

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en  
Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
5 december 2005

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2642282

Datum  
6 februari 2006

Ons kenmerk  
PAK/26014819

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 06/02: lanthaancarbonaat (Fosrenol®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 5 december 2005 heeft u het CVZ verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot lanthaancarbonaat (Fosrenol®) 500 mg en 750 mg kauwtabletten. De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 06/02.

Lanthaancarbonaat is bestemd voor de behandeling van hyperfosfatemie bij chronisch nierfalen ondersteund door hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse.

Volgens CFH-rapport 06/02 is de CFH van oordeel dat lanthaancarbonaat veel overeenkomsten heeft met de niet-calciumhoudende fosfaatbinder sevelamer. Op grond van meer aanwijzingen voor effectiviteit en van meer ervaring gaat de voorkeur uit naar sevelamer. Door het optreden van klinisch relevant minder episoden van hypercalciëmie heeft lanthaancarbonaat, evenals sevelamer, voordelen boven de calciumhoudende fosfaatbinders. Nadeel van lanthaancarbonaat is de onbekendheid met een eventuele toxiciteit bij chronisch gebruik langer dan een jaar.

Lanthaancarbonaat is onderling vervangbaar met sevelamer. Lanthaancarbonaat kan samen met sevelamer worden geplaatst op bijlage 1A in een nieuwe groep met een standaarddosering van respectievelijk 2,25 g en 6,4 g.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen  
Voorzitter



*Rapport*

## **CFH-rapport 06/02**

### **lanthaancarbonaat (Fosrenol®)**

Op 6 februari 2006 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

26009005

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl))

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	lanthaancarbonaat (Fosrenol®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosis
3	2.a.6.	Conclusie plaats lanthaancarbonaat (Fosrenol®) in het GVS
3	2.a.7.	Literatuur
3	3.	Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 5 december 2005.
2. Farmacotherapeutisch rapport Fosrenol®

## 1. Inleiding

In de brief van 5 december 2005 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Fosrenol®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### **2.a. lanthaancarbonaat (Fosrenol®)**

#### **Samenstelling**

Kauwtablet; komt overeen met lanthaan 500 mg, 750 mg.

#### **Indicatie**

Hyperfosfatemie bij chronisch nierfalen ondersteund door hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse.

#### **2.a.1. Voorstel fabrikant**

De fabrikant stelt voor om lanthaancarbonaat te plaatsen op bijlage 1A in één cluster met sevelamer.

#### **2.a.2. Beoordeling opname in het GVS**

Huidige gebruikte medicatie voor de binding van fosfaten zijn *calciumcarbonaat* (Calci-Chew®), de combinatie *calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat* (Calcium-Sandoz® bruistabletten), *calciumacetaat* (Phos-Ex®), *sevelamer* (Renagel®) en *aluminiumhydroxide* (uitgaande van de grondstof). Op grond van ervaring en kosten gaat de voorkeur uit naar een calciumhoudende fosfaatbinder.<sup>1</sup> Indien mede door co-medicatie met alfacalcidol of calcitriol, en ondanks verlaging van de calciumconcentratie in de dialysevloeistof, de calciumspiegel te hoog dreigt te worden, komt sevelamer, dat vrij is van calcium, in aanmerking. In verband met de toxiciteit tengevolge van cumulatie van aluminium, is aluminiumhydroxide een laatste keus fosfaatbinder. Calciumcarbonaat en calciumlactogluconaat staan op bijlage 1A in cluster 0A12AABO (calciumsuppletie/osteoporose). Calciumacetaat en sevelamer staan op bijlage 1B (hyperfosfatemie). Deze twee geneesmiddelen zijn indertijd niet geclusterd vanwege een klinisch relevant verschil in bijwerkingen.<sup>2</sup> Indien aluminiumhydroxide nodig is, wordt dit in de apotheek bereid. Omdat aluminiumhydroxide door zijn toxiciteit laatste keus is, wordt lanthaancarbonaat in dit rapport alleen vergeleken met calciumhoudende fosfaatbinders en het niet-calciumhoudende sevelamer. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is bijgevoegd.

#### **2.a.3. Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid**

#### **Gelijksoortig indicatiegebied**

De calciumhoudende fosfaatbinders zijn breder geregistreerd dan de niet-calciumhoudende fosfaatbinders sevelamer en

lanthaancarbonaat; sevelamer is alleen geregistreerd bij hemodialysepatiënten, lanthaancarbonaat is geregistreerd voor dialysepatiënten (hemodialyse of chronische ambulante peritoneaal dialyse (CAPD)). De calciumhoudende fosfaatbinders zijn geregistreerd bij hyperfosfatemie (dus toepasbaar bij predialyse en dialyse). Er zijn aanwijzingen dat sevelamer ook werkzaam is bij CAPD.  
Conclusie: de calciumhoudende en de niet-calciumhoudende fosfaatbinders hebben een niet-gelijksoortig indicatiegebied. Lanthaancarbonaat en sevelamer hebben wel een gelijksoortig indicatiegebied.

