

Profilo clinico e farmacoeconomico di carbonato di lantanio nel trattamento dell'iperfosfemia del paziente renale cronico dializzato

Mario Eandi ⁽¹⁾



ABSTRACT

Hyperphosphatemia is recognized as a principal mineral disorder in chronic kidney disease (CKD) that leads to the development of secondary hyperparathyroidism. Approximately 70% of patients with end-stage renal disease (ESRD) and dialysis have hyperphosphataemia, which is associated with renal osteodystrophy, metastatic calcification and increased mortality and morbidity. Despite dietary restriction and dialysis, most patients will require a phosphate-binding agent to treat this condition.

Lanthanum carbonate is a new, potent, selective, no-resin, non-calcium phosphate binder that retains high affinity for phosphate over a wide pH range, does not bind bile acids or contribute to metabolic acidosis. Taken with food, it is well tolerated. It is poorly absorbed and does not require functioning kidneys to be removed from the body. There is no evidence from current studies that it accumulates to biologically significant levels in tissues. Lanthanum carbonate has been shown in clinical studies of up to 6 years to be an effective, well-tolerated phosphate binder. Lanthanum carbonate controls hyperphosphataemia without increasing calcium intake above guideline targets and has the potential to reduce pill burden and increase patient compliance compared with other phosphate binders. Reported adverse effects are mainly gastrointestinal, and do not differ from those of calcium carbonate.

The new phosphate binders, lanthanum carbonate and sevelamer, have increased the possibilities for serum phosphate control, at the expenses of significant increases in costs. The cost-effectiveness of lanthanum carbonate has been assessed by three different studies. A recent analysis, conducted on the perspective of the UK NHS, shows it is cost-effective to follow current treatment guidelines and treat all patients who are not adequately maintained on calcium carbonate (serum phosphorus above 5.6 mg/dl) with second-line lanthanum carbonate. This is particularly the case for patients with serum phosphorus above 6.6 mg/dl. A retrospective analysis, performed on IHCSI data base (USA), and a prospective study conducted in Spain show that lanthanum carbonate is cost-effective as compared with sevelamer, requiring less number of tablets, a fact that might improve adherence, and that probably explains better results with lower costs.

Keywords: lanthanum carbonate, chronic kidney disease, hyperphosphatemia
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2010; 11(1): 13-26

INTRODUZIONE

L'insufficienza renale cronica (CKD) in stadio terminale (stadio 5 o *End-Stage Renal Disease* – ESRD) colpisce circa un milione di pazienti nel mondo e si stima che la sua prevalenza aumenti di circa il 7% ogni anno in relazione all'invecchiamento della popolazione e all'incremento dei casi di diabete mellito e di ipertensione [1-3]. In Italia la prevalenza di pazienti ESRD in terapia renale sostitutiva (RRT) negli anni 2003-2005 è stata stimata rispettivamente in 51.281, 59.185 e 44.387 casi, pari a un tasso di 886, 1.022 e 755 per milione di abitanti. Negli stessi anni il tasso di incidenza (nuovi casi) è stato rispettivamente di 133, 161

e 121 per milione di abitanti [3]. Nel 2007 il registro europeo ERA-EDTA riportava un tasso di incidenza e un tasso di prevalenza rispettivamente di 150,1 e di 1.062 unità per milione di abitanti [4]. Il paziente affetto da ESRD viene sottoposto a RRT, con emodialisi o dialisi peritoneale, ed avviato al trapianto di rene appena possibile, quando indicato dalle linee guida. In Italia, nel 2005, il tasso di trapianti renali è stato di 30,5 unità per milione di abitanti e la prevalenza di trapianti renali funzionanti negli anni 2003-2005 è stata rispettivamente di 184, 263 e 196 unità per milione di abitanti [3]. Pertanto solo una percentuale modesta (meno di un quinto circa) dei pazienti affetti da ESRD ha l'opportunità di ricevere un trapianto rena-

⁽¹⁾Cattedra di Farmacologia Clinica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Torino

Corresponding author
Mario Eandi
mario.eandi@unito.it

le, mentre oltre l'80% deve essere trattato con emodialisi (in Italia circa il 90%) o con dialisi peritoneale (circa il 10%). La sopravvivenza dei pazienti in dialisi è mediamente inferiore a 10 anni; a cinque anni dall'inizio del trattamento dialitico sopravvivono poco più del 50% dei pazienti [5,6].

Iperfosfatemia e iperparatiroidismo secondario

L'insufficienza renale cronica comporta una complessa modificazione dell'omeostasi del calcio-fosforo che coinvolge progressivamente anche le paratiroidi fino a determinare un quadro di iperparatiroidismo secondario (*Secondary Hyperparathyroidism* – SHPT) in un'elevata percentuale di pazienti [7-10]. Si stima che oltre il 50% dei pazienti con insufficienza renale cronica in stadio terminale sviluppi iperparatiroidismo secondario [3,7]. La progressiva perdita di funzione renale comporta sempre una progressiva riduzione della produzione di calcitriolo [vitamina D3 attiva o $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] e della escrezione dei fosfati. Nei pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD) il processo di 1α -idrossilazione renale, essenziale per l'attivazione della vitamina D, è danneggiato e i livelli sierici di calcitriolo rimangono troppo bassi per attivare correttamente i recettori nucleari della vitamina D presenti nelle cellule dell'epitelio intestinale, delle ghiandole paratiroidi, del tessuto osseo e di diversi altri tessuti [8,9]. Ne consegue una riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio e della mobilizzazione del calcio dalle ossa, nonché una ridotta soppressione della secrezione di paratormone, tutti fattori che contribuiscono a indurre lo stato di ipocalcemia conseguente all'insufficienza renale cronica.

La fosfatemia dipende dal bilancio tra assunzione di fosfati con gli alimenti ed escrezione renale. La riduzione della escrezione renale di fosfati, correlata al grado di insufficienza renale cronica, comporta un eccessivo accumulo con comparsa di iperfosfatemia. Il metabolismo del fosforo è correlato dinamicamente a quello del calcio, ed entrambi hanno le ossa come loro principale serbatoio. L'eccesso di fosfati contribuisce a causare ipocalcemia mediante la formazione di complessi con il calcio sierico. Inoltre, elevate concentrazioni di fosfati stimolano direttamente le ghiandole paratiroidi a produrre e liberare maggiori quantità di PTH, con la conseguenza di aumentare la mobilizzazione del calcio dalle ossa e di ridurre l'escrezione renale di calcio [9]. Gli elevati livelli di fosfatemia e i bassi livelli sierici di calcio e di calcitriolo stimolano le paratiroidi a produrre e liberare maggiori quantità di ormone paratiroideo (PTH), nel tentativo di compensare il sistema. Poiché il danno renale è irreversibile e progressivo anche l'iperpara-

tiroidismo secondario è destinato a peggiorare progressivamente con gradi differenti di iperplasia ghiandolare [9,10]. Nei casi più gravi e di lunga durata l'iperplasia può comportare la proliferazione monoclonale di cellule della paratiroidi con formazione di noduli rapidamente crescenti di dimensioni, ma relativamente scarsi di recettori del calcio e della vitamina D, rendendo maggiormente problematico il controllo dei livelli di PTH [10]. L'emodialisi non riesce a eliminare l'eccesso di fosforo dall'organismo della maggior parte dei pazienti dializzati che pertanto presentano iperfosfatemia, una condizione considerata fattore di rischio indipendente di aumentata morbilità e mortalità [11-13]. Le principali complicanze consistono nell'iperparatiroidismo secondario, nell'osteodistrofia e nelle calcificazioni extraossee metastatiche [14].

