

腹膜透析用药背景下司维拉姆相关不良事件的信号挖掘与分析

王昌文^{1*}, 王慧如¹, 张丽虹^{2#}

¹大理大学药学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院药剂科, 云南 大理

收稿日期: 2025年8月29日; 录用日期: 2025年9月23日; 发布日期: 2025年9月30日

摘要

目的: 基于FAERS数据库, 系统挖掘与量化评估司维拉姆在腹膜透析用药背景中的不良事件信号, 识别潜在风险特征, 为优化该用药背景下人群的临床安全用药决策提供循证依据。方法: 提取美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库中司维拉姆2004年第1季度到2025年第1季度数据, 报告比值比(ROR)、比例报告比(PRR)、贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)和多项伽马泊松收缩器(MGPS)对数据进行挖掘, 并通过《国际医学用语词典》26.1版对ADE信号挖掘结果进行系统分类。结果: 共检索到以司维拉姆为首要怀疑的ADE报告1002份, 男女比例为1.3:1, 患者年龄集中在18~85岁(73.1%)。检测到司维拉姆ADE信号983个, 累及28个SOC。报告数前10位的PT中, 说明书未记载的可疑阳性信号有3个, 主要集中在代谢与营养类疾病、全身性疾病, 以及给药部位反应和各种手术及医疗操作相关的不良反应中。结论: 临床应用司维拉姆时, 应关注代谢与营养类疾病相关不良反应, 并采取相应的预防措施, 保障患者用药安全。

关键词

司维拉姆, FAERS数据库, 不良事件, 信号挖掘

Signal Mining and Analysis of Sevelamer-Related Adverse Events in the Context of Peritoneal Dialysis Medication

Changwen Wang^{1*}, Huiru Wang¹, Lihong Zhang^{2#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王昌文, 王慧如, 张丽虹. 腹膜透析用药背景下司维拉姆相关不良事件的信号挖掘与分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 756-764. DOI: 10.12677/acm.2025.15102816

¹College of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan²The Pharmacy Department, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: August 29, 2025; accepted: September 23, 2025; published: September 30, 2025

Abstract

Objective: Based on the FAERS database, to systematically mine and quantitatively evaluate the adverse event signals of Sevelamer in the background of peritoneal dialysis medication, identify potential risk characteristics, and provide evidence-based basis for optimizing the clinical safe medication decisions of this population. **Methods:** The data of Sevelamer from the first quarter of 2004 to the first quarter of 2025 in the Adverse Event Reporting System (FAERS) database of the US FDA were extracted. The data were mined by reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN), and multiple gamma-Poisson contractile (MGPS). And the ADE signal mining results were systematically classified through Edition 26.1 of the "International Dictionary of Medical Terms". **Results:** A total of 1002 ADE reports with Sevelamer as the primary suspicion were retrieved, with a male-female ratio of 1.3:1. The age of the patients was concentrated in 18~85 years old (73.1%). 983 Sevelamer ADE signals were detected, involving 28 SOC. Among the top 10 PT in terms of the number of reports, there were 3 suspected positive signals not recorded in the instructions, mainly concentrated in metabolic and nutritional diseases, systemic diseases, reactions at the administration site, and adverse reactions related to various surgeries and medical procedures. **Conclusion:** When applying Sevelamer clinically, attention should be paid to the adverse reactions related to metabolic and nutritional diseases, and corresponding preventive measures should be taken to ensure the safety of patients' medication.

Keywords

Sevelamer, FAERS Database, Adverse Events, Signal Mining

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

慢性肾脏病(CKD)是一种继发于肾脏功能和/或结构发生明确变化的临床综合征,其特征是不可逆性和缓慢而进行性的演变,发病率占人口的 10%~13% [1],构成重大公共卫生负担。接受维持性腹膜透析的患者不仅普遍存在严重的高磷血症,同时常合并多种并发症(如高血压、贫血、矿物质骨代谢紊乱等),导致其多药联用现象普遍,治疗方案高度复杂[2]。高磷血症的管理至关重要,常需长期使用磷结合剂。司维拉姆(Sevelamer)是一种非钙、非金属、非吸收性的聚合物磷结合剂,可有效结合肠道中的磷酸盐,降低血磷水平,同时避免钙负荷增加和相关并发症,故在临床上可用于 CKD 腹膜透析患者,并已通过 FDA 审批,也是国际肾脏病治疗指南中推荐的首选药物之一[3][4]。因此,在患者多重用药的复杂背景下,系统评估司维拉姆的安全性,识别其潜在的不良事件信号,对于优化腹膜透析患者的临床安全用药决策至关重要。美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库是一个开放获取的平台,专门用于对已获批药物的上市后安全性进行监测[5]。随着司维拉姆在临床上的广泛应用,其安全性问题也逐渐得到关注,本研究通过 FAERS 数据库中

