



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



ARTICLE ORIGINAL

Comment atteindre et maintenir les recommandations K/DOQI™ sur le métabolisme phosphocalcique chez les patients dialysés : une stratégie efficace

How to reach and maintain the K/DOQI™ recommendations for bone and mineral metabolism in patients undergoing haemodialysis: an efficient strategy

Jacques Rottembourg*, Raji Diab, Hacène Boulechfar

Centre Suzanne-Levy, clinique du Mont-Louis, 8-10, rue de la Folie-Regnault, 75011 Paris, France

Reçu le 12 juin 2006 ; accepté le 2 novembre 2006

MOTS CLÉS

K/DOQI™ ;
Stratégie
thérapeutique ;
Hémodialyse ;
Sevelamer

Résumé

Introduction. — Les altérations du métabolisme phosphocalcique ont une conséquence sur la surmortalité des patients en hémodialyse. Les récentes recommandations de la NKF sur les K/DOQI™ semblent particulièrement difficiles à atteindre. Une nouvelle stratégie est progressivement mise en place pour les atteindre dans l'unité de dialyse sur une période de 36 mois de janvier 2002 à décembre 2004.

Méthodes. — Par rapport à la période antérieure la stratégie thérapeutique est modifiée en privilégiant les chélateurs du phosphore sans calcium ni aluminium, en augmentant la prise orale de dérivés de la vitamine D, et en ne donnant des sels de calcium qu'en complément d'apport. Soixante patients présents pendant toute la durée de l'étude ont été évalués trois fois par an sur les quatre paramètres des K/DOQI™, ainsi que sur l'hémoglobine, la réserve alcaline, le Kt/V, le cholestérol total et le HDL cholestérol.

Résultats. — Au début de l'étude 7 % des patients répondaient aux quatre critères du métabolisme phosphocalcique. Sous la nouvelle stratégie 13, puis 21 et 35 % des patients répondent aux critères. Les apports de calcium sont passés de 100 g par mois et par patient à 28 g par mois, et par patient de calcium-élément. Les apports d'alfacalcidol oral sont passés de 3,3 µg par mois et par patient à 18,3 µg par mois, et par patient. À la fin de l'étude 60 % des

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jacques.rottembourg@wanadoo.fr (J. Rottembourg).

KEYWORDS

Chronic kidney disease;
Secondary
hyperparathyroidism;
Metabolic bone disease;
K/DOQI guidelines;
Hyperphosphatemia

patients étaient sous sevelamer à la dose moyenne de 4800 mg/jour. Le taux d'hémoglobine est stable, la réserve alcaline s'abaisse en raison d'apports de carbonate de calcium moindres. Sous statines le rapport cholestérol total/HDL cholestérol s'abaisse à 3,3.

Conclusion. — Une modification de la stratégie thérapeutique permet à un plus grand nombre de patients de répondre aux recommandations des K/DOQITM avec l'espoir d'une moindre mortalité et morbidité cardiovasculaire.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Abstract

Introduction. — Recent publications have indicated that alterations in bone and mineral metabolism are known to participate to a high mortality rate in patients undergoing haemodialysis. A new therapeutic strategy is progressively undertaken in the dialysis unit over a 36 months period covering years 2002 to 2004.

Methods. — This new strategy includes the prescription of non-calcium, non-aluminium phosphate binder, sevelamer hydrochloride, an increase in vitamin D analogues prescription and a moderation in calcium carbonate administration. Sixty patients participated to the entire study and are evaluated three times a year on the four K/DOQITM parameters. Other indicators such as haemoglobin, bicarbonate, total cholesterol and HDL cholesterol levels were studied.

Results. — At the beginning of the study, 7% of the patients achieved the four K/DOQITM parameters. This proportion seemed identical to those observed in the major studies. But progressively with the new therapeutic strategy 13%, then 21%, and at the end of the study 35% reached the four criteria. Therapeutic calcium intakes decreased from 100 g per patient/month to 28 g per patient-month. Prescription of vitamin D analogues increased from 3,3 µg per patient-month to 18,3 µg per patient/month. At the end of the study 60% of the patients received sevelamer hydrochloride at the mean dosage of 4800 mg per day. Haemoglobin remains stable. Bicarbonate level decreased due to a minor prescription in calcium carbonate. Under statins the ratio total cholesterol/HDL cholesterol decreased to 3,3.

Conclusion. — A modification in the therapeutic strategy offer to patients undergoing haemodialysis, the possibility to achieve the K/DOQITM recommendations with the hope to obtain a beneficial effect on patient outcomes.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Les anomalies du métabolisme minéral et osseux sont fréquentes chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) et tout particulièrement chez les patients hémodialysés (HD). De nombreuses données montrent que ces anomalies sont associées à une mortalité et une morbidité élevées. Un premier lien est établi par Lowrie et Lew en 1990 [1]. Dix ans plus tard Block et al. soulignent dans leur étude les liens indépendants entre l'hyperphosphorémie [2], l'élévation du produit phosphocalcique (Ca×P) [3] et toutes causes de mortalité. Une élévation de la parathormone (PTH) induit également des effets néfastes sur le fonctionnement des organes. [4,5].

C'est à partir de ce type d'observation que Block et Port recommandent dès 2000 un contrôle plus précis chez les patients dialysés de la calcémie, de la phosphorémie, du produit phosphocalcique et du taux de parathormone [4]. C'est à cette époque aussi que les calcifications tissulaires deviennent un important champ d'investigations et de traitement [6-12]. Enfin, plus récemment la National Kidney Foundation a émis des recommandations cliniques, biologiques et une stratégie thérapeutique concernant le métabolisme phosphocalcique, les Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative ou K/DOQITM [13].

Cet ensemble de données, d'avertissements, d'évidence et d'opinions a amené les néphrologues en charge de patients hémodialysés à modifier la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'ostéodystrophie rénale. Les données

récentes de deux grandes études (USRDS et DOPPS) semblent montrer que l'obtention des quatre paramètres établis par les K/DOQITM semble particulièrement difficile : 6 à 8 % des patients dialysés les atteignent et moins de 20 % d'entre eux les maintiennent plus de six mois [14-16].

Progressivement, dans notre unité de dialyse une nouvelle stratégie thérapeutique a été mise en place de façon prospective et c'est sur une période de 36 mois de janvier 2002 à décembre 2004 que celle-ci sera étudiée.

