


## Eficácia do oxihidróxido sucroférico em pacientes em hemodiafiltração *on-line* na realidade da prática clínica: um estudo retrospectivo

Effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in patients on *on-line* hemodiafiltration in real-world clinical practice: a retrospective study

### Autores

Aníbal Ferreira<sup>1,3</sup> 

Bruno Pinto<sup>2</sup>

David Navarro<sup>3</sup>

João Aniceto<sup>4</sup>

Pedro L Neves<sup>5</sup>

Pedro Ponce<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Universidade Nova de Lisboa, Nova Medical School, Lisboa, Portugal.

<sup>2</sup> NephroCare Portugal, Fresenius Medical Care Portugal, Lisboa, Portugal.

<sup>3</sup> NephroCare Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal.

<sup>4</sup> NephroCare Évora, Évora, Portugal.

<sup>5</sup> Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Faro, Portugal

<sup>6</sup> NephroCare Lumiar, Lisboa, Portugal.

<sup>7</sup> NephroCare Portugal, Lisboa, Portugal.

Data de submissão: 27/06/2018.

Data de aprovação: 14/10/2018.

### Correspondência para:

Aníbal Ferreira.

E-mail: anibalferreira@netcabo.pt

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0142

### RESUMO

**Introdução:** A hiperfosfatemia é uma grave consequência da doença renal crônica associada a risco aumentado de doença cardiovascular. O controle dos níveis séricos de fósforo dos pacientes em diálise é um desafio que requer, na maioria dos casos, o uso de quelantes de fosfato (QF). Parte da dificuldade se deve à baixa adesão ao tratamento oriunda do grande número de medicamentos receitados para esse grupo de pacientes. **Objetivo:** Avaliar a real eficácia do oxihidróxido sucroférico (OHS) no controle dos níveis séricos de fósforo e determinar a carga de comprimidos associada. **Métodos:** Estudo multicêntrico, quantitativo, retrospectivo, antes e depois conduzido com pacientes em hemodiafiltração *on-line*. Pacientes remanejados para OHS como parte dos cuidados de rotina foram incluídos no estudo. Tratamento com QF, número de comprimidos, níveis séricos de fósforo, reposição férrica endovenosa e dosagens foram registrados mensalmente durante seis meses de tratamento com QF ou OHS. **Resultados:** Foram incluídos 42 pacientes no estudo. Após a mudança de QF para OHS, o número de comprimidos prescritos por dia caiu em 67%, de seis para duas unidades diárias ( $p < 0,001$ ). A frequência de ingestão de comprimidos caiu de três para duas vezes ao dia ( $p < 0,001$ ). Durante o tratamento com OHS, o percentual de pacientes com fósforo sérico  $\leq 5,5$  mg/dL aumentou de 33,3% no início para 45% após seis meses de tratamento. **Conclusão:** Durante os seis meses de seguimento com OHS, os níveis séricos de fósforo foram controlados com um terço dos comprimidos por dia em relação aos tratamentos com outros QF.

**Palavras-chave:** Oxihidróxido Sucroférico; Hiperfosfatemia; Fósforo; Insuficiência Renal Crônica; Hemodiafiltração.

### ABSTRACT

**Introduction:** Hyperphosphatemia is a serious consequence of chronic kidney disease and has been associated with an increased risk for cardiovascular disease. Controlling serum phosphorus levels in patients on dialysis is a challenge for the clinicians and implies, in most cases, the use of phosphate binders (PB). Part of the reason for this challenge is poor adherence to treatment because of the high pill burden in this patient group. **Objective:** To assess the real-world effectiveness of sucroferric oxyhydroxide (SO) in controlling serum phosphorus levels and determine the associated pill burden. **Methods:** A multicenter, quantitative, retrospective, before-after study was conducted with patients receiving online hemodiafiltration. Patients who switched to SO as a part of routine care were included in the study. PB treatment, number of pills, serum phosphorus levels, and intravenous iron medication and dosage were collected monthly during the six months of treatment with either PB or SO. **Results:** A total of 42 patients were included in the study. After switching from a PB to SO, the prescribed pills/day was reduced 67% from 6 pills/day to 2 pills/day ( $p < 0.001$ ) and the frequency of pill intake was lowered from 3 times/day to 2 times/day ( $p < 0.001$ ). During the treatment with SO, the proportion of patients with serum phosphorus  $\leq 5.5$  mg/dL increased from 33.3% at baseline to 45% after six months of treatment. **Conclusion:** During the six-month follow-up with SO, serum phosphorus levels were controlled with one third of the pills/day compared to other PB.