司维拉姆上市后的 ADE 数据进行挖掘与分析，以期为该药物的临床安全使用提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源

选取 FAERS 数据库中 2004 年第 1 季度至 2025 年第 1 季度的 ADE 报告数据。

2.2. 数据提取

以司维拉姆的通用名“Sevelamer”和商品名“Renagel”为检索词进行检索，统计其自 2004 年 1 月至 2025 年 3 月的 ADE 报告数据，获得首要怀疑药物为司维拉姆的 ADE 报告数。按照《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA) (26.1 版)中的术语对其 ADE 报告中的首选术语(Preferred term, PT)进行系统器官分类(System organ class, SOC)。

2.3. 信号挖掘

为了降低假阳性和假阴性信号的数量，本研究采用将以上方法联合使用筛选出重合信号。采用报告比值比(Reporting odds ratio, ROR)、比例报告比(Proportional reporting ratio, PRR)、贝叶斯置信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)和多项伽马泊松收缩器(Multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS)对数据进行挖掘。其中 ROR 信号生成条件：目标 ADE 报告数(a)≥3 且 95%置信区间(Confidence interval, CI)下限 > 1 [6]；PRR 信号生成条件：PRR 值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$ [7]；EBGM 法信号生成条件：EBGM05 ≥ 2；BCPNN 法信号生成条件：IC025 > 0 [8]。

3. 结果

3.1. ADE 报告的基本情况

共收集以司维拉姆为首要怀疑药物的 ADE 报告有 1002 份。在所有数据中除去性别、年龄、上报国家、上报者及结局缺失的报告，男女比例为 1.3:1，年龄集中在 18~64.9 (41.9%)和 65~85 岁(31.2%)之间，报告者职业以医师(46.5%)和消费者(14.7%)为主，主要结局以住院或住院时间延长(13.7%)和死亡(6.6%)为主；数据来自 39 个国家，主要上报国家是美国(36.5%)，其次是日本(23.0%)，见表 1。

Table 1. Basic information of Sevelamer’s adverse event reports

表 1. 司维拉姆不良事件报告基本信息

类别	报告数	构成比(%)
性别		
男	484	48.3
女	373	37.2
未知	145	14.5
年龄(岁)		
<18	15	1.5
18~64.9	420	41.9
65~85	313	31.2
>85	7	0.7

续表

未知	247	24.7
上报国家(前 5 名)		
美国	365	36.5
日本	230	23
法国	43	4.3
委内瑞拉	19	1.9
英国	16	1.6
上报者		
消费者	147	14.7
医疗专业人员	29	2.9
药师	93	9.3
医师	466	46.5
未知	267	26.6
报告结局		
死亡	66	6.6
残疾或永久性功能丧失	2	0.2
住院或住院时间延长	137	13.7
危及生命	5	0.5
其他严重的重要医疗事件	1044	10.4
未知	688	68.7

3.2. ADE 信号发生时间

结果显示 ADE 发生时间主要集中在 30 天内(6.7%)和 360 天之后(14.4%)，31~180 天之间为逐渐下降阶段，呈现一定的“前期集中、后期缓发”的分布特征，见表 2。

Table 2. Time of ADE signal occurrence
表 2. ADE 信号发生时间

时间(d)	报告数	构成比(%)
0~30	67	6.7
31~60	43	4.3
61~90	24	2.4
91~120	24	2.4
121~150	18	1.9
151~180	10	1.0
181~360	63	6.3
>360	144	14.4