Stratégie, patients et méthodes**Stratégie thérapeutique**

Depuis plus de deux décennies, la stratégie thérapeutique de prévention de l'ostéodystrophie rénale repose sur des données diététiques, thérapeutiques et de bain de dialyse. Les données diététiques sont une restriction de l'apport alimentaire en phosphore entre 800 et 1000 mg/j ajustée au besoin en protéines [17]. Des tables, guides diététiques, recettes sont à disposition des patients, régulièrement renouvelés, agrémentés de tableaux, dessins disponibles pour chaque communauté vivant en France.

Des chélateurs du phosphore sont largement prescrits : tout d'abord des chélateurs à base de carbonate de calcium avec pas moins de 14 spécialités apportant de 200 mg à 1,56 g de calcium-élément par prise. Des doses de

Tableau 1 Stratégie thérapeutique utilisée dans le centre pour les années 2002 à 2004

2002	2003-2004
Carbonate de calcium comme chélateur du phosphore et apport de calcium	Chélateur du phosphore sans calcium ni aluminium à bonnes doses (Sevelamer)
Chélateur du phosphore à base d'aluminium pendant de courtes périodes	Augmentation des doses orales de dérivés de la vitamine D pour limiter l'élévation de la parathormone
Petites doses orales de dérivés de la vitamine D (en redoutant les hypercalcémies)	Petites doses de carbonate de calcium comme complément à l'apport calcique (dose journalière de 1500 à 2000 mg/jour)

3,6 g/jour, voire plus, de calcium-élément ont été recommandés par certains dans les années 1980 [18,19]. L'acétate de calcium qui permettrait une meilleure chélation du phosphore n'a jamais été disponible en France [20].

Les chélateurs à base d'aluminium ont de tout temps été utilisés [21-23]. Leur toxicité potentielle est connue depuis le début des années 1970 [24] mais leur utilisation reste encore à ce jour présente dans de nombreux centres de dialyse. Enfin, l'introduction de petites doses de vitamine D et de ses dérivés s'est faite progressivement [25,26], limitée par les épisodes d'hypercalcémies qu'entraînaient les apports importants de carbonate de calcium.

Cette stratégie s'est largement modifiée au cours des dernières années depuis la mise sur le marché début 2003 d'un chélateur du phosphore sans calcium et sans aluminium le sevelamer [27] (Tableau 1). Des comprimés de 403 mg, puis de 800 mg ont été disponibles progressivement au cours de l'année 2003. Le traitement médicamenteux préventif s'est trouvé modifié avec en premier l'utilisation de ce chélateur du phosphore à doses efficaces de 3200 mg à 7200 mg/jour, suivi par l'utilisation progressivement croissante de dérivés de la vitamine D toujours par voie orale (alfacalcidol), afin de limiter l'élévation de la parathormone et de corriger les déficits en vitamine D, et enfin de petites doses de carbonate de calcium sont venues compléter cette stratégie thérapeutique, surtout comme complément à l'apport calcique diététique. Les K/DOQITM recommandent de ne pas dépasser un apport calcique journalier total de 2000 mg/jour [13].

Le bain de dialyse qui était avant 2002 à 1,75 mmol/l a été abaissé en janvier 2002 à 1,50 mmol/l et reste à ce niveau tout au long de l'étude. Il est plus élevé que celui recommandé par les K/DOQITM [13].

Enfin, en 2005, pour quelques patients l'apport de calcimimétiques [28,29] a permis d'améliorer cette stratégie qui vise à ce que le maximum des patients entre dans les critères des K/DOQITM. L'étude est donc prolongée pour les six premiers mois de 2005.

Patients

L'ensemble des patients du centre et ceux arrivés au cours des premiers mois de l'année 2002 font partie de l'étude. Ils sont au nombre de 105 patients. Au cours des 30 premiers mois de l'étude, 30 patients ont pu bénéficier d'une transplantation rénale, neuf sont décédés, six ont quitté le centre. Ces 45 patients sont exclus de l'étude pour ne pas avoir un suivi suffisamment prolongé.

L'étude porte les mêmes 60 patients suivis pendant 36 mois. Les caractéristiques de cette population à l'entrée de l'étude sont rapportées sur le Tableau 2. La grande

Tableau 2 Caractéristiques de la population

Patients H/F	60
	44/16
Âge moyen au début de l'étude (ans)	60 ± 15
Poids moyen pré-dialyse (kg)	60,5 ± 10,8
Maladie rénale originelle	
Diabète	8
Néphroangiosclérose	10
Glomérulopathie	25
Autres	17
Durée moyenne en dialyse au début de l'étude (mois)	36 mois
Écarts	0-230 mois
Ethnie d'origine	
Blanche	25
Noire	17
Maghrébine	12
Asiatique	6
Possibilité de lire ou d'écrire	
Les deux	33
Aucun des deux	17
L'un des deux	10

variété de pays d'origine et d'ethnies tient à la région parisienne : 28 pays différents sont représentés : 25 patients viennent de huit pays d'Europe, 29 patients de 16 pays d'Afrique et six patients de quatre pays d'Asie. Les facteurs de comorbidité sont cardiaques pour 31 patients (cardiopathie ischémique pour 18 et insuffisance cardiaque pour 13), 20 patients sont atteints d'une hépatite B, C ou delta chronique, huit de tumeurs malignes dont certaines en cours de traitement et 18 autres patients présentent des facteurs de comorbidité. Deux patientes ont été opérées bien avant le début de l'étude d'une parathyroïdectomie subtotale. Les modalités et durées de dialyse sont notées.

Étude proposée

Valeurs biologiques cibles proposées par les K/DOQITM

Ces valeurs sont au nombre de quatre : phosphorémie, calcémie corrigée du taux d'albumine, produit phosphocalcique et taux de parathormone. Les prélèvements doivent être effectués avant dialyse en milieu de semaine. Nous nous sommes pliés à cette obligation au cours de l'année 2002. La phosphorémie doit se situer entre 1,13 et 1,78 mmol/l. La calcémie corrigée en fonction du taux d'albumine sérique doit se situer entre 2,10 et 2,37 mmol/l (calcémie corrigée = calcémie totale mesurée + [40-albumi-

némie $\times 0,025$) [30]. Le produit phosphocalcique doit être inférieur à $4,44 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ et le taux de parathormone doit se situer entre 150 et 300 pg/ml [13].

