

## Nuevas estrategias terapéuticas para tratar la hiperfosfatemia en la IRC: foco en la absorción intestinal

*New therapeutic strategies to treat hyperphosphatemia in CRF: focus on intestinal absorption*

Armando Luis Negri <sup>(1)</sup>

### ABSTRACT

Management of hyperphosphatemia in patients with chronic renal failure on dialysis remains challenging. Despite using a multifaceted approach that includes dietary restriction, phosphorus removal by dialysis, and phosphate binders, these multiple strategies fail to reduce phosphorus levels by more than 2 mg/dL. Phosphorus control in dialysis patients is essential due to the monotonic relationship between serum phosphate levels and increased cardiovascular risk. Therefore, there is a need to explore new strategies to reduce serum phosphate levels to normal levels. Recent advances in understanding the mechanisms underlying phosphorus homeostasis suggest that the gastrointestinal transport of phosphorus could be a target. Inhibitors of intestinal sodium phosphate cotransporters recently developed, and using of nicotinamide, in its prolonged release formulation, which would also act by this mechanism, has been revalued. There have also been drugs such as tenapanor, which, by inhibiting the isoform three sodium/hydrogen exchanger of the enterocyte, decreases the paracellular absorption of phosphorus.

los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis permanece como un desafío. A pesar de utilizar un enfoque multifacético que incluye la restricción dietética, la remoción de fósforo por la diálisis y el uso de quelantes de fósforo, esta estrategia múltiple no logra reducir los niveles de fósforo en más de 2 mg/dl. El control de fósforo de los pacientes en diálisis es fundamental en razón de la relación monotónica entre los niveles séricos de fosfato y el incremento del riesgo cardiovascular. Por lo tanto, hay una necesidad de explorar nuevas estrategias para reducir los niveles séricos de fosfato a niveles normales. Recientes avances en nuestra comprensión de los mecanismos que subyacen a la homeostasis del fósforo sugieren que el transporte gastrointestinal del fósforo podría ser un objetivo. Recientemente se han desarrollado inhibidores de los cotransportadores sodio fosfato del intestino y se ha revalorizado el uso de la nicotinamida, en su formulación de liberación prolongada, que también actuaría por ese mecanismo. También se han drogas como el tenapanor, que inhibiendo el intercambiador sodio/hidrogeno isoforma 3 del enterocito, disminuyen la absorción paracelular de fósforo.

**PALABRAS CLAVE:** hiperfosfatemia; absorción intestinal de fósforo; nicotinamida; tenapanor; Cotransportador sodio/fosfato.

**KEYWORDS:** hyperphosphatemia; intestinal absorption of phosphorus; nicotinamide; tenapanor; Sodium/phosphate cotransporter.

### RESUMEN

El manejo de la hiperfosfatemia de

### INTRODUCCIÓN

La reducción de los niveles elevados de fósforo en los pacientes con

1) Instituto de Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

*Correspondencia:*  
Armando Luis Negri  
ORCID:  
0000-0003-1243-6568  
armando.negri@gmail.com

*Financiamiento:*  
Ninguno.

*Conflicto de intereses:*  
Ninguno que declarar.

Recibido: 27-01-2023  
Corregido: 02-02-2023  
Aceptado: 09-02-2023

ERC ha sido un objetivo terapéutico por décadas. La razón fundamental es la relación monotónica entre los niveles séricos de fosfato y el incremento del riesgo cardiovascular. La estrategia actual se basa en la reducción de la ingesta dietética de fósforo, dentro de los límites de una adecuada ingesta proteica, y el uso de quelantes intestinales de fósforo. Con esta estrategia ha habido una limitación en la reducción del fósforo en 2 mg/dl. Por lo tanto, hay una necesidad de explorar nuevas estrategias para reducir los niveles séricos de fosfato a niveles normales. Una de esas nuevas estrategias terapéuticas es la de desarrollar drogas que disminuyan la absorción intestinal de fósforo.

### Homeostasis del fósforo: papel de la absorción intestinal

Bajo condiciones normales, los niveles de fósforo sérico dependen de la absorción gastrointestinal, el recambio óseo (relación formación/resorción) y de la reabsorción/excreción renal. La proporción de fósforo absorbida de los alimentos es variable y depende fundamentalmente de la fuente de donde proviene el fósforo ingerido: animal, vegetal o inorgánica. En los adultos normales, el fósforo absorbido de la dieta va a parar a un pool intercambiable que comprende el fósforo intracelular (70%), el hueso (29%) y el fósforo sérico (<1%). El fósforo es eliminado por vía de la excreción renal <sup>(1)</sup>.

