44. Cozzolino M, Rizzo MA, Stucchi A, Cusi D, Gallieni M. Sevelamer for hyperphosphatemia in kidney failure: controversy and perspective. *Ther Adv Chronic Dis* 2012;3(2):59-68.
45. 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(5):820-5.
46. Pai AB, Shepler BM. Comparison of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate: risk of metabolic acidosis and clinical implications. *Pharmacotherapy* 2009;29(5):554-61.

47. 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(1):245-52.
48. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere MC, Gil C, Galvao J, Oliveira C, et al.; Sevelamer Study Group. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(2):405-12.
49. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(9):1130-7.
50. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71(5):438-41.
51. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, Lee H, Klarenbach S, Shrive F, et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(10):2856-66.
52. Albaaj F, Hutchison AJ. Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(2):319-28.
53. Persy VP, Behets GJ, Bervoets AR, De Broe ME, D'Haese PC. Lanthanum: a safe phosphate binder. *Semin Dial* 2006;19(3):195-9.
54. Finn WF, Joy MS, Hladik G; Lanthanum Study Group. Efficacy and safety of lanthanum carbonate for reduction of serum phosphorus in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004;62(3):193-201.
55. Mehrotra R, Martin KJ, Fishbane S, Sprague SM, Zeig S, Anger M; Fosrenol Overview Research Evaluation Study for Early Experience Study Group. Higher strength lanthanum carbonate provides serum phosphorus control with a low tablet burden and is preferred by patients and physicians: a multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1437-45.
56. Curran MP, Robinson DM. Lanthanum carbonate: a review of its use in lowering serum phosphate in patients with end-stage renal disease. *Drugs* 2009;69(16):2329-49.
57. Wilson R, Zhang P, Smyth M, Pratt R. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin* 2009;25(12):3021-8.
58. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelsohn DC, Chatterley T, Dorgan M, 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* 2013;382(9900):1268-77.
59. Alfrey AC. Aluminum toxicity in patients with chronic renal failure. *Ther Drug Monit* 1993;15(6):593-7.
60. Kim J, Pisoni RL, Danese M; Achievement of proposed NKF-K/DOQI™ bone metabolism and disease guidelines: results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003;14(25):269A-270A.
61. Denhaerynck K, Manhaeve D, Dobbels F, Garzoni D, Nolte C, De Geest S. Prevalence and consequences of nonadherence to hemodialysis regimens. *Am J Crit Care* 2007;16(3):222-35; quiz 236.
62. Arenas MD, Malek T, Gil MT, Moledous A, Alvarez-Ude F, Reig-Ferrer A. Challenge of phosphorus control in hemodialysis patients: a problem of adherence? *J Nephrol* 2010;23(5):525-34.
63. Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, Horne R. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol* 2008;9:2. doi: 10.1186/1471-2369-9-2.
64. Sprague SM. A comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binders: calcium, sevelamer, and lanthanum carbonate. *Curr Med Res Opin* 2007;23(12):3167-75.
65. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(6):1089-96.
66. Unruh ML, Evans IV, Fink NE, Powe NR, Meyer KB; Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. Skipped treatments, markers of nutritional nonadherence, and survival among incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46(6):1107-16.
67. Pierce D, Hossack S, Robinson A, Zhang P, Martin P. Assessment of pharmacodynamic equivalence and tolerability of lanthanum carbonate oral powder and tablet formulations: a single-center, randomized, open-label, 2-period crossover study in healthy subjects. *Clin Ther* 2012;34(6):1290-1300.e2.
68. Fishbane S, Delmez J, Suki WN, Hariachar SK, Heaton J, Chasan-Taber S, et al. A randomized, parallel, open-label study to compare once-daily sevelamer carbonate powder dosing with thrice-daily sevelamer hydrochloride tablet dosing in CKD patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010;55(2):307-15.