Modalités de l'étude

Au cours des 36 mois de l'étude, tous les 15 jours sont contrôlés, en milieu de semaine et avant dialyse l'urée sanguine, la créatinine, le taux d'hémoglobine, la calcémie corrigée sur le taux d'albumine, la phosphorémie, le produit phosphocalcique et la réserve alcaline. Une fois par trimestre, le taux de parathormone intact (iPTH) est mesuré dans le même laboratoire tout au long de l'étude (électrochimie luminescence Elecsys-Roche), l'urée après dialyse, permet le calcul du Kt/V [31]. Le profil lipidique est analysé tous les six mois. Ces résultats sont analysés et explicités aux patients au cours d'entretiens ; les patients disposent dans leur cahier des normes souhaitées. Les épisodes d'hypercalcémie ($>2,7 \text{ mmol/l}$) sont notés. Les principaux médicaments sont relevés régulièrement : apport en carbonate de calcium, estimé en calcium-élément en gramme par jour, apport de chélateur du phosphore comportant de l'aluminium estimé en unités par jour, apport de sevelamer en milligramme par jour, apport de dérivés de la vitamine D (alfacalcidol) en microgramme par semaine. Une extension de l'étude est faite pour les six premiers mois de 2005, portant ainsi la durée totale à 42 mois, avec l'apport de Cinacalcet® en milligramme par jour. Sont répertoriés également les durées d'hospitalisation et leur cause, ainsi que les périodes de vacances en semaine prises par les patients.

Mesures statistiques

Les tests statistiques utilisés pour la comparaison des moyennes, des variables prises en compte ont été adaptées au type de valeurs, à la taille des échantillons et à leur distribution (test de l'écart réduit, test de Student). Les résultats sont dits significatifs lorsque le p est inférieur à 0,05.

Résultats

Au cours des 30 premiers mois de l'étude, les 60 mêmes patients étaient présents. Les variations du nombre de patients sur les tableaux tiennent à l'absence momentanée d'un ou plusieurs patients (vacances, hospitalisation). Cinq patients ont quitté l'étude au cours des six derniers mois : quatre décès (trois insuffisances cardiovasculaires et une insuffisance respiratoire) et une greffe rénale. Les durées d'hospitalisation répertoriées ont été de 426, 383, et 330 jours pour les années 2002, 2003 et 2004 respectivement. Dix-neuf, 23, et 17 patients ont été hospitalisés avec des durées d'hospitalisation baissant respectivement de 8 à 5,5 jours par patient à risque. Les causes d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire ont baissé de moitié pendant la période (quatorze en 2002-sept en 2004). Chaque année, 20 à 30 % des patients sont partis en vacances pour des durées d'une à dix semaines. Le traitement n'a pas été modifié pendant ces périodes.

La durée hebdomadaire de dialyse est passée de $11\text{h}30 \pm 30$ minutes en 2002 à $11\text{h}40 \pm 20$ minutes en 2004. La surface des dialyseurs utilisés est de $1,9$ à $2,1 \text{ m}^2$. Les membranes sont du diacétate de cellulose pour 20 patients, du triacétate de cellulose pour dix patients, du polyether-sulfone pour 18 patients, du polyamide pour huit patients et de la polyacrylonitrile AN 69 pour quatre patients. Les débits sanguins moyens ont légèrement progressé de 270 ± 25 à $285 \pm 30 \text{ ml/min}$.

Les résultats globaux sont représentés sur le [Tableau 3](#). Trois trimestres de chaque année sont répertoriés en fonction de la présence maximale du nombre de patients du fait de leurs déplacements et hospitalisations. Les résultats sont exprimés en pourcentage du nombre de patients présentant des valeurs dans les valeurs cibles recommandées dans les K/DOQI™. En 2002, 7 à 9 % remplissent les quatre critères. Ce chiffre s'élève entre 13 puis 21 % en 2003 et s'établit, entre 31 et 35 % en 2004 ([Fig. 1](#)). Au cours de l'année 2004,

Tableau 3 Évolution de la conformité des indicateurs et des traitements

	Mars 2002	Septembre 2002	Décembre 2002	Mars 2003	Juin 2003	Décembre 2003	Mars 2004	Juin 2004	Décembre 2004
Nombre de patients	59	60	60	60	56	56	60	54	55
Phosphorémie (%)	53	65	67	68	68	79	72	76	71
Calcémie corrigée (%)	36	32	21	37	36	48	60	59	58
PTH (%)	33	38	44	38	48	63	58	57	62
Ca \times P (%)	69	73	75	68	73	79	72	78	75
Tous (%)	7	9	9	13	16	21	35	31	35
Pourcentage de patients prenant le calcium (Ca) [%]	95	100	100	100	100	95	92	91	80
Posologie mensuelle G/mois	100	100	94	90	77	64	52	44	28,5
Sevelamer pourcentage de patient (%)	0	0	0	403 mg (8,3)	403 mg (20)	800 mg (39)	50	61	60
Sevelamer nombre de patient	0	0	0	5	11	22	30	33	34
Aluminium pourcentage de patient (%)	37	40	42	41	39	19	10	7	1,8
Vitamine D									
Pourcentage de patients (%)	28	37	49	63	68	84	90	92,6	89
Nombre de patients	17	22	30	38	38	47	54	50	50
Posologie mensuelle : $\mu\text{g}/\text{mois}$	3,3	4,6	6,5	8,6	10	14	16,5	17,6	18,3

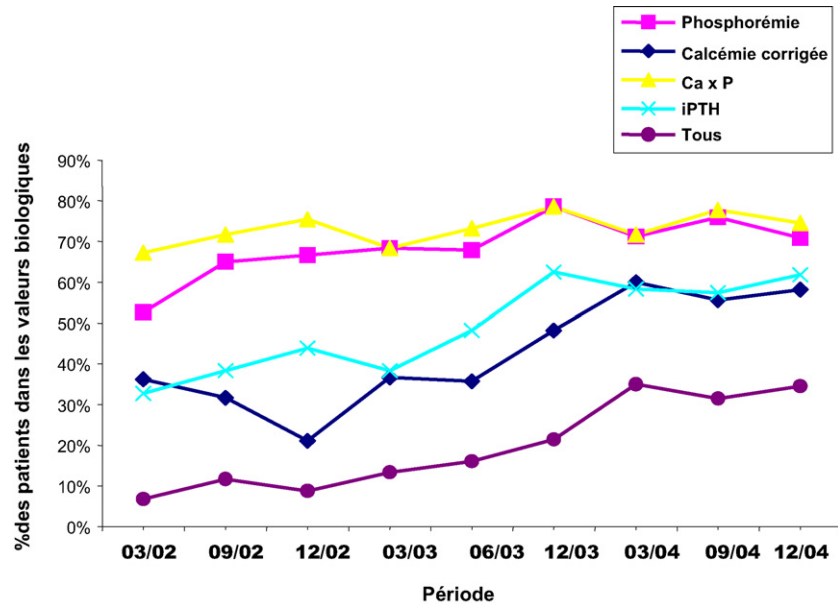


Figure 1 Conformité des indicateurs selon les recommandations des K/DOQI.