**Keywords:** Sucroferric Oxyhydroxide; Hyperphosphatemia; Phosphorus; Renal Insufficiency, Chronic; Hemodiafiltration.

## INTRODUÇÃO

A hiperfosfatemia é uma grave consequência da doença renal crônica (DRC) associada a risco aumentado de doença cardiovascular.<sup>1,2</sup> Segundo as diretrizes do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, os níveis séricos de fósforo devem estar o mais próximo possível da normalidade para possibilitar melhores resultados clínicos. Em muitos casos, restrições à ingestão de fosfato e diálise não bastam para remover o excesso de fósforo sérico e evitar a hiperfosfatemia. Assim, pacientes com DRC em diálise crônica frequentemente necessitam de tratamento com quelantes de fosfato (QF), tais como carbonato de sevelamer, acetato de cálcio, acetato de cálcio/carbonato de magnésio ou carbonato de lantânio, para atingir os níveis séricos de fósforo recomendados.<sup>3</sup> Além disso, tratamento com QF foi associado a queda na taxa de mortalidade por todas as causas.<sup>4-6</sup> Contudo, pacientes em diálise geralmente ingerem uma grande quantidade de comprimidos, aproximadamente metade dos quais em função do tratamento com QF.<sup>7</sup> Números mais elevados de comprimidos foram associados a menor adesão ao tratamento e pior controle do fósforo sérico.<sup>8</sup>

O oxihidróxido sucroférico (OHS) é um novo composto à base de ferro com elevada capacidade de quelação do fosfato.<sup>9</sup> A eficácia do OHS foi demonstrada em ensaios clínicos com pacientes com DRC.<sup>10-12</sup> Em estudos fase III, o OHS reduziu o nível sérico de fósforo em mesmo grau que outros QF – como o carbonato de sevelamer – com o benefício adicional de reduzir substancialmente o número de comprimidos receitados para os pacientes.<sup>10,11</sup> Ademais, a absorção de ferro no trato gastrointestinal foi descrita como mínima<sup>9</sup> e o OHS como um medicamento bem tolerado.<sup>9,10,13</sup>

O OHS foi recentemente lançado em Portugal e, até onde sabemos, este é o primeiro estudo a investigar seus efeitos benéficos na prática clínica. Portanto, o presente estudo avalia a real eficácia do OHS na redução dos níveis séricos de fósforo e do número de comprimidos consumidos por dia durante os primeiros seis meses de tratamento.

## MÉTODOS

O presente estudo retrospectivo antes e depois incluiu pacientes em hemodiafiltração online tratados em três unidades de diálise localizadas em três regiões de

Portugal (unidades da NephroCare em Évora, Faro e Vila Franca de Xira). Os dados colhidos dos prontuários dos pacientes foram anonimizados. Os pacientes incluídos tinham pelo menos 18 anos de idade, prescrição de um QF diferente de OHS durante pelo menos seis meses e que, devido à manutenção de níveis elevados e não controlados de fósforo sérico, foram remanejados para tratamento com OHS assim que o medicamento foi disponibilizado em Portugal. Todos os pacientes das três unidades de diálise que completaram seis meses de tratamento com OHS foram incluídos na presente avaliação. Os dados foram colhidos em novembro de 2016 e incluíram pacientes que receberam seu primeiro tratamento com OHS entre janeiro de 2015 e abril de 2016. O tamanho da amostra foi limitado pelo número de pacientes que satisfizeram os critérios de inclusão. A prescrição dos medicamentos em suas respectivas dosagens foi realizada por nefrologistas como parte dos cuidados de rotina. Os protocolos de tratamento foram definidos por um período inicial de seis meses de tratamento com QF (carbonato de sevelamer, acetato de cálcio ou acetato de cálcio/carbonato de magnésio), seguido por uma fase de washout de um mês, após a qual os pacientes receberam tratamento com OHS por um período adicional de seis meses. A linha basal que demarca o início do estudo foi definida como o primeiro mês de tratamento com QF ou OHS, respectivamente. Dados sobre características demográficas (idade e sexo), peso seco e tempo em diálise foram avaliados no início do primeiro mês de tratamento com QF. O índice de comorbidade de Charlson ajustado para idade foi calculado no início do primeiro mês de tratamento com QF. Tratamento prévio com QF, número de comprimidos e reposição férica endovenosa (EV) e dosagens foram registrados mensalmente durante os seis meses de tratamento com QF ou OHS. Níveis séricos de ferritina, hemoglobina, cálcio, fósforo e paratormônio intacto (PTHi) foram coletados no início e a cada mês até seis meses de tratamento com QF ou OHS. Os parâmetros clínicos foram medidos por meio de exames laboratoriais padronizados.