Siempre se consideró a la absorción intestinal de fósforo como un elemento secundario en la regulación del balance del fósforo, siendo predominante en la regulación la acción del riñón. Hoy en día se conoce que la absorción intestinal de fósforo ocurre por vía de dos mecanismos diferentes: 1- un mecanismo pasivo paracelular siguiendo gradientes de concentración y 2- un mecanismo activo, sodio dependiente, transcelular que se produce a través de proteínas transportadoras o carriers. La expresión de estos transportadores se incrementa por la acción de la vitamina D <sup>(2,3)</sup>.

En el transporte paracelular pasivo, el movimiento de fósforo ocurre a través de los complejos de uniones estrechas formados entre células adyacentes. Estas uniones estrechas funcionan como barreras selectivas que restringen la difusión paracelular y dependen de la interacción de proteínas transmembrana adhesivas complementarias, como ocludinas y claudinas,

localizadas en las membranas celulares laterales de los enterocitos. Estos complejos interactúan con el citoesqueleto y con vías de transducción de señal, que difieren en su morfología y permeabilidad en los diferentes tejidos. La evidencia sugiere que las ocludinas y claudinas son importantes para conferir especificidad iónica a estas uniones. Todavía no se han identificado las proteínas de las uniones estrechas asociadas a la especificidad por el fósforo.

El transporte intestinal activo transcelular de fósforo es mediado por dos familias de proteínas de membranas que son Carrier de solutos (SLC): La familia SLC34 y la familia SLC20: ambas familias transportan el fósforo inorgánico de una manera sodio dependiente.

En la familia de cotransportadores SLC34, el NaPi2b (SLC34A2) es primariamente responsable de la absorción activa de fósforo en el intestino <sup>(4)</sup>. Su función es similar a la de los transportadores NaPi2a (SLC34A1) y NaPi2c (SLC34A3) que median la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal del riñón. Estudios efectuados en ratones adultos con knockout condicional del NaPi2b, demuestran que este cotransportador da cuenta de más del 90% de la absorción activa del fósforo intestinal y contribuye al 50% de la absorción total de fósforo intestinal. En presencia de restricción crónica de fósforo se produce una upregulación de la expresión del NaPi2b a nivel intestinal en distintas especies animales. Si bien la vitamina D upregula la expresión intestinal de NaPi2b, en ratones se ha demostrado que aun en completa ausencia de vitamina D activa o su receptor, la restricción dietética de fósforo upregula la expresión del NaPi2b. El tratamiento con quelantes de fósforo imita los efectos de la dieta baja en fosfato y upregula la expresión intestinal del NaPi2b. En la insuficiencia renal crónica la contribución del NaPi2b a la absorción intestinal de fósforo es menor debido a los bajos niveles de vitamina D activa.

Los cotransportadores pertenecientes a la familia SLC20 son el PiT-1 (SLC20A1) y el PiT-2 (SLC20A2) que están expresados en forma ubicua en el organismo y son considerados proteínas de transporte "House-keeping" o sea, que mantienen la homeostasis celular de fósforo a nivel de todo el cuerpo <sup>(4)</sup>. A pesar de esto, ahora se cree que el PiT-1 juega un rol importante en la absorción intestinal de fósforo.

## Alternativas terapéuticas focalizadas en el transporte intestinal de fósforo

### *Inhibidores del cotransporte Sodio-fosfato*

#### ASP3325

Debido al rol importante del NaPi2b en la absorción intestinal del fósforo, se ha planteado el desarrollo de inhibidores de este transportador para reducir la absorción intestinal. Así el ASP3325 inhibe *in vitro* a este transportador y reduce las concentraciones de fósforo en un modelo de insuficiencia renal en ratas <sup>(5)</sup>. Sin embargo, el ASP3325 no ha mostrado tener efecto sobre el fósforo sérico en voluntarios sanos, y en ensayos clínicos de fase 1a en pacientes con insuficiencia renal crónica no se ha observado reducción de la concentración de fósforo sérico <sup>(6)</sup>.