***Gelijke toedieningsweg***

Alle fosfaatbinders worden oraal toegediend.  
Conclusie: de toedieningsweg van de fosfaatbinders is gelijk.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Alle fosfaatbinders zijn bestemd voor gebruik bij volwassenen. Calciumcarbonaat, calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat kunnen ook worden gebruikt bij kinderen. Van deze geneesmiddelen bestaan echter geen speciale toedieningsvormen met kinderdoseringen.  
Conclusie: alle fosfaatbinders zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinisch relevante verschillen in eigenschappen***

In een direct vergelijkend onderzoek bleek de *werkzaamheid* van lanthaancarbonaat en calciumcarbonaat in het verlagen van de serumfosfaatspiegel vergelijkbaar. Ook tijdens 3 jaar gebruik bleef de verlaging van de serumfosfaatspiegel gehandhaafd. Op grond van een indirecte vergelijking lijkt de werkzaamheid van lanthaancarbonaat en sevelamer vergelijkbaar. Dit zou in een direct vergelijkend onderzoek moeten worden bevestigd. Wat betreft de effectiviteit zijn er van lanthaancarbonaat aanwijzingen dat het de botturndover vaker tot normale waarde verbetert dan bij gebruik van de calciumhoudende fosfaatbinders. Wat de invloed hiervan is op de vermindering van morbiditeit en mortaliteit dient nog nader te worden onderzocht. Er zijn aanwijzingen dat sevelamer het calcificatieproces tot stilstand brengt of zelfs een regressie kan geven van calcificaties en de botdichtheid verhoogt, terwijl calciumhoudende fosfaatbinders hierop een negatief effect hebben. Het is te verwachten dat ook lanthaancarbonaat als niet-calciumhoudende fosfaatbinder analoog aan sevelamer een positief effect zal hebben op het cardiovasculaire calcificatieproces.  
Het bijwerkingenprofiel van lanthaancarbonaat en sevelamer lijkt vergelijkbaar. Met sevelamer is aanmerkelijk meer ervaring opgedaan; zo is het onduidelijk of de relatief geringe hoeveelheid geresorbeerd lanthaan bij chronisch gebruik langer dan twee jaar aanleiding kan geven tot toxiciteit. De calciumhoudende fosfaatbinders geven klinisch relevant meer risico's van hypercalciëmie, een te lage PTH-spiegel met vorming van adynamisch botweefsel, en een progressie van het cardiovasculaire calcificatieproces.

Conclusie: er is een klinisch relevant verschil in bijwerkingen tussen lanthaancarbonaat en calciumcarbonaat (cq. calciumhoudende fosfaatbinders); voor zover bekend is er geen klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen lanthaancarbonaat en sevelamer.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Op grond van het bovenstaande kan worden geconcludeerd dat lanthaancarbonaat en sevelamer als onderling vervangbaar kunnen worden beschouwd. Lanthaancarbonaat is niet onderling vervangbaar met calciumhoudende fosfaatbinders.

#### *2.a.5. Standaarddosís*

Per 1 januari 2006 is de officiële DDD voor lanthaancarbonaat en sevelamer respectievelijk 2,25 en 6,4 gram.

#### *2.a.6. Conclusie plaats lanthaancarbonaat (Fosrenol®) in het GVS*

Lanthaancarbonaat kan worden geclusterd op bijlage 1A met sevelamer met de standaarddoses van respectievelijk 2,25 en 6,4 gram.

#### *2.a.7. Literatuur*

<sup>1</sup>Loenen A.C. van et al. (red.). Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ 2005.

<sup>2</sup>CFH-rapport 00/17; 6 oktober 2000

### **3. Conclusie**

Lanthaancarbonaat is onderling vervangbaar met sevelamer. Fosrenol® kan samen sevelamer (Renagel®) worden geplaatst op bijlage 1A in een nieuwe groep met een standaarddosís van resp. 2,25 g en 6,4 g.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

## Farmacotherapeutisch rapport lanthaancarbonaat (Fosrenol®)

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel lanthaancarbonaat (Fosrenol®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de calciumhoudende fosfaatbinders en sevelamer. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Er is geen verschil in werkzaamheid aangetoond tussen lanthaancarbonaat en calciumcarbonaat. Op grond van een indirecte vergelijking lijkt de werkzaamheid van lanthaancarbonaat en sevelamer vergelijkbaar.