56% des patients remplissant les critères au mois de mars 2004 les remplissent encore au mois de décembre 2004.

Les valeurs de phosphorémie, calcémie corrigée, produit phosphocalcique et parathormone sont représentées sur la Fig. 2. En ce qui concerne la phosphorémie, des progrès sont réalisés à la fois sur les hypophosphorémies traduisant probablement une dénutrition et les hyperphosphorémies

dont la proportion passe de 35 à 25 %. Le recueil de la calcémie corrigée permet de découvrir une tendance globale à l'hypercalcémie. Les épisodes d'hypercalcémie vrais, supérieurs à 2,7 mmol/l sont passés de 82 épisodes chez 26 malades en 2002 à 61 épisodes chez 24 malades en 2003 et 41 épisodes chez 20 malades en 2004, soit une réduction proche de 50 %. La proportion de patients ayant une para-

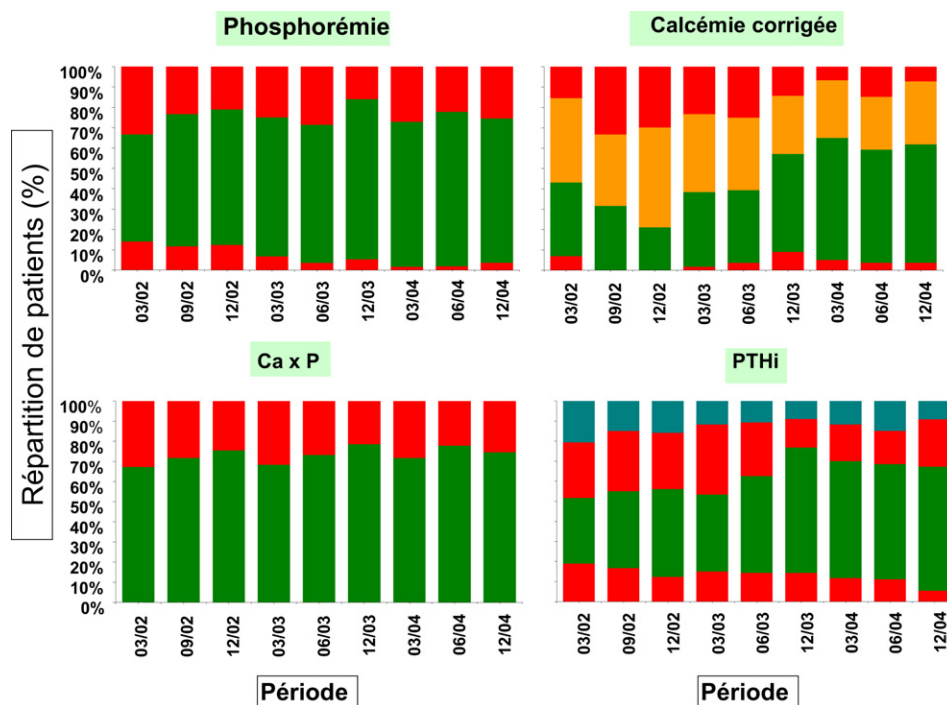


Figure 2 Variation au cours de l'étude de principales valeurs du bilan phosphocalcique. Phosphorémie [■ > 1,78 mmol/l (55 mg/l), ■ 1,13-1,78 mmol/l (35-55 mg/l), ■ < 1,13 mmol/l (35 mg/l)]. Calcémie corrigée [■ > 2,54 mmol/l (102 mg/l), ■ 2,38-2,54 mmol/l (96-102 mg/l), ■ 2,1-2,37 mmol/l (84-95 mg/l) ■ < 2,1 mmol/l (84 mg/l)]. Produit phosphocalcique [■ > 4,44 mmol²/l² (5500 mg²/l²), ■ < 4,44 mmol²/l² (5500 mg²/l²)]. Parathormone : [■ > 800 pg/ml, ■ 301-800 pg/ml, ■ 150-300 pg/ml ■ < 150 pg/ml)].

Tableau 4 Évolution des paramètres biologiques au cours de l'étude

Valeur	2002	2003	2004	p 2002 vs 2004
Hémoglobine (g/dl)	11,2 ± 1,3	10,9 ± 1,3	11,4 ± 1,4	NS
Albumine sérique (g/l)	37 ± 3,2	36,9 ± 3,4	38,5 ± 2,9	NS
Kt/V	1,45 ± 0,16	1,45 ± 0,16	1,47 ± 0,18	NS
Taux de bicarbonate (mmol/l)	23,8 ± 3,2	23,2 ± 3,8	22,6 ± 3,8	0,0001
HDL-cholestérol (mmol/l)	1,16 ± 0,26	1,21 ± 0,28	1,26 ± 0,31	0,05
Rapport cholestérol/HDL-cholestérol	4,3 ± 1,4	3,8 ± 1,2	3,3 ± 1,1	0,001

thormone conforme aux recommandations est passée de 33 à 60 % sur la durée de l'étude avec une réduction de la médiane annuelle de 280 à 250 puis 230 pg/ml.

La stratégie thérapeutique est celle programmée (Tableau 3) : on note progressivement une diminution des apports de calcium-élément dont la posologie mensuelle passe de 100 à 28,5 g /patient par mois. Au début 95 % des patients ont un apport de carbonate de calcium en moyenne de 3,24 g/j de calcium-élément. En milieu d'étude, tout autant de patients ont un apport de carbonate de calcium mais la dose moyenne journalière est abaissée à 2,58 g de calcium-élément par jour. À la fin de la période d'étude 80 % des patients prennent du carbonate de calcium à une posologie très abaissée de 1,19 g/jour de calcium-élément.

Les chélateurs de phosphore à base d'aluminium, encore largement prescrits à près de 40 % des patients, en 2002, voient leur prescription drastiquement réduite à un seul patient à la fin de l'étude.

La prescription de sevelamer, 403 puis 800 mg, débute au milieu de l'étude, début 2003. À la fin de l'étude, 60 % des patients ont une posologie moyenne de 4800 mg/jour. Deux patients ont présenté des effets secondaires obligeant l'interruption de la prescription.

Les apports de dérivés de la vitamine D (alfacalcidol oral) sont très limités au début : moins d'un tiers des patients avec une prescription de moins de 3 µg par semaine. En milieu d'étude près de 80 % des patients ont un apport de 3,7 µg par semaine de dérivés de la vitamine D, et en fin d'étude 90 % des patients ont un apport de 5 µg par semaine de dérivés de la vitamine D.