#### EOS-789 (paninhibidor de los transportadores Na/Pi intestinales)

Recientemente se ha desarrollado otra droga, el EOS-789, que bloquea *in vitro* las 3 isoformas de la familia de transportadores SLC34 (NaPi-IIa, -IIb, y -IIc) así como ambas isoformas del PiT/familia SLC20 (PiT-1 y PiT-2) con una inhibición mitad máxima en el rango de concentraciones bajas micromolares <sup>(7)</sup>. EOS789 tiene muy baja absorción fraccional, lo que evitaría la inhibición sistémica del NaPiIIb y PiT2, estando su efecto confinado a la membrana luminal de las células intestinales. Esto es importante, ya que al NaPi-IIb (expresado en pulmón) y al Pit-2 (expresado en cerebro) se los ha asociado a trastornos hereditarios como la microlitiasis alveolar pulmonar y la calcificación de ganglios basales.

Cuando se administra por vía oral, el EOS789 reduce el fósforo sérico, el FGF23, y la PTH en ratas con hiperfosfatemia, lo que se asocia con menores calcificaciones aórticas, mejor preservación de la función renal y menos fibrosis. En un estudio de fase 1b en pacientes en hemodiálisis intermitente sometidos a una dieta controlada con 900 mg de fósforo, no se encontraron diferencias significativas en la absorción fraccional de fósforo medida con <sup>33</sup>P entre los tratados con EOS789 50 y 100 mg, EOS789 100 mg más sevelamer 1600 mg y los que recibieron placebo <sup>(8)</sup>. Todavía no hay estudios de fase 2 o 3 con esta droga.

#### Nicotinamida

La forma oxidada de NAD, NAD<sup>+</sup>, es un

cofactor esencial en varias reacciones bioquímicas celulares. Los niveles de NAD<sup>+</sup> y su forma reducida NADH varían con la disponibilidad de energía y nutrientes de la dieta. La Nicotinamida fosforibosiltransferasa (Nampt) genera un intermediario NAD<sup>+</sup> clave, la nicotinamida mononucleótido, a partir de nicotinamida y 5-fosforibosil 1-pirofosfato. El hígado, es un órgano importante en el metabolismo del NAD, y se piensa que a través de la liberación de productos metabólicos tales como la nicotinamida puede controlar el metabolismo del NAD en otros órganos <sup>(9)</sup>. Es más, el NAD es un importante regulador del ritmo circadiano del fósforo. Ratones hígado-específico Nampt-deficientes y ratones Nampt heterocigotas tienen oscilaciones diarias plasmáticas anormales del fósforo. Estos datos indican que el metabolismo del NAD en el intestino, hígado, y riñón está estrechamente relacionado al metabolismo del Pi a través de la familia de transportadores SLC34 (transportadores NaPi). La hipofosfatemia relacionada a la hepatectomía es debida a un impedimento en el metabolismo de la nicotinamida adenina dinucleotido (NAD) a través de sus efectos sobre la familia de transportadores SLC34 (transportadores NaPi) en el eje hígado-riñón.

El ácido nicotínico es un compuesto orgánico hidrosoluble, que posee un anillo piridínico y un grupo carboxilo en posición 3 y se conoce como vitamina B3. El ácido nicotínico puede ser metabolizado a nicotinamida (NAM), su amida correspondiente. Ambas formas han demostrado capacidad para reducir el fósforo sérico. A pesar de que el mecanismo exacto de acción permanece sin aclararse, los estudios en animales sugieren que la NAM reduce la hiperfosfatemia, reduciendo la absorción intestinal de fósforo al reducir la expresión de NaPi2b <sup>(10)</sup>, mientras que la expresión de los cotransportadores Pit-1 y de Pit-2 permanece sin cambios.

El potencial de la NAM para reducir la hiperfosfatemia en IRC se demostró en varios estudios pequeños en pacientes en diálisis. En uno de ellos se administró monoterapia con NAM a 65 pacientes con largo tiempo en hemodiálisis <sup>(11)</sup>. La dosis de inicio fue de 500 mg/día que se incrementó luego en 250 mg/día cada 2 semanas hasta reducir el fósforo por debajo de 6 mg/dl. Se observaron reducciones rápidas y sostenidas del fósforo, de 6,9 mg/dl a nivel basal a 5,4 mg/

dl durante el tratamiento ( $p < 0,001$ ). Es más, el fósforo se incrementó significativamente a 6,7 mg/dl a las dos semanas de washout post tratamiento, sugiriendo que la reducción del fósforo fue debida a la NAM (81). En otro estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado cruzado en 33 pacientes en hemodiálisis con  $P \geq 5.0$  mg/dl se valoró la seguridad y eficacia de la NAM durante 8 semanas vs placebo <sup>(12)</sup>. El P bajo significativamente de 6,26 a 5,47 mg/dl con NAM pero no con placebo. Entre los pacientes que tuvieron una adherencia  $\geq 80\%$ , la disminución en el fósforo sérico con NAM fue más pronunciada (6,45 a 5,28 mg/dl).