Todos os pacientes foram avaliados mensalmente por bioimpedância corporal para definir a composição corporal, hidratação e composição muscular por compartimento. Além disso, cada paciente foi submetido a uma avaliação mensal pelos nutricionistas das clínicas. Os níveis séricos de albumina foram determinados a cada três meses. Nenhuma variação

significativa foi observada nos hábitos alimentares, estado nutricional ou resultados de bioimpedância durante o período de 12 meses.

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências relativas e absolutas e comparadas pelos testes do qui-quadrado ou exato de Fisher. Variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão – ou mediana e intervalo – e comparadas pelos testes do qui-quadrado ou exato de Fisher. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade das variáveis contínuas. Para avaliar as diferenças entre QF e OHS para níveis séricos de hemoglobina, ferritina, cálcio, PTHi e fósforo, um Modelo Linear Misto (MLM) geral com tratamento como fator fixo e indivíduo e tempo como efeitos aleatórios foi ajustado aos dados. A máxima verossimilhança calculada pelo otimizador de Nelder-Mead foi utilizada para estimar os parâmetros. O teste de McNemar foi usado na comparação no início do estudo do percentual de indivíduos com fósforo  $\leq 5,5$  mg/dL. Todas as análises estatísticas foram realizadas no R Statistical Software versão 3.4.1.

O presente estudo foi revisto e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (NephroCare Portugal). O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque.

## RESULTADOS

Um total de 42 pacientes distribuídos em três centros foram incluídos no estudo. A idade média foi 53,2 anos e a mediana do tempo em diálise foi 76,5 meses. Os pacientes tiveram prescrição prévia de acetato

de cálcio/carbonato de magnésio (42,9%), carbonato de sevelamer (31,0%) ou acetato de cálcio (19,0%). Para três dos pacientes (7,1%), faltavam dados sobre o tipo de QF inicialmente prescrito. As características demográficas e basais dos pacientes são mostradas na Tabela 1.

Os parâmetros clínicos medidos no início do estudo e três e seis meses após tratamento com QF ou OHS estão resumidos na Tabela 2. Os pacientes com registro de QF tomavam uma mediana de seis comprimidos/dia. Depois da mudança para OHS, a carga de comprimidos foi reduzida em 67% para duas unidades/dia (Tabela 2). A frequência do consumo de comprimidos foi reduzida de três para duas vezes ao dia após a mudança para OHS (Tabela 2). A dose média de ferro EV diminuiu (de 2,9 para 2,4 mg/dL por mês) e uma redução no número de pacientes em reposição férrica (78,6% versus 59,5%) foi observada após a mudança para OHS; contudo, as mudanças não foram estatisticamente significativas (Tabela 2). Os níveis séricos de ferritina, hemoglobina, cálcio e PTHi foram medidos no início e três e seis meses após tratamento com QF ou OHS (Tabela 2). Contudo, a comparação entre QF e OHS em qualquer um dos pontos temporais não revelou diferença estatisticamente significativa entre nenhum dos parâmetros clínicos (Tabela 2). Os níveis séricos de fósforo também foram medidos no início e três e seis meses após o tratamento com QF ou OHS. Os níveis séricos de fósforo passaram de 5,8 mg/dL no início para 6,0 mg/dL após seis meses de tratamento com QF. Durante o seguimento com OHS, os níveis séricos de fósforo

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS INICIAIS DA COORTE DE PACIENTES

Características	Pacientes (N = 42)
Sexo, n (%)	
Homens	28 (66,7)
Idade média (DP), anos	53,2 (13,2)
≥ 50 anos, n (%)	26 (61,9)
Peso seco, média (DP), kg	70,4 (13,9)
≥ 70 kg, n (%)	22 (52,4)
Quelante de fosfato, n (%)	
Acetato de cálcio/carbonato de magnésio	18 (42,9)
Carbonato de sevelamer	13 (31,0)
Acetato de cálcio	8 (19,0)
Desconhecido/Não Informado	3 (7,1)
Tempo em diálise, mediana (mínimo-máximo), meses	76,5 (18,0 - 406,0)
Índice de Charlson ajustado para idade, mediana (mínimo-máximo)	4,0 (2,0 - 11,0)

**TABELA 2** COMPARAÇÃO DAS MUDANÇAS NA INGESTÃO DE COMPRIMIDOS E PARÂMETROS CLÍNICOS AO INÍCIO E TRÊS E SEIS MESES APÓS O TRATAMENTO.