3.3. ADE 信号在 SOC 水平分布情况及信号强度

共挖掘到 984 个信号，累及 28 个 SOC。如图 1 所示，司维拉姆 ADE 信号主要集中在胃肠系统疾病、各类检查、感染与寄生虫病等方面，见图 1。

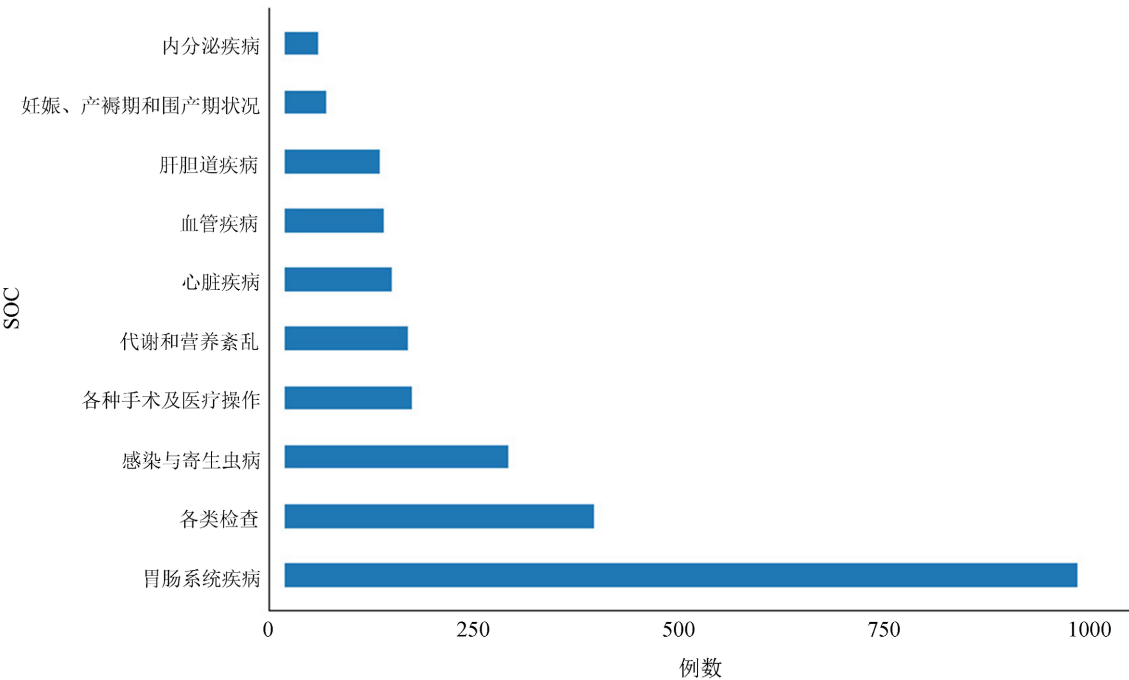


Figure 1. Distribution of SOC for the top 10 ADE signal quantities
图 1. ADE 信号数量排序前 10 位的 SOC 分布

同时计算了司维拉姆相关 ADE 信号在 SOC 水平上的信号强度，表 3 所示，排名前三的分别是胃肠系统疾病、各类手术及医疗操作与各类检查。

Table 3. Signal intensity of ADE at different SOC levels
表 3. SOC 水平上 ADE 的信号强度

SOC	例数	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC025)
胃肠系统疾病	963	4.1 (3.8~4.41)	3.24 (1632.81)	3.24 (3.05)	1.7 (1.59)
各种手术及医疗操作	155	3.38 (2.88~3.97)	3.27 (248.15)	3.27 (2.86)	1.71 (1.47)
代谢和营养紊乱	149	2.02 (1.71~2.38)	1.97 (73.05)	1.97 (1.72)	0.98 (0.74)
各类检查	376	1.85 (1.66~2.06)	1.76 (130.36)	1.76 (1.61)	0.81 (0.66)
感染与寄生虫病	271	1.51 (1.33~1.71)	1.47 (43.14)	1.47 (1.33)	0.56 (0.38)
内分泌失调	13	1.46 (0.84~2.51)	1.45 (1.85)	1.45 (0.92)	0.54 (-0.23)
心脏疾病	130	1.45 (1.21~1.72)	1.43 (17.15)	1.43 (1.23)	0.51 (0.26)
血管疾病	100	1.36 (1.11~1.66)	1.35 (9.14)	1.35 (1.14)	0.43 (0.14)
肝胆胆道疾病	39	1.22 (0.89~1.67)	1.21 (1.49)	1.21 (0.93)	0.28 (-0.18)
妊娠、产褥期和围产期状况	16	1.08 (0.66~1.76)	1.08 (0.09)	1.08 (0.71)	0.11 (-0.6)