Er zijn van lanthaancarbonaat aanwijzingen dat het de botturnover vaker tot normale waarde verbetert dan bij gebruik van de calciumhoudende fosfaatbinders. Wat de invloed hiervan is op de vermindering van morbiditeit en mortaliteit dient nog nader te worden onderzocht.

Lanthaancarbonaat geeft statistisch significant minder episodes van hypercalciëmie dan calciumcarbonaat. Er lijken bij een gebruik van één jaar geen negatieve effecten te zijn op het botweefsel zoals dat gezien is bij gebruik van aluminiumhydroxide. Voornamelijk lijkt het bijwerkingenprofiel van lanthaancarbonaat vergelijkbaar met dat van sevelamer, maar met lanthaancarbonaat is veel minder ervaring opgedaan; zo is het onduidelijk of de relatief geringe hoeveelheid geresorbeerd lanthaan bij chronisch gebruik langer dan twee jaar aanleiding kan geven tot toxiciteit.

Lanthaancarbonaat heeft voor zover bekend een toepasbaarheid vergelijkbaar met sevelamer, maar met de restrictie dat het niet langer dan twee jaar achtereen mag worden gebruikt. De toepasbaarheid van lanthaancarbonaat ten opzichte van calciumhoudende fosfaatbinders is anders: zij hebben elk eigen vóór- en nadelen in bepaalde omstandigheden.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling hyperfosfatemie bij chronisch nierfalen ondersteund door dialyse heeft lanthaancarbonaat veel overeenkomsten met de niet-calciumhoudende fosfaatbinder sevelamer. Op grond van meer aanwijzingen voor effectiviteit en van meer ervaring gaat de voorkeur uit naar sevelamer.

Door het optreden van klinisch relevant minder episodes van hypercalciëmie heeft lanthaancarbonaat evenals sevelamer voordelen boven de calciumhoudende fosfaatbinders. Nadeel van lanthaancarbonaat is de onbekendheid met een eventuele toxiciteit bij chronisch gebruik langer dan twee jaar.

### Inleiding

#### ***Lanthaancarbonaat***

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	Fosrenol®
<b><i>Samenstelling</i></b>	Kauwtablet; komt overeen met lanthaan 500 mg, 750 mg.
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	Hyperfosfatemie bij chronisch nierfalen ondersteund door hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse.
<b><i>Dosering</i></b>	Dosering afhankelijk van de serumfosfaatspiegel. In de 1B-tekst wordt aangegeven: begindosering: bij serumfosfaatspiegel van >1,8 en ≤2,4 mmol/l 750 mg lanthaancarbonaat per dag; bij >2,4



	en $\leq 2,9$ mmol/l 1500 mg per dag; bij $> 2,9$ mmol/l 2250 mg per dag. Bij de meeste patiënten is de onderhoudsdosering 1500-3000 mg per dag.
<b>Werkingsmechanisme</b>	In het zure milieu van de maag komen lanthaanionen vrij, die een hoge affiniteit hebben voor de fosfaationen uit het tegelijkertijd ingenomen voedsel. De vorming van onoplosbaar lanthaanfosfaat in het lumen van de maag en het bovenste gedeelte van de dunne darm vermindert de resorptie van fosfaat vanuit het maag-darmkanaal.
<b>Bijzonderheden</b>	Geen.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijl. 1)

## Uitgangspunten beoordeling

### 3.a. Toepassingsgebied

Het voorkómen van renale botziekten bij predialyse en dialysepatiënten is een complexe zaak, waarbij de behandeling primair gericht is op de normalisering van de hyperparathyroïdie en de hyperfosfatemie.<sup>1,2,3</sup>

Voor zover bekend wordt de activiteit van de bijnieren gereguleerd door de concentraties in het serum van calcium, fosfaat en actief vitamine D (1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>). Een hoog serumfosfaat stimuleert de afgifte van parathyroïd hormoon (PTH). Dit resulteert in een toename van de calciumconcentratie en een afname van de fosfaatconcentratie in het serum. Deze effecten zijn het gevolg van de werking van PTH op het bot (toename botresorptie) en de nieren (renale klaring van calcium ↓ en van fosfaat ↑; stimulatie aanmaak actief vitamine D<sub>3</sub>).

Het achteruitgaan van de nierfunctie gaat o.a. gepaard met een verminderd vermogen tot aanmaak van actief vitamine D<sub>3</sub> en een verminderde autonome excretie van fosfaat door de nier, waardoor de serumspiegel van PTH toeneemt. Verdere achteruitgang van de nierfunctie resulteert in een verdere vermindering van de synthese van actief vitamine D<sub>3</sub> en een blijvende hyperfosfatemie ondanks verhoogde PTH-spiegel. Deze twee facetten leiden tot het persisteren van de hyperparathyroïdie en het ontstaan van een spectrum van botafwijkingen (renale osteodystrofie). De botafwijkingen kunnen bestaan uit osteïtis fibrosa (door hoge PTH), osteomalacie (door te weinig calcitriol) of een mengsel van beide.