Parâmetro	Quelantes de Fosfato		Oxihidróxido Sucroférico		p valor
	n (%)	Média (DP)	n (%)	Média (DP)	
<b>Carga de comprimidos</b>					
Prescrição comprimidos/dia	39 (92,9)	6 (2 - 15)*	42 (100)	2 (1 - 6)*	< 0,001
Frequência	39 (92,9)	3 (1 - 4)*	42 (100)	2 (1 - 3)*	< 0,001
<b>Ferritina, ng/mL</b>					
Início	16 (38,1)	359,5 (177,2)	17 (40,5)	426,0 (253,3)	0,567
3 MAT	24 (57,1)	511,4 (279,4)	14 (33,3)	421,2 (159,9)	0,205
6 MAT	23 (54,8)	479,7 (269,8)	12 (28,6)	491,8 (233,9)	0,384
<b>Ferro EV, g<sup>†</sup></b>					
6 MAT	33 (78,6)	2,9 (3,1)	25 (59,5)	2,4 (2,7)	0,342
<b>Hemoglobina, g/dL</b>					
Início	42 (100)	11,1 (1,3)	42 (100)	11,2 (1,6)	0,886
3 MAT	42 (100)	11,1 (1,2)	42 (100)	11,2 (1,6)	0,666
6 MAT	41 (97,6)	11,2 (1,5)	42 (100)	11,2 (1,6)	0,882
<b>Cálcio, ng/mL</b>					
Início	42 (100)	9,1 (0,8)	42 (100)	9,1 (0,8)	0,928
3 MAT	42 (100)	9,2 (0,7)	42 (100)	9,1 (0,7)	0,637
6 MAT	42 (100)	9,3 (0,7)	42 (100)	9,2 (0,7)	0,334
<b>PTHi, pg/mL</b>					
Início	13 (31,0)	416,1 (260,0)	11 (26,2)	587,1 (302,3)	0,157 <sup>#</sup>
3 MAT	12 (28,6)	753,7 (626,3)	13 (31,0)	542,6 (326,6)	0,312 <sup>#</sup>
6 MAT	16 (38,1)	839,1 (633,4)	10 (23,8)	719,4 (540,5)	0,663
<b>Fósforo, mg/dL</b>					
Início	42 (100)	5,8 (1,3)	42 (100)	6,0 (1,3)	0,290
3 MAT	42 (100)	5,6 (1,2)	42 (100)	5,9 (1,4)	0,250
6 MAT	42 (100)	6,1 (1,6)	42 (100)	5,7 (1,4)	0,126

PTHi – paratormônio intacto; EV – endovenoso; MAT – meses após tratamento ou período de seguimento, conforme o caso.

P valores em negrito representam os resultados do Modelo Linear Misto (MLM) para a análise geral; os demais p valores representam comparações pareadas entre os mesmos pontos temporais do estudo. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre Início, 3 MAT e 6 MAT.

\* Mediana (Mínimo – Máximo).

<sup>†</sup> Não havia dados disponíveis para esse parâmetro no início e 3 MAT.

<sup>#</sup> Não havia pares suficientes para comparação, que foi feita com teste de t não pareado.