3.4. 报告数和强度排前 10 位的 ADE 信号

司维拉姆报告数及强度排名前 10 位的 ADE 信号见表 4、表 5。司维拉姆的上报数量最多的 ADE 主要为便秘、死亡、腹泻等，信号强度最强的是肠内晶体沉积、动静脉瘘部位并发症、高磷酸血症，其次还观察到了目前未被药品说明书收录的 ADE 信号，包括肾囊肿感染、铁传递蛋白饱和度降低、血磷升高等。

Table 4. Top 10 signals ranked by the number of ADE reports
表 4. ADE 报告数排名前 10 位的信号

PT	报告数	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC025)
便秘	100	8.66 (7.1~10.57)	8.45 (658.28)	8.44 (7.15)	3.08 (2.79)
死亡	69	1.45 (1.14~1.84)	1.44 (9.33)	1.44 (1.18)	0.52 (0.18)
腹泻	56	1.57 (1.2~2.04)	1.56 (11.37)	1.56 (1.25)	0.64 (0.26)
住院治疗	49	6 (4.53~7.96)	5.93 (201.25)	5.93 (4.68)	2.57 (2.16)
恶心	47	1.06 (0.8~1.42)	1.06 (0.18)	1.06 (0.84)	0.09 (-0.33)
肠内晶体沉积	44	4543.08 (3248.83~6352.92)	4485.88 (154738.33)	3518.55 (2657.76)	11.78 (11.3)
高磷酸血症	44	400.92 (296.74~541.68)	395.89 (16920.98)	386.53 (300.5)	8.59 (8.16)
呕吐	43	1.65 (1.22~2.23)	1.64 (10.88)	1.64 (1.28)	0.72 (0.28)
大肠穿孔	41	106.29 (78.05~144.76)	105.06 (4199.23)	104.39 (80.62)	6.71 (6.26)
瘙痒	41	1.92 (1.41~2.61)	1.91 (17.75)	1.91 (1.47)	0.93 (0.48)

Table 5. The top 10 ADE signals ranked by signal strength
表 5. 信号强度排名前 10 位的 ADE 信号

PT	报告数	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC025)
肠内晶体沉积	44	4543.08 (3248.83~6352.92)	4485.88 (154738.33)	3518.55 (2657.76)	11.78 (11.3)
动静脉瘘部位并 发症	38	1123.08 (807.17~1562.61)	1110.87 (39451)	1040.11 (788.96)	10.02 (9.54)
高磷酸血症	44	400.92 (296.74~541.68)	395.89 (16920.98)	386.53 (300.5)	8.59 (8.16)
肾囊肿感染	3	365.51 (116.35~1148.24)	365.2 (1065.75)	357.23 (137.08)	8.48 (7.02)
铁传递蛋白饱 和度降低	4	182.47 (68.07~489.11)	182.26 (713.1)	180.26 (78.99)	7.49 (6.19)
铁传递蛋白饱 和度升高	3	150.7 (48.33~469.94)	150.57 (441.67)	149.21 (57.61)	7.22 (5.77)
胃肠粘膜疾病	5	138.44 (57.37~334.05)	138.24 (675.52)	137.09 (65.6)	7.1 (5.91)

续表

血磷升高	17	114.91 (71.23~185.36)	114.35 (1896.95)	113.57 (76.12)	6.83 (6.14)
口服药并发症	6	107.27 (48.03~239.55)	107.08 (626.45)	106.39 (54.32)	6.73 (5.64)
大肠穿孔	41	106.29 (78.05~144.76)	105.06 (4199.23)	104.39 (80.62)	6.71 (6.26)

4. 讨论

4.1. 报告基本情况

本研究共收集 1002 份司维拉姆 ADE 报告，男女比例为 1.3:1，相关研究显示，司维拉姆可用于接受腹膜透析(PD)治疗的 CKD 患者，可有效降低血磷，并具有一定的血脂改善作用，其在高钙血症风险较高的 PD 人群中尤具优势，其中在接受维持性透析治疗的终末期肾病(ESRD)患者中，男性比例高于女性[9]-[11]，且有研究表明男性患者在磷结合剂治疗中所需剂量可能高于女性[12]。发生 ADE 的年龄范围中 18 岁以下和 85 岁以上的患者占比最低，可能是在未成年群体中，临床试验数据较少，临床使用时较为谨慎使用该药物，而高龄患者常伴有多种基础疾病，用药后出现的 ADE 症状可能不很明确，导致错估或遗漏报告[13]。与其他钙基结合剂相比，司维拉姆虽能降低高钙血症风险，但胃肠不良事件更为突出，且其晶体沉积——溃疡/穿孔链条信号更具特异性，表明司维拉姆在获益与风险间存在不同于同类药物的特点[14] [15]。