Alcuni recenti studi di Block e colleghi hanno dimostrato che livelli di fosfatemia superiori a 5,5 mg/dl sono associati a un significativo aumento del rischio relativo (RR) di mortalità [11,12]. Inoltre, anche l'ipercalcemia e il prodotto calcio x fosforo (Ca x P) al di fuori del range di normalità sono associati a un aumento del rischio di mortalità [11-13]. Secondo l'ipotesi più accreditata, le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo e l'SHPT indurrebbero calcificazioni vascolari che coinvolgerebbero anche i vasi coronarici, responsabili di cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, aritmie, arresto cardiaco e morte improvvisa [11,14-21]. Circa il 50% delle cause di morte registrate nei pazienti in dialisi sono di origine cardiaca [3]; diversi fattori, oltre alle alterazioni del metabolismo del calcio-fosforo, sono stati correlati alla mortalità cardiaca del paziente in dialisi e tra questi i principali sono l'ipertensione arteriosa, l'intolleranza al glucosio, l'elevata concentrazione di omocisteina, la proteina C reattiva (PCR) e le dislipidemie [3,11,22].

Linee guida per la terapia delle alterazioni del metabolismo minerale

La *National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-K/DOQI) nel 2003 ha pubblicato le linee guida per la terapia delle alterazioni del metabolismo dei pazienti con diverso grado di insufficienza renale cronica [23]. Queste linee guida raccomandano di mantenere la fosfatemia a livelli compresi tra 3,5 e 5,5 mg/dl, la calcemia ai livelli inferiori del range di normalità (8,4-9,5 mg/dl) e la concentrazione di PTH a livelli inferiori di 300 pg/ml. Inoltre, il prodotto Ca x P dovrebbe essere monitorato e mantenuto a valori inferiori a 55 mg^2/dl^2 [23]. I valori target raccomandati dalle linee guida K/DOQI non sono facilmente raggiungibili. Lo studio multicentrico internazionale DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) ha evidenziato una diffusa

difficoltà a raggiungere i livelli target di fosfatemia, calcemia, Ca x P e PTH raccomandati dalle linee guida K/DOQI e solo il 4,5-5,5% dei pazienti studiati era contemporaneamente a target per tutti questi parametri [24,25]. Negli Stati Uniti solo il 44% dei 4.000 pazienti esaminati raggiungeva il target K/DOQI per la fosfatemia [24] e circa il 40-80% dei pazienti con CKD sottoposti a dialisi presentano livelli di PTH oltre 300 pg/ml, indicato come target terapeutico dalle principali linee guida [14,23]. Le conclusioni dello studio DOPPS indicano che le terapie finora a disposizione non permettono un ottimale controllo della malattia in un ampio numero di pazienti [25].

Le linee guida K/DOQI, dopo aver fissato i range ottimali dei livelli sierici di Ca, P, Ca x P e PTH da raggiungere nei pazienti con CKD ai differenti stadi, indica anche i trattamenti da applicare. Punti fermi del trattamento delle alterazioni del metabolismo minerale nei pazienti ESRD sono: il controllo della fosfatemia mediante dieta iposforica, l'ottimizzazione della rimozione dialitica dei fosfati e la somministrazione di leganti dei fosfati; la modulazione del bilancio del calcio mediante l'integrazione dietetica di calcio ed un'appropriata concentrazione di calcio nel dialisato; la soppressione delle ghiandole paratiroidi mediante somministrazione di vitamina D attiva o analoghi [25]. Dopo la pubblicazione delle linee guida è stato reso disponibile un primo farmaco calciomimetico, il cinacalcet, dimostratosi efficace nel sopprimere l'iperparatiroidismo secondario del paziente ESRD in dialisi mediante la modulazione del recettore del calcio presente nelle ghiandole delle paratiroidi, nel tessuto osseo, nella mucosa intestinale e nel tubulo renale [26,27]. Nonostante la disponibilità di calciomimetici, analoghi della vitamina D (paracalcitolo) e leganti dei fosfati, il controllo delle alterazioni del metabolismo minerale e dell'iperparatiroidismo secondario risulta ancora non ottimale in molti pazienti con ESRD [28,29].

Terapia farmacologica dell'iperfosfatemia

Il controllo dell'iperfosfatemia continua a essere il primo obiettivo da perseguire per ridurre i rischi di morbilità e mortalità correlati alle alterazioni del metabolismo minerale del grave paziente renale cronico [30-32]. L'iperfosfatemia del paziente in dialisi può essere controllata solo parzialmente riducendo l'introito dietetico di fosforo. Ogni seduta dialitica rimuove circa 800 mg di fosforo ma è praticamente impossibile ridurre l'apporto dietetico di fosforo a meno di 1.000 mg al giorno, dovendo provvedere ad un apporto proteico giornaliero di almeno 1-1,2 g/kg [32]. Pertanto la maggior parte dei pazienti dializzati, ben nutriti, presenta un bilancio positivo del fosforo e circa il 90% dovrebbe utilizzare leganti

dei fosfati per ridurre l'assorbimento del fosforo alimentare e mantenere la fosfatemia entro livelli di sicurezza [33-36]. I sali di calcio sono, oggi, i più comuni leganti dei fosfati, usati come terapia standard da oltre 20 anni, da quando sono stati dimostrati i gravi effetti tossici acuti (encefalopatie e patologie del sistema nervoso centrale) e cronici (osteomalacia, miopatie, epatopatia, anemia) dei sali di alluminio [37].

I principali sali di calcio utilizzati come leganti dei fosfati sono carbonato, acetato e α -chetoglutarato. In Italia, il più utilizzato nella pratica clinica è calcio carbonato, disponibile in commercio in diverse formulazioni, tutte a basso prezzo, ma con differente biodisponibilità. La solubilità e l'azione legante di carbonato di calcio è pH-dipendente e richiede un ambiente acido come condizione ottimale. Diversi fattori biofarmaceutici (tipo di formulazione) e clinici (secrezione gastrica, uso di farmaci antiacidi, bassa compliance) possono ridurre l'efficacia di carbonato di calcio e comportare un insoddisfacente controllo dell'iperfosfatemia [33-35]. Pertanto, per raggiungere il target spesso occorre somministrare dosi elevate di sali di calcio che possono indurre ipercalcemia [31]. Secondo le linee guida K/DOQI l'assunzione totale di calcio, con alimenti e con farmaci, non dovrebbe superare i 2.000 mg/die [23,24]. I pazienti in dialisi trattati con sali di calcio come leganti dei fosfati tendono ad avere un bilancio positivo del calcio e a depositare il surplus in diversi tessuti dell'organismo: cuore, arterie, cute, polmoni, tratto gastrointestinale e reni [33-36].

È opinione consolidata che l'elevata frequenza di calcificazioni vascolari derivanti dall'utilizzo di questi farmaci contribuisca all'elevato tasso di mortalità cardiovascolare osservato nei pazienti dializzati. Infatti, in tali pazienti gli unici fattori di rischio modificabili sono rappresentati dai livelli sierici di fosforo e dall'assunzione di calcio: peraltro le calcificazioni cardiovascolari compaiono in tempi brevi e il loro sviluppo è già evidente dopo sei mesi di terapia [17-21,38-40]. Come alternativa ai sali di calcio sono stati sviluppati altri farmaci capaci di legare i fosfati, ma privi di calcio e di alluminio: il polimero cationico sevelamer cloridrato (Renagel®) [41-44] e più recentemente carbonato di lantanio (Foznol®) [45-57].

PROFILO TERAPEUTICO DI CARBONATO DI LANTANIO

Carbonato di lantanio è l'ultimo legante dei fosfati introdotto nell'armamentario terapeutico del nefrologo per trattare i pazienti dializzati che presentano un quadro di iperfosfatemia. Il suo profilo farmaco-tossicologico e terapeutico è stato descritto e analizzato in alcune recenti review [45-57].