Hyperfosfatemie (m.n.  $> 2,1$  mmol/l) is voorts nog een onafhankelijke risicofactor voor verhoogde cardiovasculaire mortaliteit.<sup>4,5</sup> Het mechanisme hiervan is nog niet helemaal duidelijk. Calcificatie van vaatwanden en hartkleppen spelen een grote rol, maar daarnaast worden ook genoemd cardiale interstitiële fibrose en verdikking van de wand van arteriolen.

In Nederland zijn ruim 5000 patiënten afhankelijk van dialyse.<sup>26</sup>

### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De huidige behandelmogelijkheden zijn fosfaatbeperking in het dieet en indien van toepassing adequate dialyse. Voor de behandeling van hyperfosfatemie worden fosfaatbinders toegepast. Verder worden aan de hand van klinische symptomen en laboratoriumparameters alfacalcidol of calcitriol en calciumsuppletie toegediend, alle met name om de aanmaak/afgifte van PTH af te remmen en een eventuele hypocalciëmie

te corrigeren. Hierbij dient het calciumfosfaat-product (Ca•P-product) niet te hoog te worden om neerslag van calciumfosfaat in de weefsels te voorkómen. Mocht ondanks deze maatregelen de hyperparathyroïdie zich handhaven (met name doordat de bijschildklieren op de lange duur ongevoelig worden voor de feedback signalen), dan kan cinacalcet worden geprobeerd dat de receptoren van de bijschildklier gevoeliger maakt voor het calciumion. De laatste behandeloptie is parathyroïdectomie. Huidige gebruikte medicatie voor de binding van fosfaten zijn de calciumhoudende fosfaatbinders *calciumcarbonaat* (Calci-Chew®), de combinatie *calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat* (Calcium-Sandoz® bruistabletten) en *calciumacetaat* (Phos-Ex®), en de niet-calciumhoudende fosfaatbinders *sevelamer* (Renagel®) en *aluminiumhydroxide* (uitgaande van de grondstof). Tot voor kort ging op grond van ervaring en kosten de voorkeur uit naar een calciumhoudende fosfaatbinder<sup>1</sup>; Indien mede door co-medicatie met alfacalcidol of calcitriol en ondanks verlaging van de calciumconcentratie in de dialysevloeistof de calciumspiegel te hoog dreigde te worden, dan kwam sevelamer, dat vrij is van calcium, in aanmerking.<sup>1</sup> In verband met de toxiciteit tengevolge van cumulatie van aluminium, is aluminiumhydroxide een laatste keus fosfaatbinder.<sup>5</sup> Intussen zijn echter meer onderzoeksgegevens over sevelamer gepubliceerd en is een nieuwe richtlijn van de National Kidney Foundation gepubliceerd (KDOQI-richtlijn) waarbij met name bij dialysepatiënten een andere plaats aan sevelamer is toegekend:<sup>22</sup> Zowel de calciumhoudende fosfaatbinders als sevelamer kunnen worden ingezet als de primaire fosfaatbinder, waarbij sevelamer de voorkeur heeft indien sprake is van hypercalciëmie, van een te lage waarde van plasma PTH en/of van calcificaties in vaten of andere zachte weefsels. Bij onvoldoende regulatie van de serumfosfaatspiegel wordt een combinatie van beide aanbevolen. Bij predialysepatiënten worden nog steeds de calciumhoudende fosfaatbinders als eerste keus gezien. In dit rapport zal voor de bepaling van de therapeutische waarde lanthaancarbonaat daarom worden vergeleken met zowel de calciumhoudende fosfaatbinders als het niet-calciumhoudende sevelamer. Aangezien aluminiumhydroxide vanwege zijn toxiciteit een laatste keus fosfaatbinder is en volgens de KDOQI-richtlijn alleen éénmalig gedurende 4 weken mag worden gebruikt, zal in dit rapport geen vergelijking met aluminiumhydroxide worden gemaakt.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 24-11-2005. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: lantha\* (medline: met limitering 'title' en 'human').