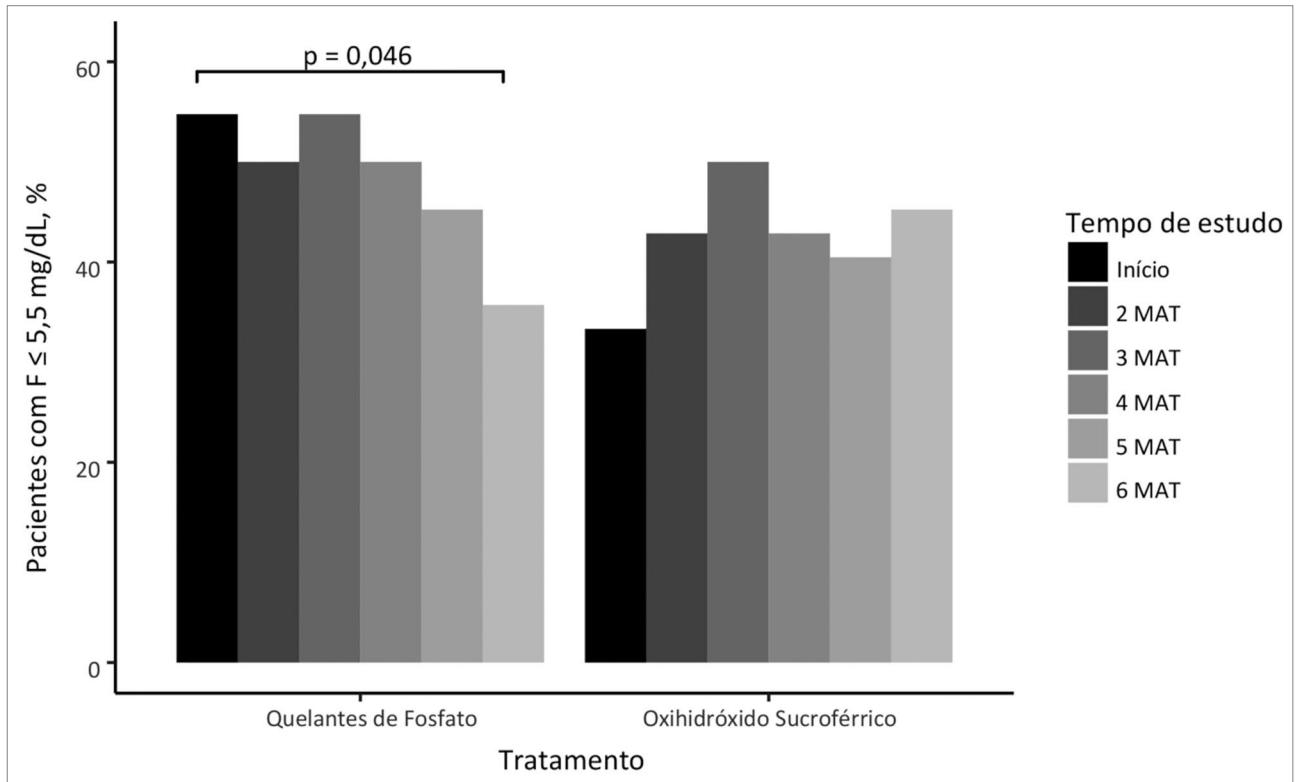
diminuíram de 6,0 mg/dL no início para 5,7 mg/dL após seis meses de tratamento (Tabela 2). No entanto, a diferença entre os dois tratamentos em qualquer um dos pontos temporais não foi estatisticamente significativa (Tabela 2).

O percentual de pacientes com concentração sérica de fósforo  $\leq 5,5$  mg/dL caiu durante o tratamento com QF (Figura 1). Do início até seis meses após o tratamento, o percentual de pacientes com níveis séricos de fósforo  $\leq 5,5$  mg/dL caiu de 54,8% para 35,7% ( $p = 0,046$ ) (Figura 1). Após a mudança para OHS, o percentual de pacientes com níveis séricos de fósforo  $\leq 5,5$  mg/dL aumentou de 33,3% no início