Farmacodinamica e farmacocinetica

Il lantanio è l'elemento trivalente cationico più elettropositivo tra quelli del gruppo delle terre rare. È un forte accettore con una spiccata preferenza per gli anioni contenenti ossigeno, pertanto forma complessi molto resistenti con i comuni ligandi biologici che contengono gruppi carbossilici e fosfati (PO_4^{3-}). Carbonato di lantanio e fosfato di lantanio sono molto poco solubili e quindi sono scarsamente assorbiti dal tratto gastrointestinale [58]. Nell'ambiente acido dello stomaco e nella parte alta del tenue carbonato di lantanio si dissocia abbondantemente e lega i fosfati. *In vitro*, oltre il 97% dei fosfati vengono rimossi da un eccesso due volte molare di carbonato di lantanio [59]. *In vivo*, nel ratto con insufficienza renale sperimentale, carbonato di lantanio è risultato più efficace di calcio carbonato e di sevelamer nel legare i fosfati presenti nella dieta [59]. Studi su modelli animali e nell'uomo hanno dimostrato che l'assorbimento gastrointestinale di lantanio è molto basso e la biodisponibilità assoluta orale è inferiore allo 0,001% della dose [60-63]. Il picco di concentrazione plasmatica si registra dopo circa 4,5 ore dalla somministrazione e la concentrazione di *steady-state* si raggiunge dopo 2-3 settimane di trattamento senza subire variazioni apprezzabili a tempi lunghi [60]. Il lantanio assorbito viene eliminato prevalentemente per via biliare e solo in minima percentuale (circa 0,0004%) per via renale [60,63]. Questa caratteristica farmacocinetica differenzia nettamente lantanio dall'alluminio: quest'ultimo, infatti, oltre a essere assorbito in percentuali più elevate, viene eliminato prevalentemente per via renale e tende ad accumularsi maggiormente nei soggetti nefropatici [64,65]. Lantanio ha dimostrato una scarsa tendenza al deposito tissutale. Recenti analisi farmacocinetiche hanno evidenziato che il tessuto osseo è il principale sito di deposito del lantanio assorbito senza, tuttavia, mai costituire una condizione di rischio simile a quella indotta dall'accumulo di alluminio [66]. La somministrazione di carbonato di lantanio non interferisce con la farmacocinetica di digossina e di warfarin [67], mentre può ridurre l'assorbimento di fluorochinoloni per la formazione di chelati [68].

Efficacia clinica verso placebo

Il farmaco Fozno[®], attualmente in commercio, è una formulazione orale costituita da compresse masticabili contenenti 500, 750 o 1.000 mg di carbonato di lantanio. Due studi clinici multicentrici di fase IIIb, condotti in aperto, hanno dimostrato che questa formulazione, in monoterapia, facilita il raggiungimento dei livelli target fissati dal K/DOQI e il loro mantenimento a lungo termine, nella maggior parte dei pazienti in dialisi con una sola compressa assunta durante o immediatamente dopo

i pasti principali, e in pochi casi al massimo con due [69,70].

Il disegno di uno dei due studi prevedeva una fase di *dose-titration* di 4 settimane fino a una dose massima di carbonato di lantanio pari a 3.000 mg/die, suddivisa in tre somministrazioni, una per ciascun pasto principale; i soggetti non-responders a dosi ≤ 3.000 mg/die venivano quindi randomizzati in tre gruppi, trattati rispettivamente con 3.000, 3.750 o 4.500 mg/die per altre 4 settimane. Il 54% dei pazienti raggiungeva il controllo della fosfatemia entro le prime 4 settimane di trattamento con dosi di carbonato di lantanio ≤ 3.000 mg/die; tra i soggetti non-responders entro 4 settimane, il trattamento per altre 4 settimane alle dosi di 3.000, 3.750 o 4.500 mg/die ha fatto registrare un ulteriore incremento del tasso di soggetti a target rispettivamente del 25%, 38% e 32%. Il prodotto Fozno[®] è dunque un efficace legante dei fosfati che può facilitare la compliance del paziente e migliorare complessivamente il risultato clinico [70].

Studi clinici comparativi di efficacia e tollerabilità

Due studi di fase III, a gruppi paralleli randomizzati, hanno confrontato l'efficacia di carbonato di lantanio con quella di calcio carbonato nel controllare la fosfatemia, la calcemia e il prodotto $\text{Ca} \times \text{P}$ [71,72]. Uno studio multicentrico europeo ha incluso 800 pazienti randomizzati a ricevere un trattamento a base di carbonato di lantanio o di calcio carbonato per sei mesi: durante le prime 5 settimane la dose è stata aggiustata in modo da ottenere il controllo dei livelli di fosfatemia [71]. Le dosi di carbonato di lantanio necessarie per portare a target i pazienti variavano da 750 a 3.000 mg/die, mentre le dosi di calcio carbonato variavano da 1.500 a 9.000 mg/die. Circa il 65% dei pazienti di entrambi i gruppi ha raggiunto il controllo dei fosfati, ma nel gruppo trattato con calcio carbonato questo risultato ha comportato anche un significativo aumento dei casi di ipercalcemia (20,2% dei pazienti vs 0,4%), pertanto il prodotto $\text{Ca} \times \text{P}$ risultava meglio controllato nel gruppo trattato con carbonato di lantanio [71]. Risultati simili sono stati osservati in uno studio giapponese, pubblicato recentemente, il primo a essere condotto in doppio cieco per confrontare carbonato di lantanio con calcio carbonato. Entrambi i farmaci, gestiti in doppio cieco, hanno dimostrato equivalente efficacia nel controllare l'iperfosfatemia dei pazienti dializzati, ma carbonato di lantanio è risultato migliore nel ridurre l'incidenza di ipercalcemia [72]. Uno studio in aperto a lungo termine ha incluso i pazienti precedentemente arruolati nello studio comparativo di Hutchinson e colleghi [71] che aveva confrontato l'efficacia a 6 mesi di carbonato di lantanio e di calcio carbonato [73]. In questo studio di estensione di ulteriori 2 anni,

i pazienti trattati con lantanio hanno continuato ad assumere la loro dose di mantenimento, mentre quelli trattati con calcio carbonato hanno cambiato passando a lantanio attraverso una fase di *dose-titration*. Dopo 6 mesi della fase di estensione la percentuale di pazienti con fosfatemia a target ($\leq 1,80$ mmol/l) era del 63,3% nel gruppo che aveva continuato lantanio e del 58,4% nel gruppo passato da calcio carbonato a carbonato di lantanio; al termine dei due anni di estensione il 54,4% dei pazienti era ancora a target per i livelli di fosfatemia. L'incidenza di ipercalcemia è crollata dal 20,2%, all'inizio della switch, al 2,7%, dopo il passaggio a carbonato di lantanio [73].

Carbonato di lantanio è stato confrontato non solo con calcio carbonato ma, più in generale, anche con la terapia standard per il trattamento dell'iperfosfatemia [74]. Uno studio in aperto ha studiato per due anni oltre 1.300 pazienti precedentemente trattati con uno dei leganti dei fosfati disponibili (terapia standard). Dopo un periodo di wash out, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere carbonato di lantanio (n=682) o a continuare il legante usato nella fase pre-studio (n=677). Al termine dei due anni il controllo della fosfatemia è risultato equivalente nei due gruppi. Tuttavia nel gruppo trattato con lantanio i livelli di calcemia erano mediamente inferiori e quelli del PTH erano mantenuti nel range indicato dal K/DOQI [74]. A oggi è disponibile un unico studio che ha confrontato direttamente sevelamer con carbonato di lantanio, attribuendo a quest'ultimo una superiorità in termini di efficacia terapeutica [75]. Si tratta di uno studio di crossover che ha comparato la riduzione della fosfatemia con una dose fissa di carbonato di lantanio e con sevelamer in una popolazione di 182 pazienti in emodialisi. Dopo un periodo di *wash out* (2-3 settimane) i pazienti sono stati randomizzati ad assumere carbonato di lantanio (dosi comprese tra 2.250 e 3.000 mg/die) e sevelamer (dosi comprese tra 4.800 e 6.400 mg/die) per 4 settimane. Tra i pazienti che hanno completato le quattro settimane di trattamento è stata riscontrata, a fronte di un'incidenza paragonabile di eventi avversi, una riduzione della fosfatemia significativamente maggiore in coloro che assumevano carbonato di lantanio, rispetto a coloro che assumevano sevelamer (-0,5 mg/dl, $p = 0,007$) [75].