Er zijn twee direct vergelijkende onderzoeken gepubliceerd tussen lanthaancarbonaat en calciumcarbonaat; één onderzoek naar de werkzaamheid<sup>8,9</sup> en één naar de veiligheid ten aanzien van het bot<sup>7</sup>. Deze waren beide met goedkeuring van de registratie-autoriteiten (gerandomiseerde) open onderzoeken vanwege een groot smaakverschil en een groot verschil in de inname van de hoeveelheid tabletten. Verder zijn de eindparameters objectief te meten (lab-uitslagen) en zou de verhoging van de calciumspiegel door gebruik van calciumcarbonaat meteen opvallen. Er zijn geen direct vergelijkende studies met calciumacetaat of sevelamer; sevelamer was ten tijde van de start van de fase III onderzoeken nog niet beschikbaar. Verder zijn er publicaties van enkele 'dose finding' en korte placebogecontroleerde onderzoeken gepubliceerd.<sup>10,11,12,13</sup>

Er is geen onderzoek gedaan naar de invloed van lanthaancarbonaat op de kwaliteit van leven.

## Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van *lanthaancarbonaat* is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### 4.a. Werkzaamheid

Primaire parameter voor de werkzaamheid is de verlaging/beheersing van de fosfaatspiegel in het serum. Tevens is van belang of het Ca •P-product voldoende laag kan worden gehouden ter voorkoming van afzetting van calcificaties in zachte weefsels en of de hyperparathyroïdie kan worden verminderd.

Uit dose-finding en kortdurende placebogecontroleerde onderzoeken blijkt dat gebruik van lanthaancarbonaat leidt tot een statistisch significante daling van de fosfaatspiegel en van het Ca •P-product.<sup>10,11,12,13</sup> De werkzaamheid is er zowel bij patiënten op hemodialyse als op chronische ambulante peritoneaal dialyse (CAPD).<sup>24</sup> De PTH-spiegel blijft nagenoeg gelijk. Deze is echter zoals onder 3.a. beschreven niet alleen afhankelijk van de fosfaatconcentratie.

Er is één direct vergelijkende onderzoek met een calciumhoudende fosfaatbinder gepubliceerd.<sup>8</sup> Het onderzoek van Hutchison et al. was een gerandomiseerd, direct vergelijkend, open onderzoek met twee onderzoekarmen: lanthaancarbonaat en calciumcarbonaat.

De *onderzoeksduur* was 6 maanden: week 1-3 'wash out' waarna randomisatie, week 4-8 dosistitratie aan de hand van de serumfosfaatspiegel, daarna gedurende 20 weken onderhoudsdosering met eventuele noodzakelijke dosis aanpassingen. De meest *gebruikte doseringen* waren 1500-3000 mg lanthaan en 1500-3000 mg calcium. Belangrijkste *inclusiecriteria* waren leeftijd  $\geq$  18 jaar, hemodialyse driemaal per week gedurende tenminste 3 maanden inclusief patiënten die eerder een niertransplantatie hadden ondergaan, serumfosfaatspiegel  $>1,80$  mmol/l na de screening en 'wash out' periode. Belangrijkste *exclusiecriteria* waren hypercalciëmie (serumcalciumspiegel  $>2,65$  mmol/l), ernstige hyperparathyroïdie (serum PTH  $>1,00$  ng/l), leverziekten, ernstige maligniteiten, multiple myeloma, (geschiedenis van) epilepsie. Geneesmiddelen die interfereren met de onderzoeksresultaten mochten niet worden gebruikt; vitamine D mocht niet worden gestart tijdens het onderzoek en bij patiënten die al vitamine D gebruikten, mocht de dosering niet worden veranderd. De calciumconcentratie in de dialysevloeistof mocht wel worden aangepast.

In totaal werden 800 patiënten gerandomiseerd (533 lanthaancarbonaat en 267 calciumcarbonaat). De *analyse* was op basis van 'intention to treat'. Omdat de gegevens van één centrum onbetrouwbaar bleken, werden deze niet meegenomen voor de ITT-analyse, zodat uiteindelijk 510 patiënten lanthaancarbonaat kregen en 257 calciumcarbonaat. De baseline gegevens tussen de twee groepen van deze patiënten waren vergelijkbaar. De *uitval* uit het onderzoek was 46% voor lanthaancarbonaat en 42% voor calciumcarbonaat.

*Primair eindpunt* was het percentage patiënten waarbij de optimale fosfaatspiegel van  $\leq 1,80$  mmol/l bereikt werd. Belangrijkste *secundaire eindpunt* was het percentage patiënten waarbij de optimale fosfaatspiegel gehandhaafd bleef.

*Resultaat*: na de periode van dosistitratie (eind week 8) had een statistisch significant hoger percentage patiënten in de groep met calciumcarbonaat de beoogde fosfaatspiegel bereikt. Gedurende de periode daarna tot eindpunt 6 maanden waren er geen statistisch significante verschillen meer. Zie voor de resultaten tabel 1.