Les autres données recueillies de façon régulière sont sur le Tableau 4. Le taux d'hémoglobine a varié mais répond à des modifications de type d'EPO, et de voie d'administration : en 2002 époétine alfa par voie sous-cutanée (s.c.), en 2003 époétine alfa par voie intraveineuse (i.v.), et en 2004 darbépoétine par voie sous-cutanée à une injection par semaine. Le taux d'albumine s'est amélioré en 2004 de façon non significative. Le Kt/V est stable et se situe dans les valeurs hautes : 95 % des patients ont eu toujours des valeurs supérieures à 1,20. En revanche, la réserve alcaline moyenne s'abaisse de 23,8 ± 3,2 mmol/l en 2002 à 22,6 ± 3,8 mmol/l en 2004. Dès 2002 une politique de correction des anomalies lipidiques est mise en place : 11 puis 23 puis 37 patients sont soumis à une prescription de statines. Le HDL cholestérol s'élève de 1,17 ± 0,26 à 1,23 ± 0,31 mmol/l ($p < 0,05$) et le rapport cholestérol/HDL cholestérol passe de façon significative de 4,3 ± 1,4 à 3,3 ± 1,1 ($p < 0,001$).

Enfin, nous avons poursuivi l'étude au cours des six premiers mois de 2005 : 49 patients du groupe initial sont encore dialysés. Soixante-cinq pour cent, 71, 57 et 73 % répondent respectivement fin juin 2005 aux critères de phosphorémie, calcémie corrigée, produit phosphocalcique et iPTH. Cinquante-cinq pour cent des patients répondent aux quatre critères. Au plan thérapeutique, la même stratégie est poursuivie : le principal chélateur du phosphore est le sevelamer à la dose moyenne de 4800 mg par jour pour 70 % des patients. Les dérivés de la vitamine D sont prescrits à 80 % des patients à la dose moyenne de 3,44 µg/semaine. La moitié seulement des patients reçoivent un complément calcique à la dose de 1,5 g de calcium-élément par jour. La seule nouveauté est la prescription depuis janvier 2005 à six patients de calcimimétiques (Cinacalcet®) à la dose moyenne journalière de 50 mg.

Un autre point est représenté par les 96 patients présents en juin 2005 dans le centre. Une conformité par rapport aux recommandations des K/DOQI™ est obtenue pour le phosphore dans 63 % des patients, pour le calcium dans 73 %, pour le produit phosphocalcique dans 75 %, pour la PTH dans 50 % des patients et pour les quatre paramètres dans 49 % des cas. Ces résultats se maintiennent en décembre 2005 avec 47 % des patients répondant aux quatre critères des K/DOQI™.

Discussion

Cette étude prolongée sur trois ans chez 60 patients est la première étude qui permet de constater qu'une nouvelle stratégie thérapeutique permet à un grand nombre de patients dialysés d'atteindre et de maintenir les critères biologiques recommandés par la National Kidney Foundation [13]. Les critères biologiques dans les quelques études publiées sont remplis par 6 à 8 % des patients dialysés et ne se maintiennent que chez 20 % d'entre eux [16,32]. Dans notre centre, la pleine réalisation de cette stratégie thérapeutique permet à 30 à 35 % de nos patients de remplir les critères des K/DOQI™ et à plus de la moitié de les maintenir pendant une année au moins.

L'étude DOPPS [16] retrouve 8 % des patients qui remplissent simultanément les quatre critères recommandés dans les K/DOQI™. Des études monocentre retrouvent 7 % [33], 9,5 % [34] et tous soulignent la difficulté d'un tel aboutissement.

La stratégie thérapeutique utilisée repose à la fois sur la diététique, la thérapeutique, et la qualité de la dialyse. Peu de données sont disponibles sur les conseils diététiques à apporter aux patients [17]. Dans l'unité un gros effort a

été fait en fonction des ethnies présentes, des habitudes alimentaires de chaque communauté pour connaître leur prise journalière de phosphore, de diriger leur diététique au besoin avec des schémas, figures, accessibles à leur niveau de compréhension. Ce gros travail est semble-t-il très bien perçu par les patients, sensibles au niveau de l'apport protidique, comme en témoigne l'amélioration du taux d'albumine observé au cours de l'étude (Tableau 4).

Quelles sont les raisons d'une telle différence de résultats ? Tout d'abord il peut s'agir d'un problème de durée de la stratégie utilisée. De nombreuses études sont basées sur des données ponctuelles ou des durées assez courtes : 46 semaines pour l'étude de Chertow [35,36] 52 semaines pour l'étude « Treat to Goal » [37], 26 semaines pour de Al-Aly [33]. L'étude CARE [38-40] est basée sur huit semaines de traitement. Ici, nous avons une stratégie sur 156 semaines qui se prolonge encore.

La stratégie médicamenteuse, telle qu'elle est représentée sur le Tableau 1 est pleinement efficace. En 2002, période où l'on ne dispose pas encore de sevelamer, où l'apport de carbonate de calcium est très important (plus de 3 g de calcium-élément par jour), seuls 7 à 9 % des patients remplissent les quatre critères. Progressivement, avec la montée en puissance de la prescription du chélateur de phosphore sans calcium ni aluminium, le sevelamer, l'augmentation des doses de dérivés de la vitamine D (alfacalcidol), l'arrêt des chélateurs à base d'aluminium et la prescription comme complément diététique de petites doses de carbonate de calcium, permettent à plus d'un tiers des patients de remplir les quatre critères et à plus de la moitié d'entre eux de se maintenir au long cours.

Le contrôle de la phosphorémie est principalement assuré par la diététique et l'apport de chélateurs du phosphore. La phosphorémie est basse chez 15 % des patients et trop élevée chez 35 %. Les efforts diététiques pour une meilleure alimentation contrôlée et la prise de chélateurs nous permettent de réduire ces deux écueils : 5 % de phosphorémies basses et 20 % de phosphorémies élevées, soit 75 % des patients dans les limites souhaitées. Ces chiffres sont plus élevés que ceux de l'étude CARE [38] où seuls 56 % des patients traités par acétate de calcium et 45 % par sevelamer sont bien contrôlés. Il convient toutefois de remarquer que cette étude ne dure que huit semaines et que les patients traités par sevelamer reçoivent de faibles doses. Dans l'étude de Al-Aly [33] 8 % des patients sont hypophosphorémiques, 56 % hyperphosphorémiques et 36 % normophosphorémiques. Dans l'étude DOPPS [15] 8 % sont hypophosphorémiques, 60 % hyperphosphorémiques et 32 % normophosphorémiques alors que 83 % des patients prennent de chélateurs du phosphore.