Profilo di sicurezza e tollerabilità

La tollerabilità e la sicurezza di carbonato di lantanio sono state analizzate nel corso di tutti gli studi clinici a breve e lungo termine. Appositi studi di estensione di trial clinici controllati hanno esaminato gruppi di pazienti trattati con carbonato di lantanio per 1, 3 e 6 anni [73-84]. Carbonato di lantanio presenta un buon profilo di tollerabilità, equivalente o migliore a quello degli altri leganti dei fosfati oggi disponibili. La

maggior parte degli eventi avversi segnalati nel corso degli studi clinici sono stati di grado lieve o moderato e hanno riguardato prevalentemente disturbi gastrointestinali, nausea vomito e diarrea, edemi periferici, mialgie, eventi raramente attribuiti al farmaco e presenti con percentuali analoghe anche nei gruppi trattati con placebo o con altri leganti. Gli studi a sei anni di trattamento, recentemente pubblicati, non hanno rilevato la presenza di nuovi eventi avversi inattesi e hanno constatato che l'incidenza degli eventi avversi noti non è aumentata. Nessuna modificazione clinicamente rilevante è stata osservata nei parametri della funzionalità epatica e nessuna reazione avversa è stata rilevata a carico del fegato, delle ossa e del sistema nervoso [77,78]. Il trattamento a lungo termine con carbonato di lantanio ha evidenziato una significativa riduzione del rischio di osteodistrofia renale, in confronto con calcio carbonato o con altri leganti dei fosfati [79-82].

L'esame delle biopsie di tessuto osseo effettuate prima e dopo un anno di trattamento hanno evidenziato che il tasso di osteodistrofie renali (adinamia, osteomalacia e iperparatiroidismo) era diminuito dal 36% al 18% nel gruppo trattato con lantanio, mentre era aumentato dal 43% al 53% nel gruppo trattato con calcio carbonato [79]. Utilizzando una sofisticata tecnica di istomorfometria, capace di misurare l'attivazione del tessuto osseo, è stato dimostrato che una percentuale sensibilmente superiore delle biopsie prelevate a pazienti trattati per un anno con carbonato di lantanio (41%) tendeva verso la normalità, in confronto con quelle dei pazienti trattati con calcio carbonato (23%, $p=0,15$) [80,81]. In un secondo studio di confronto tra carbonato di lantanio e terapia standard con follow-up a 2 anni, i livelli di osteocalcina e di fosfatasi alcalina si mantenevano più elevati e correlati al turnover osseo nel gruppo di lantanio, sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa [82]. I controlli bioptici evidenziarono un significativo miglioramento del turnover osseo rispetto al basale dopo un anno di trattamento con carbonato di lantanio e un significativo incremento del volume osseo dopo due anni, mentre nessuna variazione è stata osservata nel gruppo trattato con terapia standard [82]. Tutti gli studi hanno escluso il rischio di tossicità ossea simile a quella indotta dall'alluminio [64,65,82,83]. In particolare, uno studio clinico ha misurato le concentrazioni plasmatiche e ossee di lantanio durante 1 anno di trattamento con carbonato di lantanio e dopo due anni dalla sospensione [83]. Dopo 36 settimane di trattamento le concentrazioni plasmatiche di lantanio erano stabili e molto basse (0,6 ng/ml). Dopo un anno di trattamento le concentrazioni di lantanio nel tessuto osseo raggiungevano una media di $2,3 \pm 1,6$ mcg/g (valore massimo 5,5 mcg/g). La quantità di lantanio depositata nel

tessuto osseo è molto bassa e nettamente inferiore a quella stimata per l'alluminio. Lantanio viene lentamente dismesso dal tessuto osseo e mantiene tracce decrescenti anche nel plasma. Dopo due anni dalla sospensione la concentrazione media di lantanio nel plasma era di $0,09 \pm 0,03$ ng/ml e nel tessuto osseo di $1,9 \pm 1,6$ mcg/g [83]. Gli studi clinici hanno anche escluso il rischio di neurotossicità analoga a quella indotta dall'alluminio [82,84]. Uno studio multicentrico a lungo termine ha confrontato l'evoluzione delle funzioni cognitive, misurate con una batteria di test computerizzati, in due gruppi paralleli di pazienti trattati per due anni con carbonato di lantanio o con terapia standard [84]. Questo studio ha dimostrato che le funzioni cognitive nei pazienti in emodialisi si deteriorano nel corso dei due anni indipendentemente dal tipo di terapia attuata. In particolare, l'uso di carbonato di lantanio non ha comportato alcun peggioramento, ma semmai un miglioramento in almeno uno dei parametri cognitivi misurati [84].

In conclusione, carbonato di lantanio è un legante dei fosfati efficace e sicuro che non ha dimostrato effetti tossici dopo un uso continuato fino a 6 anni. Un'analisi serrata dei dati clinici disponibili smentisce le perplessità e le riserve sollevate da alcuni autori [85] circa il rischio di un suo accumulo e di reazioni simili a quelle dell'alluminio. Pertanto carbonato di lantanio come legante dei fosfati può essere impiegato in prima linea, soprattutto quando i pazienti presentino segni di calcificazioni vascolari, o in alternativa a calcio carbonato e a sevelamer nei pazienti non a target nei livelli di fosfatemia e/o calcemia con questi leganti dei fosfati [53,57].

FARMACOECONOMIA DI CARBONATO DI LANTANIO

Il costo di acquisto di carbonato di lantanio è più elevato del costo di acquisto di calcio

carbonato e, in Italia, è allineato o lievemente inferiore al costo di acquisto di sevelamer, prendendo come riferimento la *Defined Daily Dose* (DDD). La Tabella I riporta il prezzo al pubblico, le DDD e il prezzo/DDD delle confezioni di carbonato di lantanio e degli altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario del renale cronico in dialisi. Nel caso di utilizzo di questi prodotti in ambito ospedaliero, il prezzo massimo di cessione al SSN varia dal 50% al 61% del prezzo al pubblico. I dati riportati non devono essere interpretati come confronto in termini di minimizzazione dei costi, non essendo accertato che le DDD dei diversi medicinali corrispondano a equivalenti livelli di efficacia clinica.

La valutazione farmacoeconomica di carbonato di lantanio è riportata in tre diversi studi condotti rispettivamente nel Regno Unito [86], negli Stati Uniti [87] e in Spagna [88]; l'unico studio pubblicato per esteso è quello inglese, mentre gli altri due sono stati presentati come poster a congressi internazionali di nefrologia; nessun studio italiano risulta attualmente disponibile sulla farmacoeconomia di carbonato di lantanio.

Costo-efficacia verso calcio carbonato

Lo studio di Brennan e colleghi [86] ha valutato la costo-efficacia di carbonato di lantanio (LC) nel trattamento in seconda linea dell'iperfosfatemia del paziente ESRD in dialisi non adeguatamente controllato da calcio carbonato (CC). L'analisi è stata effettuata assumendo come contesto il sistema sanitario del Regno Unito. La valutazione attuata mediante un albero decisionale consisteva nel confronto di due strategie alternative:

- continuare il trattamento con calcio carbonato (strategia 1);
- passare al carbonato di lantanio e continuare il mantenimento finché il paziente rispondeva al nuovo trattamento (strategia 2).