Ook bij langdurig gebruik van lanthaancarbonaat blijft bij circa 69% van de patiënten de serumfosfaatspiegel  $\leq 1,80$  mmol/l (3 jaarsgegevens).<sup>9</sup>

**Tabel 1. Gegevens van direct vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid**

Studie, duur	Interventie	N	Resultaat	
			fosfaatspiegel $\leq$ 1,80 mmol/l bereikt (% patiënten) (meetpunt 8 weken)	fosfaatspiegel $\leq$ 1,80 mmol/l bereikt (% patiënten) (meetpunt 6 maanden)
Hutchison, 6 maanden	lanthaancarbonaat	510	58 <sup>1</sup>	66 <sup>2</sup>
	calciumcarbonaat	257	70	64

<sup>1</sup>p<0,002; <sup>2</sup>n.s.

Voor een indirecte vergelijking met *sevelamer* is onderzoek nodig waarbij sevelamer direct vergeleken is met calciumcarbonaat met hetzelfde primaire eindpunt als bij het onderzoek van Hutchison en met dezelfde onderzoeksduur<sup>8</sup>. Er is één direct vergelijkend, gerandomiseerd onderzoek met als primair eindpunt de controle van de fosfaatspiegel, maar het onderzoek is anders van opzet en het primaire eindpunt is anders geformuleerd.<sup>17</sup> In dit open onderzoek van Braun et al werd direct na de 'wash out' gerandomiseerd (114 patiënten); er was geen dosis titratiefase omdat de startdosering werd berekend op basis van door de patiënt eerder gebruikte fosfaatbinder. De begeleidende therapie was anders (t.a.v. vitamine D, calciumconcentratie dialysevloeistof, rescue aluminiumhydroxide). De onderzoeksduur was 1 jaar. Uit een grafiek zijn echter ook gegevens van meetpunt 24 en 28 weken af te lezen. De gemiddelde doseringen waren voor sevelamer ca. 6 g/dag en voor calciumcarbonaat 4 g/dag. De uitval was ca. 35% voor sevelamer vs. 22% voor calciumcarbonaat. Ten aanzien van de fosfaatspiegel is het eindpunt uitgedrukt in de gemiddelde verlaging van de serumfosfaatspiegel. Er wordt geen percentage patiënten genoemd dat een beoogde serumfosfaatspiegel bereikt en handhaaft. Er werd geen verschil gezien in het verloop van de serumfosfaatspiegel gedurende het onderzoek. Er zijn aanwijzingen dat sevelamer ook werkzaam is bij patiënten met CAPD.<sup>25</sup>

#### Discussie:

Kanttekeningen bij de publicatie van Hutchison et al. is het niet nader specificeren van de uitvallers. Aangenomen kan worden dat verreweg het grootste gedeelte uitgevallen zal zijn door het niet bereiken van de beoogde serumfosfaatspiegel of door het niet kunnen handhaven ervan. Verder is bij de powerberekening uitgerekend dat voor de onderzoeksarm met lanthaancarbonaat 390 en met calciumcarbonaat 195 patiënten nodig zouden zijn om een 10% verschil in uitkomst te kunnen opmerken. Deze aantallen waren er alleen tot en met de titratiefase. Alleen de patiënten van wie de fosfaatspiegel onder controle was gingen door naar de volgende fase, daarna vielen bij beide groepen geleidelijk en in dezelfde mate patiënten af.

Dat na de titratiefase statistisch significant minder patiënten de beoogde serumfosfaatspiegel bereikten, wijten de auteurs aan de achteraf gezien te lage startdosering van lanthaan (357 mg/dag) en de relatief hoge startdosering van calcium (1500 mg/dag). Bij het ophogen van de lanthaandosering werden de verschillen tijdens de titratiefase gaandeweg kleiner.

Een indirecte vergelijking van lanthaancarbonaat met sevelamer is, ondanks de verschillen in onderzoeksopzet, toch mogelijk: de twee niet-calciumhoudende fosfaatbinders verhinderen de resorptie van teveel fosfaat uit het voedsel zonder extra invloed op de calciumhuishouding en oefenen verder geen systemische werking uit. Bij beide hierboven besproken onderzoeken werden geen verschillen in werkzaamheid gezien tussen de niet-calciumhoudende fosfaatbinder en calciumcarbonaat. Het lijkt waarschijnlijk dat tussen lanthaancarbonaat en sevelamer geen verschil in werkzaamheid is. Dit zou in een direct vergelijkend onderzoek wel bevestigd moeten worden. Hierbij is het percentage patiënten dat de beoogde serumfosfaatspiegel bereikt en handhaaft het meest zuivere eindpunt. Er wordt immers individueel getitreerd op de fosfaatspiegel.