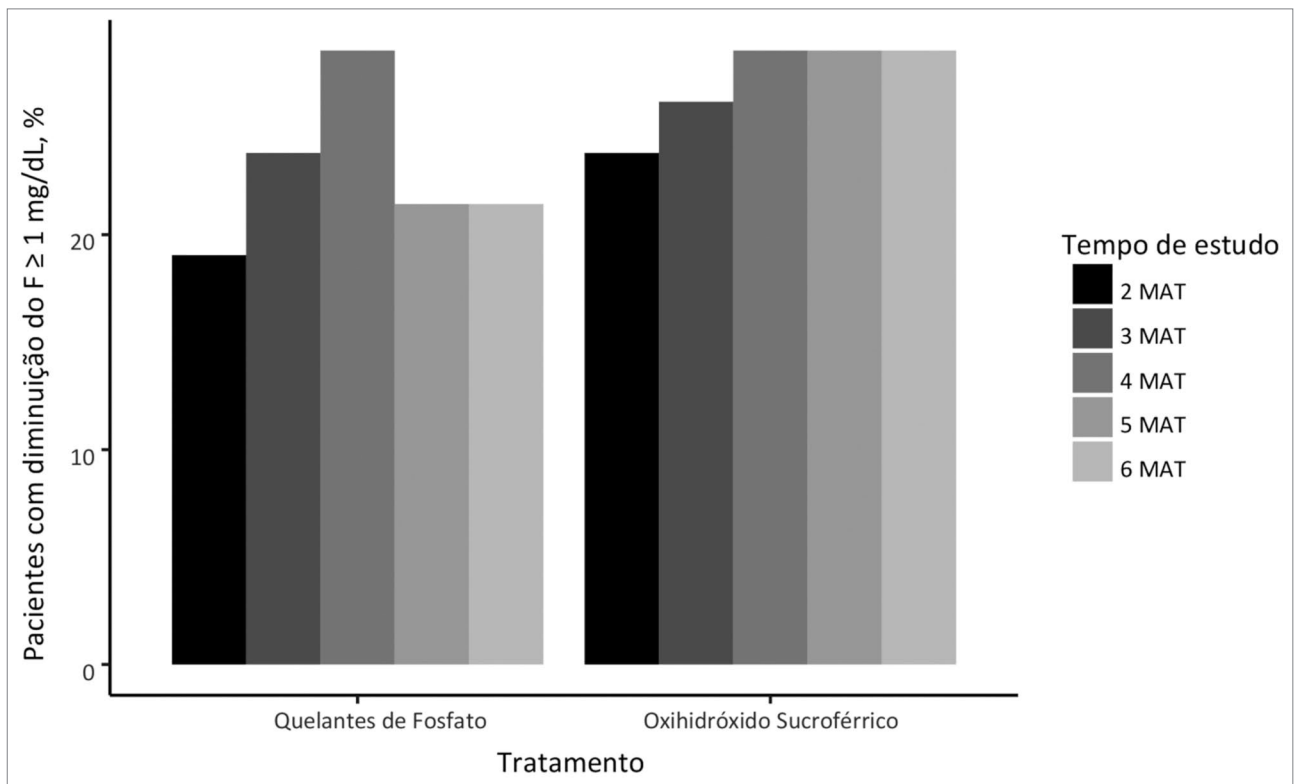
para 45,2% após seis meses de tratamento ( $p = 0,225$ ) (Figura 1), embora a mudança não tenha sido estatisticamente significativa.

Durante o tratamento com QF, o percentual de pacientes com queda  $\geq 1$  mg/dL dos níveis séricos de fósforo aumentou em comparação com os valores ao início do estudo, de 19,0% dois meses após o tratamento para 21,4% seis meses após o tratamento (Figura 2). O percentual de pacientes com queda  $\geq 1$  mg/dL dos níveis séricos de fósforo aumentou durante o tratamento com OHS de 23,8% dois meses após o tratamento para 28,6% seis meses após o tratamento (Figura 2).