La calcémie dont les valeurs au début de l'étude ressemblent aux données publiées (DOPPS) avec 12 % d'hypocalcémies corrigées, 35 % d'hypercalcémies et 53 % de normocalcémiques, offre un tout autre visage à la fin de l'étude avec 5 % d'hypocalcémie, 20 % d'hypercalcémie et 75 % de normocalcémie. La réduction drastique des épisodes d'hypercalcémie (>2,70 mmol/l) qui est passée de 82 épisodes à 41 épisodes (50 %) sur près de 1500 mesures annuelles, est aussi un des éléments importants. Ces données sont bien différentes de celles de Al-Aly [33] où 49 % sont normocalcémiques, 21 % hypocalcémiques et 30 % hypercalcémiques,

et de DOPPS où 50 % des patients demeurent hypercalcémiques. Dans l'étude CARE [40], la calcémie corrigée des patients est nettement plus élevée dans le groupe sous acétate de calcium que dans le groupe sevelamer et 10 % des patients sous acétate de calcium présentent des épisodes d'hypercalcémies et ces épisodes ne surviennent que chez des patients sous dérivés de la vitamine D injectable [41, 42]. En revanche, l'hypocalcémie est plus communément observée chez les patients sous sevelamer [39].

Le taux de parathormone à 31 % dans les normes au début, s'élève à 62 % au cours de l'étude et le pourcentage de taux très élevés (>800 pg/ml) passe de 20 à 8 % et celui des taux bas de 20 à 5 %. Les données de la littérature sont différentes : chez Al-Aly [33] 20 % sont dans les normes, 8 % des patients ont des taux bas et 72 % des taux élevés, alors que dans DOPPS [13], 22 % sont dans les normes, 51 % ont des taux bas et 27 % ont des taux élevés.

L'ensemble de l'étude et des paramètres étudiés posent donc de façon complète, le problème de la stratégie thérapeutique. Toutes les données sont connues, souvent utilisées de façon partielles, sélectives, rarement déployées comme une stratégie complète, alors que seule une utilisation complète et cohérente permet d'obtenir les meilleurs résultats. La diététique, en fonction des communautés traitées doit être intégrée dans la stratégie [43]. Les chélateurs du phosphore doivent être nécessairement utilisés, mais c'est de leur répartition que dépend le succès [44]. Le meilleur chélateur du phosphore est indéniablement les gels d'aluminium [45]. Chez le dialysé, les sels d'aluminium réduisent l'absorption intestinale du phosphore de 35 à 50 % [46]. À l'ère des sels d'aluminium le contrôle de la phosphorémie restait toutefois imparfait, probablement parce que le contrôle du phosphore n'était pas alors considéré comme une priorité thérapeutique, et que l'introduction des dérivés actifs de la vitamine D s'est accompagnée d'une augmentation de l'absorption digestive du phosphore, tout autant que celle du calcium avec les risques d'hypercalcémie. Néanmoins, toutes les conséquences de l'absorption intestinale des sels d'aluminium et des apports par le bain de dialyse ont fait que les gels d'alumine ont disparu ou doivent disparaître de la panoplie thérapeutique [47].

Les sels de calcium ont également été largement utilisés comme chélateur du phosphore. Le carbonate de calcium se dissout au mieux en milieu acide mais se lie au phosphore au mieux en milieu alcalin. Les inhibiteurs de la pompe à protons réduisent leur efficacité. L'acétate de calcium (non disponible en France) [19] lie deux fois plus de phosphore et apporte moins de calcium. L'utilisation des sels de calcium pour contrôler la phosphorémie dans tous les cas entraîne une balance calcique positive [41]. Cela est devenu un problème car d'une part les K/DOQITM ne recommandent qu'un apport journalier de 1000 à 1500 mg [13], insuffisant le plus souvent pour chélater le phosphore et d'autre part la mortalité d'origine cardiovasculaire est importante chez les dialysés avec un lien direct entre mortalité, taux de phosphore élevé et produit phosphocalcique élevé [2]. La présence de calcifications vasculaires est plus importante chez le dialysé avec un lien direct entre l'absorption de grosses doses de calcium et présence de calcifications vasculaires d'une part [7] et un lien direct entre

l'apport de calcium, des taux de calcémie élevés et une suppression excessive de parathormone et os adynamique [48,49] d'autre part, mais aucun lien direct entre prise de calcium et mortalité cardiovasculaire [50].

La dernière solution pour chélater le phosphore et probablement une des plus efficace, réside donc dans l'utilisation de chélateurs sans calcium ni aluminium : un est actuellement disponible le sevelamer [51-54], un autre le sera prochainement le carbonate de lanthane [55-58]. De nombreuses études dont CARE [38] montrent une efficacité du sevelamer sur le taux de phosphore, certes, moins efficace que l'acétate de calcium, mais dépourvu du risque d'hypercalcémie, et de ses conséquences [7]. À côté des effets du sevelamer sur le couple phosphore et calcium, l'on connaît la réduction des épisodes d'hypercalcémie sous ce médicament : les épisodes d'hypercalcémie s'observent dans 5 % des cas sous sevelamer et dans 22 % des cas sous acétate de calcium [38] ; une réduction dans notre étude est survenue dans 50 % des cas. Le carbonate de lanthane offre des avantages similaires [58]. La réduction de la phosphorémie par le sevelamer facilite également la correction progressive de l'hyperparathyroïdie particulièrement en association avec des dérivés de la vitamine D. Des études cliniques au long cours ont démontré une réduction de la médiane de la PTH pendant une prescription de 44 semaines. Les taux les plus élevés (>300 pg/ml) offrent la plus forte réduction, alors que les patients dont les taux se situent en dessous des normes (<150 pg/ml) voient leur taux s'élever de 18 % [59]. Ainsi, le sevelamer à lui seul a un impact positif sur les patients qui ont un taux de PTH bas et modère le taux de PTH chez les patients qui présentent une hyperparathyroïdie secondaire sévère, sans compliquer le traitement par des épisodes d'hypercalcémie. Un des faits observés sous sevelamer est la réduction du taux de bicarbonate [60,61] ; nous avons constaté aussi ce phénomène qui dans nos mains est resté très minime avec une réduction du taux de bicarbonate de $23,8$ à $22,6$ mmol/l. Cette réduction est à notre avis plus due à la réduction intense des apports de calcium qui passent de 100 g de calcium-élément par patient et par mois à moins de 30 g par patient et par mois.