Conclusie:

Er is geen verschil in werkzaamheid aangetoond tussen lanthaancarbonaat en calciumcarbonaat.

Op grond van een indirecte vergelijking lijkt de werkzaamheid van lanthaancarbonaat en sevelamer vergelijkbaar. Dit zou in een direct vergelijkend onderzoek wel bevestigd moeten worden.

**4.b. Effectiviteit**

Voor de bepaling van de effectiviteit kunnen vermindering van cardiovasculaire calcificaties (semi-hard eindpunt) en van de progressie van renale botziekten (hard eindpunt) dienen. Onderzoek met als eindpunt een eventuele vermindering in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (hard eindpunt) heeft met fosfaatbinders nog niet plaatsgevonden. Wel is een relatie gelegd tussen cardiovasculaire calcificaties en totale en cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met ESRD.<sup>18</sup> Er is bij deze patiëntengroep eveneens een relatie aangetoond tussen de botdichtheid en mortaliteit.<sup>19</sup>

Met lanthaancarbonaat zijn nog geen effectiviteitsonderzoeken uitgevoerd. Wel is uit een veiligheidsonderzoek naar het effect van het lanthaanion op het ontstaan van osteomalacie (analoog aan het aluminiumion) gezien dat na één jaar behandeling met lanthaancarbonaat het aantal patiënten met adynamische botziekte, osteomalacie of botziekte door hyperparathyroïdie afnam van 36% naar 18% en bij gebruik van calciumcarbonaat toenam van 43% naar 53%.<sup>7</sup> Al deze patiënten (op één na in de groep met calciumcarbonaat) hadden nu een normale botturnover. Dit onderzoek wordt verder besproken onder 4.c.

Met sevelamer en calciumcarbonaat zijn effectiviteitsonderzoeken uitgevoerd op de *botdichtheid*.<sup>14,16</sup> Sevelamer had een toename in de botdichtheid en calciumcarbonaat een afname. Er was een statistisch significant verschil in dichtheid van trabeculair bot; wat betreft het corticale bot was een trend waarneembaar.

Verder zijn met sevelamer en calciumhoudende fosfaatbinders tal van onderzoeken gedaan naar *calcificaties van vaten en hartkleppen*. Uit direct vergelijkend onderzoek zijn statistisch significante verschillen naar voren gekomen en is gebleken dat sevelamer het calcificatieproces tot stilstand brengt of zelfs een regressie kan geven van calcificaties, terwijl het gebruik van calciumhoudende fosfaatbinders calcificaties doet toenemen.<sup>14,15,17</sup>

Discussie:

Sevelamer heeft in tegenstelling tot calciumhoudende fosfaatbinders een positief effect op semi-harde eindpunten. Gegevens over de invloed van dit effect op de vermindering van morbiditeit (cardiovasculair, fracturen van het bot) en mortaliteit (cardiovasculair, overlijden door breuk van heup) zijn nog niet gepubliceerd. Wel is op grond van onderzoek bij deze patiëntenpopulatie een relatie gelegd van deze semi-harde eindpunten met de harde eindpunten.

Het is te verwachten dat ook lanthaancarbonaat als niet-calciumhoudende fosfaatbinder analoog aan sevelamer een positief effect zal hebben op het cardiovasculaire calcificatieproces. Er zijn aanwijzingen dat bij gebruik van lanthaancarbonaat de botturnover vaker verbetert tot normale waarde dan bij gebruik van de calciumhoudende fosfaatbinders. Wat de invloed hiervan is op de vermindering van morbiditeit en mortaliteit dient nog nader te worden onderzocht.

Conclusie:

Er zijn van lanthaancarbonaat aanwijzingen dat het de botturnover vaker verbetert tot normale waarde dan bij gebruik van de calciumhoudende fosfaatbinders. Wat de invloed hiervan is op de vermindering van morbiditeit en mortaliteit dient nog nader te worden onderzocht.

Er zijn aanwijzingen dat sevelamer het calcificatieproces tot stilstand brengt of zelfs een regressie kan geven van calcificaties en de botdichtheid verhoogt. De calciumhoudende fosfaatbinders lijken een negatief effect op deze eindpunten te hebben. De invloed van deze fosfaatbinders op de harde eindpunten totale en de cardiovasculaire mortaliteit en het aantal botfracturen moet nog worden vastgesteld. Wel is op grond van onderzoek een relatie gelegd tussen het aantal cardiovasculaire calcificaties en de botdichtheid op deze harde eindpunten.

Het is te verwachten dat ook lanthaancarbonaat als niet-calciumhoudende fosfaatbinder analoog aan sevelamer een positief effect zal hebben op het cardiovasculaire calcificatieproces.