Tabella I

Prezzo al pubblico per confezione e per DDD dei farmaci utilizzati per trattare l'iperfosfatemia e l'iperparatiroidismo secondario dei pazienti renali cronici in dialisi

* Il prezzo massimo di cessione al SSN per i farmaci riportati in tabella varia dal 50% al 61% del prezzo al pubblico

° La DDD di paracalcitolo non è stata fissata: la dose indicata giornaliera è ricavata dai consumi registrati negli studi clinici

Farmaco	Confezione	Prezzo al pubblico* (€)	DDD	Prezzo/DDD al pubblico* (€)
Calcio carbonato	30 cpr – 1g	4,94	3.000 mg	0,49
Carbonato di lantanio	90 cpr – 500 mg	208,42	2.250 mg	10,42
Carbonato di lantanio	90 cpr – 750 mg	312,65	2.250 mg	10,42
Carbonato di lantanio	90 cpr – 1.000 mg	416,85	2.250 mg	10,42
Sevelamer	180 cpr – 800 mg	246,87	6.400 mg	10,97
Sevelamer	360 cpr – 400 mg	246,05	6.400 mg	10,94
Cinacalcet	28 cpr – 30 mg	285,35	60 mg	20,38
Cinacalcet	28 cpr – 60 mg	526,80	60 mg	18,81
Cinacalcet	28 cpr – 90 mg	790,21	60 mg	18,81
Paracalcitolo	5 flac 1 ml – 5 mcg/ml	158,36	5 mcg°	31,67

La coorte dei pazienti inclusi nello studio era suddivisa in tre sottogruppi in funzione dei livelli basali di fosfatemia compresi tra 5,6 e 6,5 mg/dl, 6,6 e 7,8 mg/dl o $\geq 7,9$ mg/dl. Il modello è stato simulato assumendo una popolazione di 1.000 pazienti ESRD. I dati di efficacia sono stati ricavati dallo studio controllato di fase III di Hutchinson e colleghi [71] che ha confrontato i risultati di un trattamento a 6 mesi con carbonato di lantanio o con calcio carbonato. Pertanto il modello assume che il 70% dei pazienti trattati con calcio carbonato raggiunga il target e il 30% passi a carbonato di lantanio; inoltre, il modello assume che il 62% o, in alternativa, il 52% dei pazienti trattati con carbonato di lantanio raggiunga il target al termine della fase di dose-titration e che tale percentuale diminuisca negli anni secondo una funzione di decadimento non lineare. Infine, anche le probabilità di transizione tra fasce di fosfatemia sono state ricavate dai risultati dello studio di Hutchinson e colleghi [71]. L'analisi di costo-efficacia ha messo in rapporto i costi diretti sanitari a carico del SSN del Regno Unito con il guadagno in anni di sopravvivenza (YOLs) e in anni di vita ponderati per la qualità di vita (QALYs). Come valore basale di sopravvivenza è stato assunto quello indicato dal *U.S. Renal Data System* (USRDS) per pazienti ESRD; la sopravvivenza basale è stata stimata in funzione dell'età e dei livelli di fosfatemia dei pazienti [3]. Il guadagno in sopravvivenza derivante dall'utilizzo di carbonato di lantanio in seconda linea dopo trattamento con calcio per migliorare il controllo della fosfatemia è stato stimato utilizzando la correlazione tra iperfosfatemia e rischio di mortalità pubblicata da Block e colleghi [11]. Gli indici di utilità impiegati per calcolare i QALYs sono stati ricavati dalla letteratura: nel modello è stato imposto che l'utilità del paziente ESRD in dialisi abbia un valore medio di 0,6 e che il vomito riduca ulteriormente l'indice di utilità a 0,27. L'analisi ha considerato esclusivamente il costo di ac-

quisto dei farmaci per l'iperfosfatemia a carico del SSN del Regno Unito. Il modello ha stimato i costi dei farmaci assumendo le dosi medie giornaliere di carbonato di lantanio e di calcio carbonato rilevate dallo studio di Hutchinson e colleghi [71]. Poiché al momento dello studio il prezzo di carbonato di lantanio per il Regno Unito non era ancora stato fissato, gli autori hanno considerato il prezzo valido negli Stati Uniti convertendolo in sterline secondo la parità del potere di acquisto (PPP). Costi e benefici sono stati stimati cumulativamente per 2, 5, 10 anni e per l'intera sopravvivenza dei pazienti. Costi e benefici sono stati scontati del 3,5% per anno. La Tabella II riporta costi e benefici delle due strategie confrontate in questo studio [86]. L'analisi evidenzia che l'uso di carbonato di lantanio in seconda linea (strategia 2) è conveniente rispetto alla terapia con calcio carbonato (strategia 1) considerando l'intero periodo di sopravvivenza dei pazienti. La simulazione del modello (scenario base) per 1.000 pazienti nel tempo della loro sopravvivenza, assumendo un costo addizionale di £ 1.583 per paziente per un anno di trattamento con carbonato di lantanio, porta a stimare un incremento di costo di £ 443.000 per il SSN inglese. La maggior parte dell'incremento di costo si registra nei primi due anni di terapia con carbonato di lantanio (LC): negli anni successivi la crescita del costo è progressivamente ridotta perché diminuiscono i pazienti in trattamento con il farmaco; meno dell'1% della coorte di pazienti riceve LC a 5 anni. I benefici, invece, aumentano in modo progressivo con gli anni, anche dopo la sospensione del trattamento con LC, grazie all'incremento di sopravvivenza dei pazienti che hanno potuto portare a target i livelli di fosfatemia. Il modello ha stimato che il trattamento di 1.000 pazienti con carbonato di lantanio, rispetto a calcio carbonato, comporta un guadagno cumulativo di 39 anni di vita, equivalenti a 18 QALYs, considerato l'arco di tempo della sopravvivenza. È stato

	Calcio carbonato a tutti (strategia 1)	Carbonato di lantanio in 2° linea (strategia 2)	Differenza (strategia 2-1)	ICER
Costo (migliaia £)				
- 2 anni	635	976	341	
- 5 anni	1.170	1.596	426	
- 10 anni	1.540	1.981	441	
- Lifetime	1.720	2.164	443	
Anni vita guadagnati/1.000 pazienti (YOLs)				
- 2 anni	1.587	1.592	6	60.771 £/YOL
- 5 anni	2.924	2.940	16	26.847 £/YOL
- 10 anni	3.850	3.874	24	18.434 £/YOL
- Lifetime	4.301	4.331	30	14.906 £/YOL
QALYs guadagnati/1.000 pazienti				
- 2 anni	952	955	3	105.521 £/QALY
- 5 anni	1.754	1.764	9	45.389 £/QALY
- 10 anni	2.310	2.324	14	31.015 £/QALY
- Lifetime	2.581	2.598	18	25.033 £/QALY

Tabella II

Risultati dell'analisi costo-efficacia del carbonato di lantanio come seconda linea dopo calcio carbonato: scenario base del modello decisionale simulato per 1.000 pazienti ESRD (modificata da Brennan, 2007) [86]

ICER = rapporto di costo-efficacia incrementale
QALY = anni di vita ponderati per la qualità di vita

Fosfatemia dei pazienti	Costo (migliaia £)			QALYs guadagnati/1.000 pazienti			Costo/QALY guadagnato
	CC a tutti	LC 2° linea	Differenza	CC a tutti	LC 2° linea	Differenza	
> 7,9 mg/dl (Block gruppo 5)	1.282	2.625	1.343	1.922	2.073	150	8.935
6,6-7,8 mg/dl (Block gruppo 4)	1.514	2.955	1.442	2.270	2.361	91	15.865
5,6-6,5 mg/dl (Block gruppo 3)	1.744	3.222	1.478	2.616	2.628	12	123.831

Tabella III

Costo-efficacia incrementale di carbonato di lantanio (LC) come seconda linea dopo calcio carbonato (CC), stimata per sottogruppi di pazienti con differenti livelli di fosfatemia: scenario base del modello decisionale simulato per 1.000 pazienti sul periodo di sopravvivenza (modificata da Brennan, 2007) [86]

stimato che il costo incrementale di carbonato di lantanio per ottenere il guadagno di un anno di vita o di un QALY nell'arco di tempo della sopravvivenza è rispettivamente di £ 14.906 e £ 25.033. Assumendo un arco di tempo inferiore l'uso del lantanio appare meno costo-efficace poiché vengono a mancare i benefici a lungo termine mentre pesano i costi più elevati dei primi anni di terapia (Tabella II).