L'utilisation des dérivés de la vitamine D est un des principes majeurs pour le traitement de l'hyperparathyroïdie et de l'ostéodystrophie rénale [64,65]. Son utilisation est limitée par le fait que seuls ou associés aux sels de calcium, ils entraînent des hypercalcémies [66], probablement plus avec une utilisation par voie veineuse que par voie orale [67] alors que l'efficacité sur la parathormone semble plus importante par voie veineuse [68]. Ces épisodes d'hypercalcémie sous dérivés de la vitamine D se sont majorés lors du transfert des chélateurs à base de sels d'aluminium vers les chélateurs à base de sels de calcium. Il peut arriver aussi que les épisodes d'hypercalcémie surviennent lorsque l'objectif sur la parathormone est atteint voire dépassé [69]. Il est également possible que le changement de stratégie que nous avons mis au point avec la chélation du phosphore par des substances sans calcium, ni aluminium permette de forcer quelque peu sur l'emploi des dérivés de la vitamine D pour obtenir une nette et significative réduction des taux de parathormone (dose mensuelle passée de $3,3$ à $18,3$ µg). Bien que les K/DOQITM le recommandent, nous

n'avons pas utilisé la voie veineuse. Les dérivés de la vitamine D doivent être prescrits malgré une hyperphosphorémie dont le traitement de fond reste la diététique et les chélateurs du phosphore. Nous avons maintenu de petites doses de dérivés de la vitamine D chez les patients présentant un taux normal de parathormone afin de maintenir un turn over osseux normal [70]. L'arrivée sur le marché de nouveaux dérivés de la vitamine D [71] et des calcimimétiques [72] va permettre une amplification de la stratégie thérapeutique et une augmentation du nombre de patients répondant aux critères des K/DOQITM.

Compte tenu de notre politique qui a visé à contrôler le profil lipidique de nos patients par une prescription soutenue de statines [62], nous n'avons pas pu observer les effets éventuels du sevelamer sur le profil lipidique. Dans une étude ouverte sur 192 patients traités par hémodialyse, prenant du sevelamer pendant 44 semaines on observe une réduction du LDL cholestérol de $-0,82 \pm 0,74$ mmol/l soit 30 % et une élévation du HDL cholestérol de 18 %, soit $0,15$ mmol/l [36]. Dans notre étude l'association sevelamer et statines permet une élévation du HDL cholestérol de $1,16 \pm 0,26$ à $1,26 \pm 0,31$ mmol/l soit une élévation de 15 %, ainsi qu'une réduction du rapport cholestérol total/HDL cholestérol de $4,3 \pm 1,4$, à $3,3 \pm 1,1$. L'amélioration du profil lipidique ne pourrait en tout cas quelle qu'en soit l'origine, que bénéficier aux patients à haut risque de complications cardiaques du fait de leur situation cardiaque, du fait du diabète, de l'hypertension ou des anomalies lipidiques qu'ils présentent [63].

Un dernier point au profit de la stratégie thérapeutique choisie est la réduction des durées d'hospitalisation des patients passant de 426 jours par an (soit huit jours par an et par patient à risque) à 330 jours (soit cinq jours par patient et par an), réduction qui se poursuit en 2005 avec 110 jours d'hospitalisation pour six mois. Cette réduction des durées d'hospitalisation est aussi retrouvée dans diverses études sous sevelamer [73].

C'est donc une combinaison de l'ensemble de ces moyens qui doit être mise en œuvre pour atteindre et maintenir les recommandations des K/DOQITM. Un contrôle diététique est nécessaire, régulièrement réactivé par des entretiens L'utilisation à bonnes doses d'un chélateur du phosphore sans calcium ni aluminium est la première étape de notre stratégie : une bonne répartition des prises au cours des repas en fonction des apports est nécessaire. Le second point est l'apport à des doses suffisantes de dérivés de la vitamine D pour freiner la sécrétion de parathormone. Enfin, l'apport de sels de calcium extérieur à l'alimentation doit être réduit et peut parfois être supprimé.

Les recommandations des K/DOQITM ont apporté une nouvelle lumière pour diagnostiquer, prévenir et traiter les perturbations du métabolisme phosphocalcique au cours de la dialyse. Une stratégie thérapeutique, qui semble efficace, a été mise au point. L'arrivée de nouveaux dérivés de la vitamine D, de nouveaux chélateurs du phosphore sans calcium et aluminium et des calcimimétiques devraient permettre au sein d'une bonne stratégie thérapeutique d'améliorer la survie des patients dialysés.

Références

- [1] Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458-82.
- [2] Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17.
- [3] Block GA. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca \times P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000;54:318-24.
- [4] Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1226-37.
- [5] Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum $\text{Po}_{(4)}$, Ca \times $\text{Po}_{(4)}$ product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-8.
- [6] Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, et al. Soft tissue calcifications in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 1977;86:403-24.
- [7] Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end stage renal diseases who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
- [8] Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014-21.
- [9] Salusky IB, Goodman WG. Cardiovascular calcifications in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:336-9.
- [10] Qunibi WY, Nolan CR, Ayus JC. Cardiovascular calcifications in patients with end stage renal disease: a century old phenomena. *Kidney Int* 2002(Suppl. 82):73-80.
- [11] Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, et al. Determinants of progressive vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1489-96.
- [12] Burke SK. Arterial calcification in chronic kidney disease. *Sem Nephrol* 2004;24:403-7.
- [13] National Kidney Foundation. K/DOQI™. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(Suppl. 3):S1-S202.
- [14] US Renal Data System. USRDS 2004 annual data report: Atlas of End stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of health, National Institute of diabetes, digestive, and kidney diseases; 2004.
- [15] Young EW, Akiba T, Albert JM, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Am J Kidney Dis* 2004;44(Suppl. 2):S34-8.
- [16] Young EW, Albert JM, Sataya-Thum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practices Patterns Study. *Kidney Int* 2005;67:1179-87.
- [17] Slatopolsky EA, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1973;4:141-5.
- [18] Slatopolsky EA, Weer TSC, Lopez-Hilker S, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986;315:157-61.
- [19] Nolan CR, Qunibi WY. Calcium salts in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:373-9.
- [20] 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;36:690-5.
- [21] Moriniere P, Roussel A, Tahiri Y, De Fremont JF, Maurel G, Jaudon MC, et al. Fournier A. Substitution of aluminium hydroxyde by high doses of calcium-carbonate in patients on chronic haemodialysis: disappearance of hyperaluminemia and equal control of hyperparathyroidism. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983;19:784-7.
- [22] Malluche HH, Monier-Faugere MC. Understanding and managing hyperphosphatemia in patients with chronic renal disease. *Clin Nephrol* 1999;52:267-77.
- [23] Hergesell O, Ritz E. Phosphate binders in uremia: pharmacodynamics, pharmacoeconomics, pharmacoeconomics. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:14-7.
- [24] D'Haese PC, De Broe ME. Aluminum toxicity. In: Daugirdas JT, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis*. Boston, New York, Toronto, London: Little Brown and Company; 1994. p. 522-45.
- [25] Stedton SJ, Schroeder NJ, Cunningham J. Vitamin D analogues: how do they differ and what is their clinical role? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1965-7.
- [26] Malluche HH, Mawad H, Koszewski NJ. Update on vitamin D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int* 2002;62:367-74.
- [27] Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a non-absorbed calcium and aluminium free phosphate binder, lowers serum phosphate and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int* 1999;55:299-307.
- [28] Quarles LD. Cinacalcet HCl: a novel treatment for secondary hyperparathyroidism in stage 5 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(Suppl. 96):S21-8.
- [29] Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles DL, Goodman WG, Block GA, et al. Achieving NKF-K/DOQI™ bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760-71.
- [30] Messai E. Guide des chiffres et formules utilisées en pratique médicale. Paris: Ed. Arnette Blackwell; 1995 (ISBN / 2-7184-0770-0).
- [31] Daugirdas JT, Greene T. Dialysis dose as a determinant of adequacy. *Sem Nephrol* 2005;25:76-80.
- [32] Gonzales EA, Al-Aly Z, Martin KJ. Difficulties in achieving the K/DOQI practice guidelines for bone and mineral metabolism. *Sem Dial* 2005;18:171-4.
- [33] Al-Aly Z, Gonzales EA, Martin KJ, Gellens ME. Achieving K/DOQI laboratory target values for bone and mineral metabolism: an uphill battle. *Am J Nephrol* 2004;24:422-6.
- [34] Cannata-Andia J, Diaz-Corte C. Applying the K/DOQI guidelines cut-off levels to the dialysis population. How far are we from the target. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:474A.
- [35] Chertow GM, Dillon M, Burke SK, Steg M, Bleyer AJ, Garrett BN, et al. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (Renagel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999;51:18-26.
- [36] Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, et al. Long term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium \times phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2907-14.
- [37] 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;62:242-52.
- [38] Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, Meyer MS, Simon M, Garza RO, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: the Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study). *Kidney Int* 2004;65:1914-26.
- [39] Sadek T, Mazouz H, Bahloul H, Oprisiu R, El Epser N, El Esper I, et al. Sevelamer hydrochloride with or without alphacalcidol or higher dialysate calcium versus calcium carbonate in dialysis patients: an open label, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:582-8.