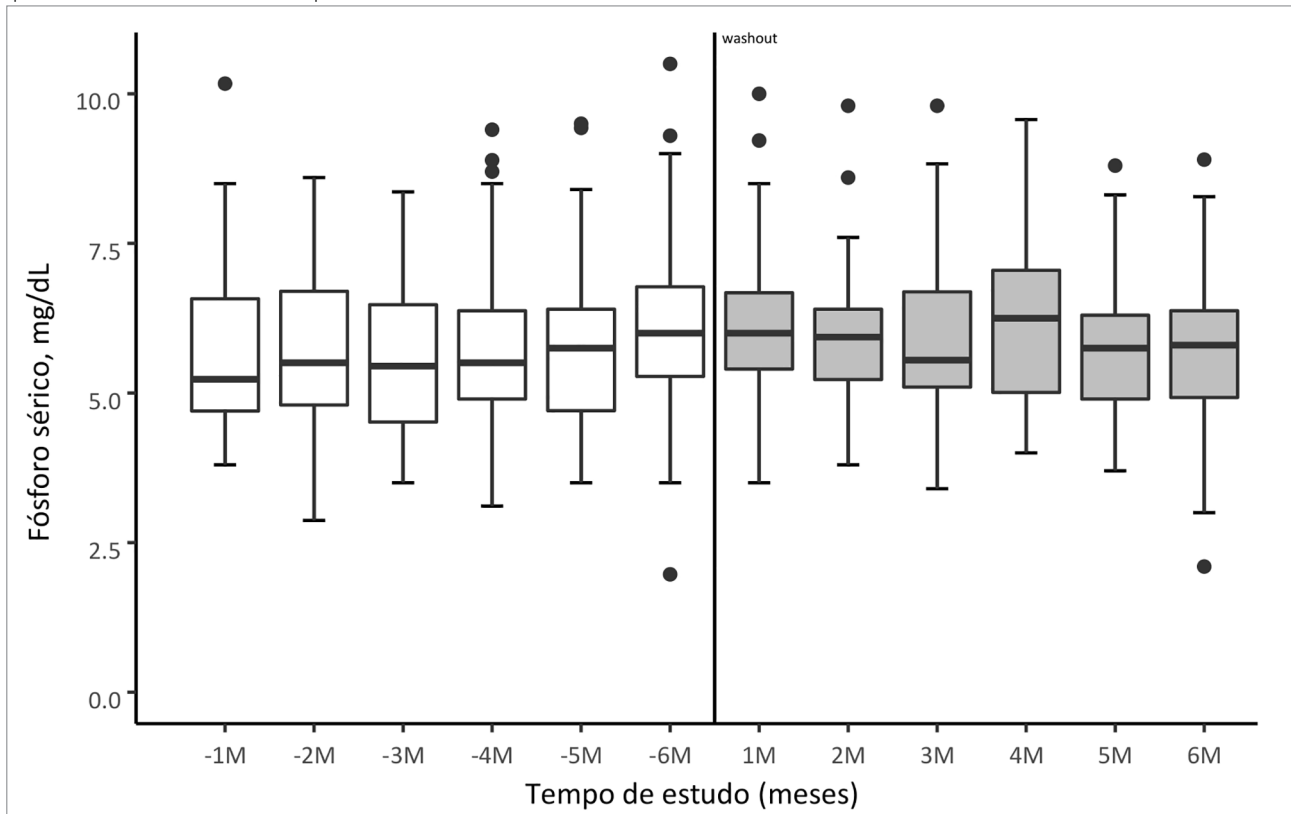
**Figura 1.** Percentual de pacientes com níveis de fósforo  $\leq 5,5$  mg/dL em cada ponto temporal do estudo, agrupados por tratamento. MAT: meses após tratamento; F: fósforo.



**Figura 2.** Percentual de pacientes com queda  $\geq 1$  mg/dL no fósforo em cada ponto temporal do estudo em relação ao início do estudo, agrupados por tratamento. MAT: meses após tratamento; F: fósforo.



**Figura 3.** Boxplots lado a lado da evolução do fósforo ao longo do tempo do início do período de seguimento de seis meses de tratamento com quelantes de fosfato até o final do período de seis meses de tratamento com oxihidróxido sucoférico.



A Figura 3 ilustra a alteração global das concentrações séricas de fósforo ao longo do período do estudo. O OHS controlou os níveis de fósforo na maioria dos pacientes ao longo do período do estudo, em mesmo grau que outros QF.

## DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do OHS no controle dos níveis séricos de fósforo de pacientes em hemodiafiltração *on-line* e determinar a carga de medicamentos associada. O estudo revelou que o OHS reduziu o número de comprimidos prescritos, ao passo que controlou eficientemente as concentrações séricas de fósforo dos pacientes em hemodiafiltração *on-line*.

Pacientes com DRC em diálise são frequentemente obrigados a tomar um grande número de comprimidos por dia. Um estudo anterior relata que esse grupo de pacientes pode consumir uma mediana de 19 comprimidos por dia, chegando em alguns casos a mais de 30 unidades diárias. Os QF contabilizam por até 49% da carga diária total de comprimidos.<sup>7</sup> No presente estudo, a mediana de pílulas prescritas/dia caiu em 67% após a mudança de QF para OHS. Os níveis

séricos de fósforo permaneceram simultaneamente sob controle. Esses resultados estão de acordo com o que foi descrito anteriormente em estudos de fase III. Floege *et al.* relataram que o OHS controla efetivamente os níveis séricos de fósforo de pacientes em diálise, levando a redução do número de comprimidos prescritos em comparação ao carbonato de sevelamer.<sup>10,11,14</sup> A alta carga de medicamentos associada à DRC representa um desafio para os pacientes e contribui para a não adesão ao tratamento.<sup>7,8</sup> A queda da adesão ao QF também foi associada a concentrações mais elevadas de fósforo sérico.<sup>8</sup>