El estudio COMBINE evaluó en forma aleatorizada controlada el efecto de la NAM y/o el quelante de fósforo carbonato de lantano (CL) sobre el fósforo sérico y FGF23 en 205 pacientes prediálisis estadio 3b/4 CKD (TFGe 20–45 ml/min per-1,73 m<sup>2</sup>) <sup>(13)</sup>. Se administró NAM 750 mg dos veces por día más CL (1000 mg tres veces por día), NAM más placebo de CL, CL más placebo de NAM, o doble placebo por 12 meses. Hubo un endpoint primario doble: cambio con respecto al basal en el fósforo sérico y las concentraciones de FGF23 intacto. La TFGe media fue de 32ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>; el fósforo medio basal fue de 3,7 mg/dl y la mediana de FGF23 fue de 99 pg/ml. Las tasas medias de cambio del fósforo se incrementaron levemente en 12 meses en todos grupos y no difirieron significativamente entre las ramas; los porcentajes de cambio en FGF23 en 12 meses se incrementaron en todas las ramas, excepto en CL más placebo, y no difirieron significativamente entre las ramas. Los síntomas gastrointestinales limitaron la adherencia. Se observó un 14% de discontinuación en la rama p-p comparada con 42% en la rama N-L; los participantes aleatorizados a las ramas con un solo activo tuvieron tasas de discontinuación intermedia

Recientemente un estudio multinacional, aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado que evaluó la eficacia y seguridad de nicotinamida de liberación modificada (NAMR) en combinación con quelantes de fósforo orales (QF), en una cohorte de 738 pacientes en hemodiálisis con fósforo  $>4.5$  mg/dl a pesar de tratamiento con QF. Se dividió en fase de prueba de eficacia (12 semanas [W12]) en la cual no se permitieron ajustes de co-medicación, seguido de una fase de extensión de seguridad de hasta 52 semanas <sup>(14)</sup>.

El endpoint primario del estudio fue la diferencia en la concentración de fósforo a la semana 12 en la población intención de tratar. Los criterios de respuesta fueron:  $P \leq 4.5$  mg/dl para pacientes con fósforo al screening  $<6.25$  mg/dl;  $\leq 5.5$  mg/dl para aquellos con P al screening  $\geq 6.25$  mg/dl, y alcanzar  $\geq 0.6$  mg/dl de mejoría en rango objetivo. La Nicotinamide MR o las cápsulas de placebo se administraron por vía oral una vez por día antes de acostarse (250–1500 mg/d, 1–6 capsulas por día). La dosis inicial fue 500 mg/d por 2 semanas. La NAMR fue superior a placebo con una diferencia significativa de  $-0.51$  mg/dl ( $P < 0.0001$ ). Este efecto se asoció con PTHi más baja (NAMR:  $292.4 \pm 300.4$  pg/ml vs. placebo:  $337.0 \pm 302.7$  pg/ml;  $P = 0.04$ ) y una mejoría en la propensión a calcificación (tiempo T50: NAMR:  $23.8 \pm 97.1$  minutos vs. placebo:  $2.3 \pm 100.7$  minutos;  $P = 0.02$ ). La diarrea y el prurito fueron más frecuentes en el grupo NAMR

Un reciente meta-análisis indica claramente que la nicotinamida es segura y efectiva para mejorar el metabolismo del fósforo en pacientes en hemodiálisis, siendo la trombocitopenia uno de los efectos adversos más comunes junto a las náuseas y la diarrea <sup>(15)</sup>.

### *Inhibidores del transporte paracelular de fósforo: inhibidores del intercambiador Na/H3*

#### **Tenapanor**

El Tenapanor es un inhibidor del intercambiador sodio/hidrógeno intestinal (NHE3) cuya absorción sistémica es mínima <sup>(16)</sup>. El efecto del tenapanor sobre la absorción de fosfato es mediado por un incremento transitorio en la concentración de protones en las células que recubren el intestino, como resultado de la inhibición del intercambiador NHE3. Esto induce cambios conformacionales en las proteínas de las uniones estrechas reduciendo la permeabilidad de la vía paracelular de transporte de fosfato. Tenapanor reduce la absorción de fosfato en personas sanas y reduce las concentraciones elevadas de fósforo sérico en pacientes en hemodiálisis.