L'analisi costo-efficacia per sottogruppi evidenzia sensibili differenze di beneficio in funzione dei livelli di fosfatemia (Tabella III). La coorte di 1.000 pazienti con fosfatemia > 7,9 mg/dl trattati con carbonato di lantanio guadagna, nell'arco di sopravvivenza, 150 QALYs rispetto al gruppo trattato con calcio carbonato, mentre la coorte di pazienti con lieve iperfosfatemia (5,6-6,5 mg/dl) guadagna appena 12 QALYs. Come conseguenza, il trattamento con carbonato di lantanio in seconda linea dopo trattamento con calcio risulta essere molto conveniente quando i pazienti hanno un livello di fosfatemia > 6,6 mg/dl, essendo il costo/QALY guadagnato < £ 16.000, ma meno conveniente quando hanno un livello di iperfosfatemia compreso tra 5,6 e 6,5 mg/dl, essendo in questo caso il costo/QALY di oltre £ 123.000. Lo studio di Brennan e colleghi [86] conclude affermando che il modello decisionale dimostra che è costo-efficace seguire le linee guida e usare carbonato di lantanio nei pazienti che non sono adeguatamente mantenuti a target con calcio carbonato. L'analisi effettuata è risultata essere robusta perché le conclusioni non cambiavano al variare, entro limiti ragionevoli, dei principali parametri definiti con maggiori margini di incertezza. Inoltre le stime sono state probabilmente conservative perché non hanno valorizzato le ricadute dei differenti livelli di calcemia indotti dai due farmaci confrontati [86].

Costo-efficacia verso sevelamer

Due recenti studi hanno confrontato carbonato di lantanio con sevelamer nel trattamento dell'iperfosfatemia dei pazienti ESRD in dialisi, analizzandone il profilo di impiego, i costi o la costo-efficacia [87,88]. Uno studio condotto retrospettivamente su un database sanitario degli

Stati Uniti (IHCIS) ha confrontato l'utilizzazione di carbonato di lantanio, sevelamer e calcio acetato, negli anni 2006-2007, in un campione di 4.137 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, in maggioranza (83,42%) ESRD [87]. Lo studio ha considerato come endpoints i livelli basali di fosfatemia e la loro modificazione in seguito all'utilizzo dei tre differenti leganti, la distribuzione dei pazienti tra le varie fasce di iperfosfatemia, i livelli medi di fosfatemia dei pazienti che rimanevano nel trattamento monoterapico iniziale, di quelli che cambiavano legante o associavano più farmaci, nonché la correlazione tra fosfatemia e numero medio di compresse/die utilizzate. La Tabella IV riporta le principali caratteristiche demografiche, le percentuali di comorbilità e la statistica descrittiva dei costi totali dei farmaci per paziente per mese rilevate per i tre gruppi di pazienti trattati rispettivamente con carbonato di lantanio, sevelamer o calcio acetato. Secondo questo studio l'utilizzo di carbonato di lantanio comporta un costo medio/paziente/mese tendenzialmente inferiore a quello di sevelamer, sebbene la differenza non raggiunga la significatività statistica; sevelamer e carbonato di lantanio, come previsto, sono risultati più costosi del sale di calcio [87]. L'uso di carbonato di lantanio consente il raggiungimento del target terapeutico ($PO_4 \leq 5,5$ mg/dl) in una percentuale più elevata di pazienti con un numero medio giornaliero di compresse significativamente inferiore, rispetto a sevelamer e calcio acetato (Figura 1). Si ritiene che il minor numero di compresse/die di carbonato di lantanio necessarie favorisca una migliore compliance dei pazienti e, quindi, il raggiungimento del target in una percentuale più elevata di pazienti [87].

Lo studio prospettico condotto in Spagna da Arenas e colleghi [88] ha confrontato la costo-efficacia di carbonato di lantanio e di sevelamer analizzando i costi e gli esiti in un gruppo di 59 pazienti in emodialisi, un mese prima e fino a sei mesi dopo il passaggio da sevelamer a carbonato di lantanio. Indipendentemente dalla dose di mantenimento di sevelamer, i pazienti con fosfatemia $\leq 5,5$ mg/dl e quelli con fosfatemia > 5,5 mg/dl sono stati trattati rispettivamente con una dose di carbonato di

	Coorte pazienti (n = 4.137)		
	Carbonato di lantanio	Sevelamer	Calcio acetato
Pazienti			
n.	392	1.955	1.790
%	9,03	46,68	44,29
Sesso (% maschi)	59,44	59,54	59,94
Età media (anni)	54,89 DS = 12,18	56,17 DS = 13,32	56,32 DS = 13,64
Comorbidità (%)			
Malattia coronarica	12,76	13,96	13,03
Insufficienza cardiaca	16,84	22,40	21,79
Ictus/TIA	1,02	0,87	1,01
BPCO	7,40	8,90	8,49
Diabete	40,56	45,37	46,54
Costo totale farmaci/mese/paziente (\$)			
Media	419,11 DS = 407,59	447,29 DS = 519,39	83,48 DS = 89,47
Minimo	52,60	3,20	4,71
Mediana	349,68	288,52	59,74
Massimo	4.909,39	5.974,63	1.353,83

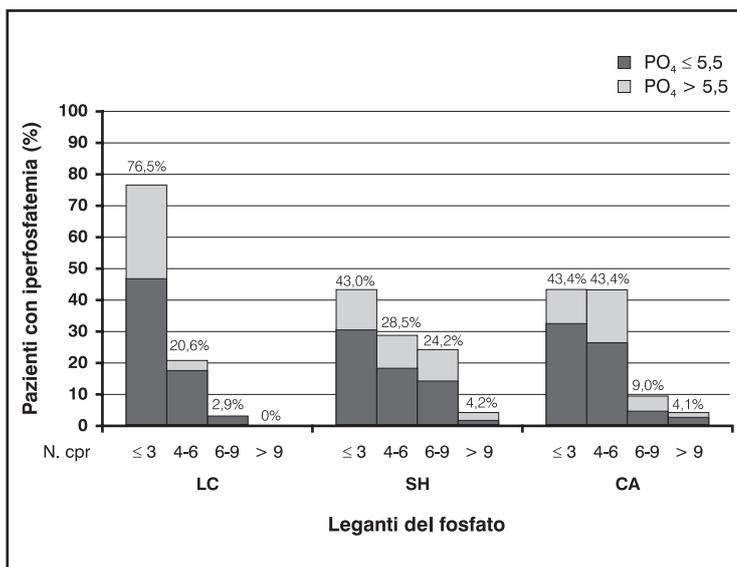
Tabella IV

Caratteristiche del campione di pazienti con insufficienza renale cronica e costo totale mensile per paziente dei farmaci per l'iperfosfatemia (modificato da Keith, 2009) [87]

lantanio pari a 500 mg o a 750 mg prima dei tre pasti principali. Lo studio ha registrato il numero di compresse somministrate; inoltre ha stimato il costo mensile dei farmaci impiegati per trattare l'iperfosfatemia e l'iperparatiroidismo secondario, e le percentuali di soggetti con fosfatemia a target.

La valutazione farmacoeconomica è stata attuata calcolando il costo medio mensile dei farmaci per paziente a target. I risultati sono riportati in Tabella V. Il costo medio mensile di sevelamer o dell'associazione di farmaci utilizzati nel mese pre-switch è risultato nettamente superiore al costo medio mensile dopo passaggio a carbonato di lantanio. In base ai costi dei farmaci applicati in Spagna, l'uso di carbonato di lantanio comporta un risparmio medio mensile per paziente sulla spesa farmaceutica di € 136,9, dei quali la quota maggiore (€ 98,1) è dovuta alla sostituzione di sevelamer con carbonato di lantanio. L'uso di carbonato di lantanio dopo sevelamer ha comportato un incremento significativo dei pazienti a target, stimata nel 20% a sei mesi. Pertanto, secondo lo studio spagnolo, carbonato di lantanio è contemporaneamente più efficace e meno costoso di sevelamer, perciò fortemente raccomandabile.

Il costo mensile dei farmaci per paziente a target si riduce di € 845,5 dopo il passaggio da sevelamer a carbonato di lantanio, con un risparmio del 46,8%; il contributo del solo lantanio a tale risparmio è di € 455,9. Il pas-

**Figura 1**

Correlazione tra numero di compresse giornaliere di carbonato di lantanio (LC), sevelamer (SH) o calcio acetato (CA) e distribuzione percentuale dei pazienti a target ($PO_4 \leq 5,5$ mg/dl) e non a target ($PO_4 > 5,5$ mg/dl) nei livelli di fosfatemia (modificata da Keith, 2009) [87]

saggio da sevelamer a carbonato di lantanio ha comportato anche una netta riduzione del numero medio di compresse da assumere giornalmente, come illustrato in Figura 2. Una sola compressa di carbonato di lantanio ai tre pasti principali è risultata essere una strategia più efficace e maggiormente accettabile da parte dei pazienti.