4.2. 相关 ADE 分析

研究表明，司维拉姆常见的 ADE 主要集中在便秘、死亡、腹泻、住院治疗、恶心、肠内晶体沉积、高磷酸血症等方面，与相关说明书中记载的常见不良反应基本一致，证实了本研究的可靠性。其排名首位的 SOC 为胃肠道系统疾病，而具体 PT 信号主要包括腹泻、便秘、恶心、呕吐、大肠穿孔及肠内晶体沉积等，原因可能是由于司维拉姆是一种聚合物阴离子交换树脂，是由含有氨的不可吸收水凝胶内的碳聚合物主链组成，氨可以配制成碳酸盐(Renvela®)或盐酸盐(Renagel®)，再被胃中的酸性环境解离，释放出在肠道内结合磷酸盐的聚合物，产生磷酸盐结晶凝结核(称为司维拉姆晶体)，而这些晶体又可嵌入胃肠粘膜，引发炎症、溃疡甚至穿孔，此外其蠕动抑制作用可引发便秘和粪石，进一步增加肠梗阻和穿孔风险[16]-[18]。

此外，亦有相关临床病例证实其胃肠道风险，Margareta Fistrek Prlic 等[19]报道了一例 CKD 患者使用司维拉姆治疗 7 日后引起下消化道严重出血的案例。该患者为 74 岁老年患者，经低剂量司维拉姆治疗出现严重的胃肠道并发症，内镜发现乙状结肠多发深溃疡及黏膜水肿，病理显示典型“鱼鳞状”司维拉姆结晶伴急性溃疡，确认为司维拉姆相关结肠炎，该患者停药后 11 天症状改善，但后因严重心脏瓣膜病情去世。即使是使用低剂量司维拉姆，也可能诱发严重胃肠损伤，需在临床中高度警惕，并及时进行干预检查。Meeta Desai 等[20]报道了一例司维拉姆致晶体相关性结肠炎伴溃疡从而引起便血和腹痛的案例，该患者在使用司维拉姆后出现反复腹痛与便血，经检查后确认存在“晶体碎片”及急性炎症，停药后症状显著改善，再次表明司维拉姆具备严重的胃肠疾病风险。

虽然多项研究[21]显示司维拉姆作为非钙磷结合剂可能降低慢性肾病患者的全因及心血管死亡率，但部分病例报告出现死亡结局，进一步研究发现原因可能是上述所讲的司维拉姆晶体沉积在肠粘膜中引发急性炎症、溃疡、穿孔及出血等严重可致死的胃肠道疾病，例如，Claudia Yuste 等[17]人通过病例系列报道发现，结肠穿孔和急性出血可能直接导致患者死亡。此外，CKD 透析患者本身就具有其他严重疾病、高龄、免疫功能低下等高风险因素，虽有研究显示司维拉姆可降低死亡率，但在存在多种高风险因素的情况下，极大可能引起死亡，特别是出现严重不良事件时未能及时进行干预时[22]。综上，在临床应用中应在监测胃肠道症状的基础上，结合患者整体风险进行综合评估。

4.3. 新的 ADE 信号分析

在报告例数前 10 位的 PT 中, 未在药品说明书中记载的可疑不良信号主要包括住院治疗, 而代谢及营养类疾病、全身性疾病、给药部位反应及医疗操作相关并发症则构成新的 SOC。本研究还发现司维拉姆与晶体沉积相关胃肠并发症的连续性信号, 但在同类药物中并未观察到相似的病理学证据, 凸显了其差异性风险特征。

值得注意的是, 本研究中仍有部分病例报告了高磷酸血症, 因司维拉姆可用于治疗高磷酸血症, 故极大可能反映的是治疗失败或适应证偏倚, 而非新的不良反应, 其可能原因包括药物结合亲和力有限、剂量不足、患者依从性差, 或合并用药(如制酸剂、钙/铁补剂)影响药效[23][24]。同时也要警惕司维拉姆对全身性疾病及给药部位各种反应、各种手术及医疗操作的影响, Christina Tieu 等[25]报道了一例 74 岁女性透析患者在服用司维拉姆两个月后出现严重腹痛和血便, 入院后经检查提示直肠/乙状结肠黏膜深入溃疡, 并伴典型“鱼鳞状”司维拉姆结晶沉积, 结果提示司维拉姆晶体直接致病且可引发严重胃肠并发症, 需住院诊疗。综上所述, 在临床用药时需全面理解司维拉姆引起的 ADE 信号。