- [40] Qunibi WY, Nolan CR. Treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis: results of the CARE study. *Kidney Int* 2004;66(suppl. 90):S33-8.
- [41] Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garret 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;33:694-701.
- [42] Meric F, Yap P, Bia MJ. Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. *Am J Kidney Dis* 1990;16:459-64.
- [43] Mactier RA, Van Stone J, Cox A, Van Stone M, Twardowski Z. Calcium carbonate is an effective phosphate binder when dialysate calcium concentration is adjusted to control hypercalcemia. *Clin Nephrol* 1987;28:222-6.
- [44] Pavlovic D, Brzac HT. Prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism: still a challenge for the nephrologists? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl. 5):45-6.
- [45] Nolan CR. Phosphate binder therapy for attainment of K/DOQI™ bone metabolism guidelines. *Kidney Int* 2005;68(Suppl. 96):S7-S14.
- [46] Friedman EA. An introduction to phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(Suppl. 96):S2-4.
- [47] Friedman EA. Consequences and management of hyperphosphatemia in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2005;67(Suppl. 95):S1-7.
- [48] Alfrey AC, Le Gendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976;294:184-9.
- [49] Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001;59:1187-201.
- [50] Coladonato JA, Szczech LA, Fridman EA, Owen Jr. WFWF. Does calcium kill ESRD patients - the septic's perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:229-32.
- [51] Amin N. The impact of improved phosphorus control: use of sevelamer hydrochloride in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:340-5.
- [52] Malluche HH, Mawad H. Management of hyperphosphatemia of chronic kidney disease: Lessons from the past and future directions. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1170-5.
- [53] Manns B, Stevens L, Miskulin D, Owen Jr. WF, Winkelmayer WC, Tonelli M. A systematic review of sevelamer in ESRD and an analysis of its potential economic impact in Canada and the United States. *Kidney Int* 2004;66:1239-47.
- [54] Nolan CR, Qunibi WJ. Treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 2005;67(Suppl. 95):S13-5.
- [55] Joy MS, Finn WF. LAM-302 Study group. Randomized double blind, placebo, controlled, dose titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate. A new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* 2003;42:96-107.
- [56] Behets GJ, Verbeekmoes SC, Haese PC, De Boe ME. Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hyper-tens* 2004;13:403-9.
- [57] 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;62:193-201.
- [58] Finn WF, on the behalf of the SPD 405-307 Lanthanum Study Group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006;65:191-202.
- [59] Indridason OS, Quarles LD. Comparison of treatment for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Durham Renal Osteodystrophy Study Group. *Kidney Int* 2000;57:282-92.
- [60] Brezina B, Qunibi WY, Nolan CR. Acid loading during treatment with sevelamer hydrochloride: mechanisms and clinical implications. *Kidney Int* 2004;66(Suppl. 90):S39-45.
- [61] Bailey JL. Metabolic acidosis: an unrecognized cause of morbidity in the patient with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(Suppl. 96):S15-23.
- [62] Brickman AS, Coburn JW, Massry SG, Norman AW. 1,25 dihydroxyvitamin D₃ in normal man and patients with renal failure. *Ann Intern Med* 1974;80:161-8.
- [63] Henderson RG, Russel RG, Ledingham JG, Smith R, Oliver DO, Walton RJ, et al. Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol in calcium absorption, muscle weakness and bone disease in chronic renal failure. *Lancet* 1974;1:379-84.
- [64] Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky EA, Sherrard DJ. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1989;321:274-9.
- [65] Andress DL. Vitamin D Treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005;18:315-21.
- [66] Levine BS, Song M. Pharmacokinetics and efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:488-96.
- [67] Martin KJ, Gonzales EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D₂ (paracalcitriol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1427-32.
- [68] Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN, et al. Inactivation of the 25 hydroxyvitamin D 1-alpha-hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and inter-dependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem* 2004;279:16754-66.
- [69] Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. Paracalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483-90.
- [70] Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.
- [71] Achenbach S, Ropers D, Pohle K, et al. Influence of lipid lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. *Circulation* 2002;106:1077-82.
- [72] Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. for the German diabetes and dialysis investigation study. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:224-48.
- [73] Collins AJ, St Peter WL, Dalleska FW, et al. Hospitalization risks between Renagel phosphate binder treated and non-Renagel treated patients. *Clin Nephrol* 2000;54:334-41.