Mese	Pre-switch sevelamer	Post-switch a carbonato di lantanio			Differenza post-pre-switch
	0	1	3	6	
Costo mensile sevelamer o carbonato di lantanio (€)	331,5	214,8	231,8	233,3	-98,1
Totale costo mensile farmaci (€)	702,2	590,9	576,5	565,2	-136,9
% pazienti a target (con P < 5,5 mg/dl)	38,9	66,1	58,9	58,9	20
Costo mensile sevelamer o carbonato di lantanio/paziente a target (€)	852,1	325,1	393,6	396,2	-455,9
Costo mensile totale farmaci/paziente a target (€)	1.805,3	894	978,7	959,7	-845,5

Tabella V
Costo efficacia di carbonato di lantanio vs sevelamer (modificata da Arenas, 2008) [88]

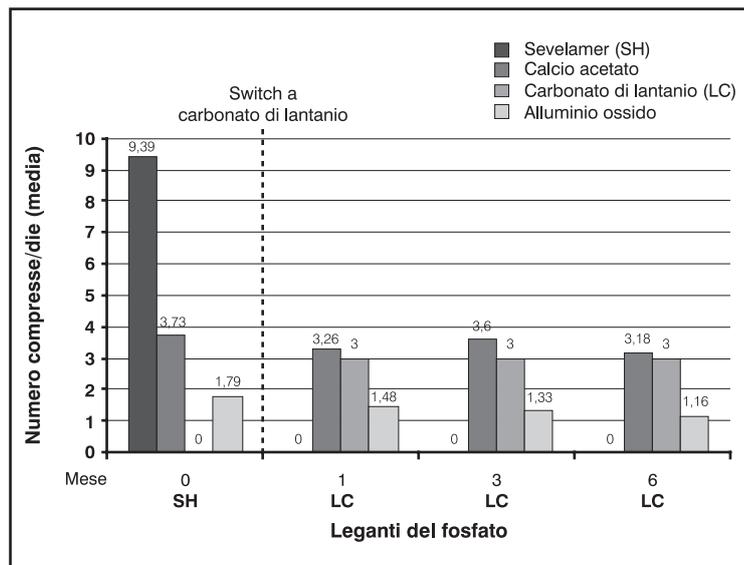


Figura 2
Numero (media) di compresse di leganti i fosfati nel mese prima e sei mesi dopo il passaggio da sevelamer a carbonato di lantanio (modificata da Arenas, 2008) [88]

CONCLUSIONI

Carbonato di lantanio è un legante dei fosfati, privo di calcio e resina, recentemente introdotto nell'armamentario terapeutico del nefrologo per trattare i casi di iperfosfatemia dei pazienti ESRD in dialisi. Gli studi clinici disponibili indicano che lantanio presenta un profilo di efficacia confrontabile con quello di calcio carbonato e superiore a quello di sevelamer. Rispetto ai sali di calcio, l'uso di carbonato di lantanio comporta una netta riduzione del rischio di ipercalcemie, di osteodistrofie e di calcificazioni metastatiche, e una probabile riduzione del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. Si ritiene che tali benefici clinici siano analoghi a quelli di sevelamer e

possano coinvolgere soprattutto i pazienti con età superiore ai 65 anni [89]. Tuttavia, mancano evidenze robuste che consentano di concludere a favore dell'ipotesi che l'uso prolungato di carbonato di lantanio induca una riduzione della mortalità nei pazienti in dialisi. Il profilo di tollerabilità di carbonato di lantanio è accettabile e gli studi clinici a lungo termine hanno dimostrato un profilo di sicurezza nettamente differente da quello dell'alluminio.

In Italia, il costo di acquisto di carbonato di lantanio e quello di sevelamer a carico del SSN sono sensibilmente superiori a quello dei sali di calcio, ma il costo/DDD di carbonato di lantanio è inferiore di 0,55 euro rispetto a sevelamer. Le analisi farmacoeconomiche disponibili indicano che carbonato di lantanio è molto conveniente per il SSN, quando usato per trattare pazienti non adeguatamente a target con sali di calcio o con sevelamer. Si consideri che tutte le analisi farmacoeconomiche disponibili hanno considerato solo i costi dei farmaci e non i costi complessivi della gestione del paziente in dialisi, quali ricoveri ed esami. È plausibile ritenere che carbonato di lantanio possa apparire ancora più conveniente qualora venissero valorizzati anche i risparmi inducibili dalla riduzione della morbilità correlata al paziente ESRD in dialisi. Ulteriori studi clinici a lungo termine e ulteriori valutazioni farmacoeconomiche potranno chiarire meglio quale debba essere la migliore utilizzazione di carbonato di lantanio nell'ambito della complessa gestione delle alterazioni del metabolismo minerale del paziente renale cronico.

DISCLOSURE

La presente analisi è stata supportata da Shire Italia spa.

BIBLIOGRAFIA

1. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl.1): S37-40
2. Mallick NP, Gokal R. Haemodialysis. *Lancet* 1999; 353: 737-42
3. U.S. Renal Data System, USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, 2009. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.usrds.org/default.asp>
4. European Dialysis and Transplantation Association/European Renal Association (EDTA-ERA). Registry Annual Report, 2007. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.era-edta.org/erafset.htm>
5. Stel VS, Kramer A, Zoccali C, Jager KJ. The 2007 ERA-EDTA Registry Annual Report - a Précis. *NDT Plus* 2009; 2: 514-21
6. Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1428-37
7. Salem MM. Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 862-5
8. De Francisco ALM. Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. *Clin Ther* 2004; 26: 1976-93
9. Sexton J, Vincent M. Remedying calcium and phosphate problems in chronic kidney disease. *Pharm J* 2005; 274: 561-4
10. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: A key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F253-F264
11. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17
12. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-18
13. Block GA. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 54: 318-24
14. Gallieni M, Cucciniello E, D'Amaro E, Fatuzzo P, Gaggiotti A, Maringhini S et al. Calcium, phosphate, and PTH levels in the hemodialysis population: a multicenter study. *J Nephrol* 2002; 15: 165-70
15. Llach F. Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: pathophysiological consequences. *Kidney Int* 1999; 56: S31-S37
16. London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S305-S309
17. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83
18. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-21
19. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-8
20. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-942
21. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695-701
22. Brancaccio D, Tetta C, Gallieni M, Panichi V. Inflammation, CRP, calcium overload and a high calcium-phosphate product: 'a liaison dangereuse'. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 201-3
23. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1-201