4.4. 研究局限性

本研究存在一定的局限性: 该药物多用于高风险人群, 其 ADE 易受疾病严重程度和适应症的影响; 若患者合用抗凝药、质子泵抑制剂等药物影响胃肠出现或血磷控制情况, 以及用药的剂量均亦会影响其最终结果。同时, FAERS 数据库为自发呈报系统, 易出现漏报与病例信息残缺等数据流失现象, 影响综合分析效果。基于以上影响因素, 本研究仅能说明司维拉姆与 ADE 存在统计层面的关联, 并未能充分明确两者间的因果关联, 还需进一步结合具体病例、药品说明书及相关文献进行因果判定, 才能更准确评估。

综上所述, 司维拉姆最常见的 ADE 为腹泻、便秘、恶心、呕吐、大肠穿孔、肠内晶体沉积、死亡及住院治疗等。临床在使用该药物时应密切关注其腹泻、大肠穿孔、肠内晶体沉积等不良事件, 加强患者的用药教育, 指导患者正确处理腹泻、便秘等胃肠道不良反应; 因此, 本研究发现的潜在新不良事件信号(如高磷血症等), 提示临床医师与药师在应用司维拉姆时需保持高度警惕, 加强用药监测与评估, 以优化腹膜透析患者的个体化用药安全策略。

基金项目

项目名称: 腹膜透析患者药物治疗全生态管理体系的构建及应用; 项目编号: 2024YSXH03。

参考文献

- [1] Ammirati, A.L. (2020) Chronic Kidney Disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, **66**, s03-s09. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.3>
- [2] ter Meulen, K.J., Ye, X., Wang, Y., Usvyat, L.A., van der Sande, F.M., Konings, C.J., *et al.* (2023) Variability of Serum Phosphate in Incident Hemodialysis Patients: Association with All-Cause Mortality. *Kidney360*, **4**, 374-380. <https://doi.org/10.34067/kid.0000000000000062>
- [3] Ketteler, M., Evenepoel, P., Holden, R.M., Isakova, T., Jørgensen, H.S., Komaba, H., *et al.* (2025) Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, **107**, 405-423. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.11.013>
- [4] Ketteler, M., Block, G.A., Evenepoel, P., Fukagawa, M., Herzog, C.A., McCann, L., *et al.* (2018) Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Annals of Internal Medicine*, **168**, 422-430. <https://doi.org/10.7326/m17-2640>
- [5] Caruso, I., Di Gioia, L., Di Molfetta, S., Caporusso, M., Cignarelli, A., Sorice, G.P., *et al.* (2024) The Real-World Safety