El Tenapanor ha reducido efectivamente los niveles de fósforo sérico en múltiples estudios clínicos <sup>(17-20)</sup>. En un estudio de fase 3, los pacientes en hemodiálisis con hiperfosfatemia fueron randomizados a recibir dos veces por día Tenapanor oral (dosis de 3,10 y 30 mg) por 8 semanas. Luego

los pacientes fueron re-randomizados para recibir su dosis previamente asignada de Tenapanor o placebo por otras 4 semanas, llamado período de retirada. No hubo una clara relación dosis respuesta durante el período randomizado de tratamiento y la proporción de pacientes que alcanzaron un fósforo sérico menor a 5,5 mg/dl fue de entre 24 al 48%. Durante la fase de retirada la diferencia en el cambio entre el grupo en conjunto de Tenapanor con respecto al placebo fue significativa (media de incremento 0,85 mg/dl para placebo contra 0,02 para tenapanor; diferencia de 0,72 mg/dl). Ochenta de 164 pacientes (48,7%) durante la etapa randomizada de 8 semanas de tratamiento fueron considerados respondedores (media de reducción del fósforo sérico 2,56 mg/dl). La mayor parte de los eventos adversos fueron gastrointestinales largamente confinados a diarrea. Solo hubo discontinuación por este efecto adverso en el 8,3% de los pacientes <sup>(17)</sup>.

En un estudio de fase 3, de 564 pacientes elegibles, 423 fueron randomizados a recibir tenapanor y 141 carbonato de sevelamer durante el período randomizado de tratamiento de 26 semanas. Luego de este período 255 pacientes del grupo tenapanor (60%) fueron subsecuentemente re-randomizados a tenapanor (n=128) o placebo (n=127) durante un período de retirada randomizada. En el set de análisis de la eficacia (n=131), la diferencia media estimada de cambio en el nivel de fósforo sérico entre el grupo tenapanor y placebo desde el comienzo al fin del período randomizado de retirada fue de -1.4 mg/dl (P<0.0001). En el set de análisis ITT (n=243), la diferencia media estimada fue de -0.7 mg/dl (P=0.002). Materia fecal algo diarreica fue el evento adverso más frecuentemente reportado (53% durante el período de tratamiento randomizado). Eventos adversos serios fueron reportados más frecuentemente entre los participantes que recibían carbonato de sevelamer (16%-23%) comparado con tenapanor (11%-17%) <sup>(18)</sup>.

En otro estudio más reciente se comparó la efectividad de la combinación de tenapanor con un quelante de fósforo vs placebo o quelante solo y mostró que el tenapanor más el quelante resultaba en una reducción media de fósforo sérico de 0,65 mg/dL mayor con respecto al basal que comparado con placebo más quelante <sup>(19)</sup>. El estudio incluyó 236 pacientes en hemodiálisis de mantenimiento con hiperfosfatemia (definida como un fósforo sérico de