24. Kim J, Pisoni RL, Danese M. Achievement of proposed NKF-K/DOQI™ bone metabolism and disease guidelines: results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 269A-70A
25. Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004, 44: 34-38
26. Evenepoel P. Calcimimetics in chronic kidney disease: evidence, opportunities and challenges. *Kid Int* 2008; 74: 265-75
27. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004, 350: 1516-25
28. Locatelli F, Limardo M, Pontoriero G. Recent approaches to its management include vitamin D analogs, non-calcium/non-aluminum containing phosphate binders and calcimimetics. *Curr Opin Invest Drugs* 2008; 9: 363-70
29. Wetmore JB, Quarles LD. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? *Nature Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 24-33
30. Locatelli F, Cannata-Andía JB, Drüeke TB, Hörl WH, Fouque D, Heimbürger O et al. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 723-31
31. Locatelli F: The need for better control of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 5): V15-9
32. Silver J, Tally Naveh-Many T. Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int* 2009; 75: 898-905
33. Hou SH, Zhao J, Ellman CF, Hu J, Griffin Z, Spiegel DM et al. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 217-24
34. Hergesell O, Ritz E. Phosphate binders in uraemia: pharmacodynamics, pharmacoeconomics, pharmacoethics. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 14-7
35. 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
36. Bleyer AJ. Phosphate binder usage in kidney failure patients. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 941-7
37. Wills MR, Savory J. Aluminium poisoning. Dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anaemia. *Lancet* 1983; 2: 29-34
38. Sperschneider H, Günther K, Marzoll I, Kirchner E, Stein G. Calcium carbonate: an efficient and safe phosphate binder in hemodialysis patients? A 3-year study. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 530-4
39. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, Werner E, Roth P, Vlachojannis J et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 1994; 46: 855-61
40. Hsu CH. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 641-9
41. Burke SK, Dillon MA, Hemken DE, Rezaiek MS, Balwit JM. Meta-analysis of the effect of sevelamer on phosphorus, calcium, PTH, and serum lipids in dialysis patients. *Adv Ren Replac Ther* 2003; 10: 133-45
42. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, Lee H, Klarenbach S, Shrive F et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2856-66
43. Goldsmith DR, Scott LJ, Cvetkovic RS, Plosker GL. Sevelamer hydrochloride: A review of its use for hyperphosphataemia in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Drugs* 2008; 68: 85-104
44. Johnson DW. Sevelamer versus calcium-based phosphate binders in chronic kidney disease: what should we conclude from the evidence to date? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2970-2
45. Locatelli F, D'Amico M, Pontoriero G. Lanthanum carbonate. *J Drugs* 2003; 6: 688-95
46. Swainston HT, Scott LJ. Lanthanum carbonate. *Drugs* 2004; 64: 985-96
47. Behets GJ, Verberckmoes SC, D'Haese PC, De Broe ME. Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 403-9
48. Albaaj F, Hutchison AJ. Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 319-28

49. Joy MS, Kshirsagar A, Candiani C, Brooks T, Hudson JQ. Lanthanum carbonate. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 234-40
50. Persy VP, Behets GJ, Bervoets AR, De Broe ME, D'Haese PC. Lanthanum: a safe phosphate binder. *Sem Dialysis* 2006; 19: 195-9
51. Freemont AJ. Lanthanum carbonate. *Drugs Today* 2006; 42: 759-70
52. Cozzolino M, Brancaccio D. Hyperphosphatemia in dialysis patients: the therapeutic role of lanthanum carbonate. *Int J Art Organs* 2007; 30: 293-300
53. de Freitas D, Donne RL, Hutchison AJ. Lanthanum carbonate: a first line phosphate binder?. *Sem Dialysis* 2007; 20: 325-8
54. Druke TB. Lanthanum carbonate as a first-line phosphate binder: the "cons". *Sem Dialysis* 2007; 20: 329-32
55. Barton Pai A, Conner TA, Mc Quade CR. Therapeutic use of the phosphate binder lanthanum carbonate. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 71-81
56. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kid Dis* 2009; 54: 619-37
57. Sprague SM. A comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binders: calcium, sevelamer, and lanthanum carbonate. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 3167-75
58. Hutchison AJ. Calcitriol, lanthanum carbonate, and other new phosphate binders in the management of renal osteodystrophy. *Perit Dial Int* 1999; 19(Suppl. 2): S408-S412
59. Damment SJ, Webster I. The pharmacology of lanthanum carbonate (Fosrenol): A new non-aluminum-, non-calcium-based phosphate binder. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 204A
60. Damment SJ, Pennick M. Clinical pharmacokinetics of the phosphate binder lanthanum carbonate. *Clin Pharmacokin* 2008; 47: 553-63
61. Stewart J. Administration of a novel phosphate binder, Fosrenol (TM), with food is associated with good tolerability and low systemic absorption. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 386A
62. Pennick M, Dennis K, Damment SJ. Absolute bioavailability and disposition of lanthanum in healthy human subjects administered lanthanum carbonate. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 738-46
63. Damment SJ, Pennick M. Systemic lanthanum is excreted in the bile of rats. *Toxicol Letters* 2007; 171: 69-77
64. Jouhanneau P, Raisbeck GM, Yiu F, et al. Gastrointestinal absorption, tissue retention, and urinary excretion of dietary aluminum in rats determined by using ²⁶Al. *Clin Chem* 1997; 43: 1023-8
65. Coburn JW, Mischel MG, Goodman WG, Salusky IB. Calcium citrate markedly enhances aluminum absorption from aluminum hydroxide. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 708-11
66. Bronner F, Slepchenko BM, Pennick M, Damment SJ. A model of the kinetics of lanthanum in human bone, using data collected during the clinical development of the phosphate binder lanthanum carbonate. *Clin Pharmacokin* 2008; 47: 543-52
67. Fiddler G. Fosrenol (TM) (lanthanum carbonate) does not affect the pharmacokinetics of concomitant treatment with digoxin. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 749A
68. How PP, Fischer JH, Arruda JA, Lau AH. Effects of lanthanum carbonate on the absorption and oral bioavailability of ciprofloxacin. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1235-40
69. Hutchison AJ, Laville M, Lanthanum Study Group. Switching to lanthanum carbonate monotherapy provides effective phosphate control with a low tablet burden. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3677-84
70. Mehrotra R, Martin KJ, Fishbane S, Sprague SM, Zeig S, Anger M et al. Higher strength lanthanum carbonate provides serum phosphorus control with a low tablet burden and is preferred by patients and physicians: a multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1437-45
71. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron* 2005; 100: c8-19
72. Shigematsu T, Lanthanum Carbonate Group. Multicenter prospective randomized, double-blind comparative study between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate binders in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Clin Nephrol* 2008; 70: 404-10

73. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R et al. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. *Nephron* 2006; 102: c61-c71
74. Finn WF. 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
75. Sprague SM, Ross EA, Nath SD, Zhang P, Pratt RD, Krause R. Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. *Clin Nephrol* 2009; 72: 252-8
76. Finn WF, Joy MS, LAM-308 Study Group. A long-term, open-label extension study on the safety of treatment with lanthanum carbonate, a new phosphate binder, in patients receiving hemodialysis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 657-64
77. Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, Kwan JT, Siami GA; SPD405-309 Lanthanum Study Group. Long-term efficacy and safety profile of lanthanum carbonate: results for up to 6 years of treatment. *Nephron* 2008; 110: c15-23
78. Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, J, Siami GA; Lanthanum Carbonate Study Group. Lanthanum carbonate treatment, for up to 6 years, is not associated with adverse effects on the liver in patients with chronic kidney disease Stage 5 receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009; 71: 286-95
79. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: S73-S78
80. Freemont T, Malluche HH. Utilization of bone histomorphometry in renal osteodystrophy: demonstration of a new approach using data from a prospective study of lanthanum carbonate. *Clin Nephrol* 2005; 63: 138-45
81. Freemont AJ, Hoyland JA, Denton J, Lanthanum Carbonate SPD405-303 Study Group. The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2005; 64: 428-37
82. Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C, Wang GH, Mawad H, Confer S et al. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol* 2008; 70: 284-95
83. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, Masin-Spasovska J, Freemont T, Webster I et al. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2217-24
84. Altmann P, Barnett ME, Finn WF. Lanthanum Carbonate Study Group. Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kid Intern* 2007; 71: 252-9
85. Canavese C, Mereu C, Nordio M, Sabbioni E, Aime S. Blast from the past: the aluminum's ghost on the lanthanum salts. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1631-6
86. Brennan A, Akehurst R, Davis S, Sakai H, Abbott V. The cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease. *Value Health* 2007; 10: 32-41
87. Keith M, Mitra D, Bapat B. Comparing Drug Utilization and Phosphate Reduction Among Phosphate Binder Treatments Used in Chronic Kidney Disease Patients. (Poster) ASN Congress, San Diego, CA, United States October 27-November 1, 2009
88. Arenas MD, Moledous A, M. Gil MT, et al. A Cost-Effectiveness Comparative Study between Two Non Calcium Non-Aluminium Phosphate Binders: Sevelamer and Lanthanum Carbonate. (Poster) ASN Congress. Philadelphia, November 2008
89. Wilson R, Zhang P, Smyth M, et al. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 3021-8