Um dos pontos fortes deste estudo reside na inclusão de dados que ilustram a realidade de pacientes de difícil tratamento, numa época em que nenhuma outra opção de tratamento estava disponível. Seis meses após a troca para OHS, o percentual de pacientes com níveis séricos de fósforo  $\leq 5,5$  mg/dL aumentou 26% em relação ao valor inicial. Ao mesmo tempo, houve aumento no percentual de pacientes com queda  $\geq 1$  mg/dL da concentração sérica de fósforo. É possível que o menor número de comprimidos tenha levado a maior adesão ao tratamento e melhor controle do fósforo sérico. Em estudos anteriores, a adesão ao tratamento foi maior para o OHS em comparação com

outros QF, como o carbonato de sevelamer (82,6% versus 77,2%). Além disso, a não adesão ao tratamento parece ser mais comum em pacientes que receberam carbonato de sevelamer em comparação a OHS (21,3% versus 15,1%).<sup>11</sup> O presente estudo mostrou que o tratamento com OHS controla os níveis séricos de fósforo em mesmo grau que outros QF, mas com menor número de comprimidos. O efeito foi observado após apenas seis meses de tratamento com OHS, revelando o promissor potencial do medicamento em melhorar a adesão ao tratamento no longo prazo. Contudo, tal achado precisa ser confirmado em estudos com seguimento mais prolongado.

Foi observada uma queda na dose e no número de pacientes em terapia de reposição férrica endovenosa após a troca para OHS. Apesar do OHS ser um QF baseado em ferro, estudos anteriores mostraram captação mínima de ferro pelo trato gastrointestinal após a administração de OHS.<sup>9</sup> As alterações nos parâmetros ligados ao ferro podem ter sido devidas à absorção de ferro do OHS, mas tal suposição precisa ser confirmada.

O delineamento retrospectivo do presente estudo também é uma de suas limitações. Uma vez que os dados foram obtidos dos prontuários dos pacientes, não pudemos verificar a adesão ao tratamento. Além disso, nem todos os dados clínicos estavam disponíveis para alguns pacientes. Mais especificamente, dados clínicos sobre os níveis de ferritina e PTHi não foram encontrados para vários indivíduos. Ademais, o pequeno número de pacientes pode não ser representativo da população de indivíduos com DRC em hemodiafiltração *on-line*, o que dificulta a generalização dos resultados. No entanto, este estudo foi realizado num contexto real em que foi observado o sucesso do controle de fósforo após tratamento com OHS, assim como verificado nos resultados de estudos clínicos de fase II e III.<sup>10-12</sup>

## CONCLUSÕES

Em conclusão, o OHS controlou os níveis séricos de fósforo de pacientes em hemodiafiltração no mesmo grau que outros QF, com um terço da carga de comprimidos. Menores quantidades de comprimidos podem melhorar a adesão terapêutica e afetar a hiperfosfatemia sérica de maneira positiva, contribuindo assim para melhores resultados clínicos em pacientes com DRC em hemodiafiltração.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à OM Pharma, Alfragide, Portugal pelo apoio financeiro. Agradecemos à Scientific ToolBox Consulting pelos serviços de assistência estatística e redação médica em nome da OM Pharma, Alfragide, Portugal.

## REFERÊNCIAS

1. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data. *J Nephrol* 2016;29:329-40.
2. Tomey MI, Winston JA. Cardiovascular pathophysiology in chronic kidney disease: opportunities to transition from disease to health. *Ann Glob Health* 2014;80:69-76.
3. Group KDIGO-KC-MW. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1-59.
4. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, London G, Gorriz JL, Floege J, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013;84:998-1008.
5. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn 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;382:1268-77.
6. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D; INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:487-93.
7. 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;4:1089-96.
8. Wang S, Alfieri T, Ramakrishnan K, Braunhofer P, Newsome BA. Serum phosphorus levels and pill burden are inversely associated with adherence in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2092-9.
9. Geisser P, Philipp E. PA21: a novel phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2010;74:4-11.
10. Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann JF, Rastogi A, Spinowitz B, et al.; Sucroferric Oxyhydroxide Study Group. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1037-46.
11. Floege J, Covic AC, Ketteler M, Rastogi A, Chong EM, Gaillard S, et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014;86:638-47.
12. Wüthrich RP, Chonchol M, Covic A, Gaillard S, Chong E, Tumlin JA. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:280-9.
13. Chong E, Kalia V, Willsie S, Winkle P. Drug-drug interactions between sucroferric oxyhydroxide and losartan, furosemide, omeprazole, digoxin and warfarin in healthy subjects. *J Nephrol* 2014;27:659-66.
14. Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann J, Rastogi A, Spinowitz B, et al. One-year efficacy and safety of the iron-based phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1918-26.