5,5–10 mg/dL inclusive) a pesar de recibir terapia con quelantes de fósforo (sevelamer, no-sevelamer, sevelamer mas no-sevelamer, o múltiples quelantes no-sevelamer). Casi el doble de pacientes tratados con tenapanor y quelante alcanzaron fósforos <5,5 mg/dL comparado con pacientes tratados con placebo más quelante (37–50% vs 18–24%, p<0.05). Este tratamiento con mecanismo dual puede ser particularmente relevante para pacientes con hiperfosfatemia persistente <sup>(19)</sup>. Los efectos adversos estuvieron fundamentalmente limitados a heces blandas y a un modesto incremento en la frecuencia de los movimientos intestinales, lo cual es consistente con el mecanismo de acción del tenapanor que incrementa el contenido de agua y sodio de las heces <sup>(17)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Tonelli M, Pannu N, Manns B Oral phosphate binders in patients with Kidney failure. *N Engl J Med* 2010; 362(14): 1312-24
- 2) Fouque D, Vervlot M, Ketteler M Targeting gastrointestinal transport proteins to control hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Drugs* 2018; 78:1171-1186.
- 3) Yee J, Rosebaum D, Jacobs J, Sprague SM. Small intestinal Phosphate absorption: Novel Therapeutic implications. *Am J Nephrol* 2021; 52:522-530.
- 4) Forster IC, Hernanado N, Biber J, Murer H. Phosphate transporters of the SLC20 and SLC34 families. *Mol Aspects Med.* 2013; 34 (2-3):386-95.
- 5) Taniguchi K, Terai K, Terada Y, Tomura Y Novel NaPi-IIb inhibitor ASP3325 inhibits phosphate absorption in intestine and reduces plasma phosphorus level in rats with renal failure "FR-PO936 *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:382 A.
- 6) Larson TE, Kameoka C, Nakayo I, Taniuchi Y, Yoshida S, Akizawa T et al. NPT-IIb inhibition does not improve hyperphosphatemia in CKD. *Kidney Int Rep.* 2018; 3:73-80
- 7) EOS789, a novel pan-phosphate transporter inhibitor, is effective for the treatment of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Kidney International* 2020; 98:343-354.
- 8) Hill Gallant KM, Tremke ER, Trevino LL et al EOS789, a broad-spectrum inhibitor of phosphate transport, is safe with an indication of efficacy in a phase 1b randomized crossover trial in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2021; 99(5):1225-1233.
- 9) Tatsumi S, Katai K, Kaneko I, Segawa H, Miyamoto

- KI. NAD metabolism and the SLC34 family: evidence for a liver-kidney axis regulating inorganic phosphate. *Pflugers Archiv* 2019;471(1):109-122
- 10) Eto N, Miyata Y, Ohno H, Yamashita T. Nicotinamide prevents the development of hyperphosphatemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transport in rats with adenine-induced renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7):1378-84
  - 11) Takahashi Y, Tanaka A, Nakamura T, Fukuwatari T, Shibata K, Shimada N et al. Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65(3):1099-104
  - 12) Cheng SC, Young DO, Husang Y, Delmez JA, Coyne DW. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of niacinamide for reduction of phosphorus in hemodialysis patients; *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(4):1131-1138
  - 13) Ix JH, Isakova T, Larive B, Raphael KL, Raj DS, Cheung AK, Sprague SM, Fried LF, Gassman JJ, Middleton JP, Flessner MF, Block GA, Wolf M. Effects of Nicotinamide and Lanthanum Carbonate on Serum Phosphate and Fibroblast Growth Factor-23 in CKD: The COMBINE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(6):1096-1108.
  - 14) Ketteler M, Wiecek A, Rosenkranz AR, Ose C, Rekowski J, Lorenz H, Hellmann B, Karus M, Ruhmann M, Ammer R. Efficacy and Safety of a Novel Nicotinamide Modified-Release Formulation in the Treatment of Refractory Hyperphosphatemia in Patients Receiving Hemodialysis-A Randomized Clinical Trial. *Kidney Int Rep*. 2020 19;6(3):594-604.
  - 15) Zhang Y, Ma T, Zhang P. Efficacy and safety of nicotinamide on phosphorus metabolism in hemodialysis patients. A systematic review and meta-analysis *Medicine* 2018; 97:41(e12731)
  - 16) Labonte ED, Carreras CW, Leadbetter MR, Kozuka K, Kohler J, Koo-McCoy S, He L, Dy E, Black D, Zhong Z, Langsetmo I, Spencer AG, Bell N, Deshpande D, Navre M, Lewis JG, Jacobs JW, Charnot D. Gastrointestinal Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger 3 Reduces Phosphorus Absorption and Protects against Vascular Calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(5):1138-49
  - 17) Block GA, Rosenbaum DP, Yan A, Chertow GM. Efficacy and safety of tenapanor in patients with hyperphosphatemia receiving maintenance hemodialysis: a randomized phase 3 trial. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(4):641-652.
  - 18) Block GA, Bleyer AJ, Silva AL et al Safety and efficacy of tenapanor for long-term serum phosphate control in maintenance dialysis: a 52-week randomized Phase 3 trial (PHREEDOM). *Kidney* 2021; 2(10):1600-1610.
  - 19) Pergola PE, Rosenbaum DP, Yang Y, Chertow GM. A randomized trial of tenapanor and phosphate binders as a dual-mechanism treatment for hyperphosphatemia in patients on maintenance dialysis (AMPLIFY). *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(6):1465-1473.