- Profile of Tirzepatide: Pharmacovigilance Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *Journal of Endocrinological Investigation*, **47**, 2671-2678. <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02441-z>
- [6] Bate, A. and Evans, S.J.W. (2009) Quantitative Signal Detection Using Spontaneous ADR Reporting. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **18**, 427-436. <https://doi.org/10.1002/pds.1742>
- [7] Evans, S.J.W., Waller, P.C. and Davis, S. (2001) Use of Proportional Reporting Ratios (PRRs) for Signal Generation from Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **10**, 483-486. <https://doi.org/10.1002/pds.677>
- [8] Bate, A., Lindquist, M., Edwards, I.R., Olsson, S., Orre, R., Lansner, A., *et al.* (1998) A Bayesian Neural Network Method for Adverse Drug Reaction Signal Generation. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **54**, 315-321. <https://doi.org/10.1007/s002280050466>
- [9] Chesnaye, N.C., Carrero, J.J., Hecking, M. and Jager, K.J. (2023) Differences in the Epidemiology, Management and Outcomes of Kidney Disease in Men and Women. *Nature Reviews Nephrology*, **20**, 7-20. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00784-z>
- [10] Wyld, M.L.R., Mata, N.L.D.L., Vieceili, A., Swaminathan, R., O'Sullivan, K.M., O'Lone, E., *et al.* (2022) Sex-Based Differences in Risk Factors and Complications of Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*, **42**, 153-169. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2022.04.006>
- [11] Swartling, O., Rydell, H., Stendahl, M., Segelmark, M., Trolle Lagerros, Y. and Evans, M. (2021) CKD Progression and Mortality among Men and Women: A Nationwide Study in Sweden. *American Journal of Kidney Diseases*, **78**, 190-199.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.11.026>
- [12] Mayne, K.J., Sullivan, M.K. and Lees, J.S. (2023) Sex and Gender Differences in the Management of Chronic Kidney Disease and Hypertension. *Journal of Human Hypertension*, **37**, 649-653. <https://doi.org/10.1038/s41371-023-00843-9>
- [13] Jennings, E.L.M., Murphy, K.D., Gallagher, P. and O'Mahony, D. (2020) In-Hospital Adverse Drug Reactions in Older Adults; Prevalence, Presentation and Associated Drugs—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Age and Ageing*, **49**, 948-958. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa188>
- [14] Cernaro, V., Santoro, D., Lacquaniti, A., *et al.* (2016) Phosphate Binders for the Treatment of Chronic Kidney Disease: Role of Iron Oxyhydroxide. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, **9**, 11-19.
- [15] Uy, P.P., Vinsard, D.G. and Hafeez, S. (2018) Sevelamer-Associated Rectosigmoid Ulcers in an End-Stage Renal Disease Patient. *ACG Case Reports Journal*, **5**, e83. <https://doi.org/10.14309/02075970-201805000-00083>
- [16] Bathobakae, L., Phuu, P., Yasin, S., Bashir, R., Escobar, J., Yuridullah, R., *et al.* (2024) Sevelamer-Induced Gastrointestinal Mucosal Injury: A Critical Review for Clinicians. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, **14**, 58-65. <https://doi.org/10.55729/2000-9666.1424>
- [17] Yuste, C., Mérida, E., Hernández, E., García-Santiago, A., Rodríguez, Y., Muñoz, T., *et al.* (2017) Gastrointestinal Complications Induced by Sevelamer Crystals. *Clinical Kidney Journal*, **10**, 539-544. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx013>
- [18] Keri, K., Veitla, V. and Samji, N. (2019) Ischemic Colitis in Association with Sevelamer Crystals. *Indian Journal of Nephrology*, **29**, 191-193. https://doi.org/10.4103/ijn.ijn_80_18
- [19] Fistrek Prlic, M., Jelakovic, M., Brinar, M., Grgic, D., Romić, I., Marusic, Z., *et al.* (2023) Case Report: Sevelamer-Associated Colitis—A Cause of Pseudotumor Formation with Colon Perforation and Life-Threatening Bleeding. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article ID: 1097469. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1097469>
- [20] Lai, T., Frugoli, A., Barrows, B. and Salehpour, M. (2020) Sevelamer Carbonate Crystal-Induced Colitis. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*, **2020**, Article ID: 4646732. <https://doi.org/10.1155/2020/4646732>
- [21] Molina, P., Molina, M.D., Carrero, J.J., Escudero, V., Torralba, J., Castro-Alonso, C., *et al.* (2023) Sevelamer Use and Mortality in People with Chronic Kidney Disease Stages 4 and 5 Not on Dialysis. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 7631. <https://doi.org/10.3390/jcm12247631>
- [22] Todd, J., Saboori, S., Zeidan, J., Ahrens, W., Jacobs, C. and Moshiree, B. (2024) Sevelamer-Induced Gastrointestinal Disease in 12 Patients with End-Stage Renal Disease: A Case Series. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **15**, e00679. <https://doi.org/10.14309/ctg.00000000000000679>
- [23] Pai, A.B. and Shepler, B.M. (2009) Comparison of Sevelamer Hydrochloride and Sevelamer Carbonate: Risk of Metabolic Acidosis and Clinical Implications. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **29**, 554-561. <https://doi.org/10.1592/phco.29.5.554>
- [24] Shaman, A.M. and Kowalski, S.R. (2016) Hyperphosphatemia Management in Patients with Chronic Kidney Disease. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **24**, 494-505. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.01.009>
- [25] Tieu, C., Moreira, R.K., Song, L.M.W.K., Majumder, S., Papadakis, K.A. and Hogan, M.C. (2016) A Case Report of Sevelamer-Associated Recto-Sigmoid Ulcers. *BMC Gastroenterology*, **16**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0441-4>