#### **4.c. Bijwerkingen**

Volgens de 1B-teksten zijn de meest voorkomende bijwerkingen van *lanthaancarbonaat* maag-darmstoornissen (misselijkheid, braken, dyspepsie, obstipatie, diarree, buikpijn) en hypocalciëmie. Bij *sevelamer* worden naast de hierboven beschreven maagdarmklachten nog andere frequent voorkomende bijwerkingen gemeld zoals hoofdpijn, huiduitslag, jeuk en faryngitis. Ook bij gebruik van sevelamer komt hypocalciëmie veelvuldig voor. Verder kan sevelamer door zijn galzuurbindend karakter de resorptie van vetoplosbare vitamines op den duur verminderen.

Een groot nadeel van de *calciumhoudende fosfaatbinders* is het ontstaan van episoden van hypercalciëmie en het doorschieten van de PTH-spiegel naar te lage waarden. De hypercalciëmie geeft naast de symptomen van hypercalciëmie tevens aanleiding tot cardiovasculaire calcificaties; de te lage PTH-spiegel veroorzaakt adynamisch botweefsel met fracturen.<sup>7,17,18,20,21</sup>

Zoals te verwachten had het niet-calciumhoudende lanthaancarbonaat in het direct vergelijkende onderzoek met calciumcarbonaat statistisch significant minder episodes van hypercalciëmie dan calciumcarbonaat (6% vs. 38%).<sup>8</sup>

Het lanthaanion ( $\text{La}^{3+}$ ) kan afhankelijk van de omstandigheden eigenschappen vertonen van het aluminiumion ( $\text{Al}^{3+}$ ). Een bekende, ernstige bijwerking van aluminium is osteomalacie. Om deze reden is met lanthaancarbonaat extra onderzoek verricht naar de veiligheid op het botweefsel. In dit onderzoek is tevens gekeken of lanthaancarbonaat minder aanleiding geeft tot adynamisch botweefsel dan de calciumhoudende fosfaatbinders. Dit onderzoek van D'Haese et al. bij 98 patiënten met hemodialyse of chronische ambulante peritoneaal dialyse (CAPD) was een gerandomiseerd, direct vergelijkend, open onderzoek met twee onderzoekarmen (lanthaancarbonaat en calciumcarbonaat).<sup>7</sup> De onderzoeksduur was 1 jaar. In beide armen was de controle over de serumfosfaatspiegel en het gebruik van vitamine D vergelijkbaar. Tijdens het onderzoek bleek lanthaan niet de negatieve effecten van aluminium (osteomalacie) en van de calciumhoudende fosfaatbinder calciumcarbonaat (adynamisch botweefsel) te hebben op het bot. Wel wordt lanthaan geresorbeerd (zij het in veel mindere mate dan aluminium) en teruggevonden in het botweefsel. Wat dit betekent voor een eventuele toxiciteit op de lange termijn is nog onbekend. Anders dan aluminium is de eliminatie van lanthaan niet afhankelijk van de nierfunctie; de excretie vindt biliair plaats. Mogelijk dat dit aspect minder aanleiding geeft tot cumulatie in weefsels. Voorzichtigheid is echter geboden en de registratie-autoriteiten hebben in de 1B-tekst laten vastleggen dat chronisch gebruik niet langer dan twee jaar mag duren.

#### **Conclusie:**

Lanthaancarbonaat geeft statistisch significant minder episodes van hypercalciëmie dan calciumcarbonaat. Er lijken bij een gebruik van één jaar geen negatieve effecten te zijn op het botweefsel. Voornamelijk lijkt het bijwerkingenprofiel van lanthaancarbonaat vergelijkbaar met dat van sevelamer, maar met lanthaancarbonaat is veel minder ervaring opgedaan (zie 4.d.); zo is het onduidelijk of de relatief geringe hoeveelheid

geresorbeerd lanthaan bij chronisch gebruik langer dan twee jaar aanleiding kan geven tot toxiciteit.

#### **4.d. Ervaring**

Lanthaancarbonaat is sinds januari 2005 beschikbaar in de Verenigde Staten. Tot nu toe zijn ca. 10.900 patiënten behandeld (ca. 1.041 patiëntjaren). Sevelamer is sinds december 1998 op de markt (Verenigde Staten). Tot nu toe wordt door de fabrikant het aantal patiëntjaren wereldwijd geschat op 700.000 en in Nederland op ruim 15.500. Calciumacetaat is sinds 1993 in de handel. In de beginjaren '80 is men begonnen calciumcarbonaat te gebruiken als fosfaatbinder.

#### Conclusie:

Met lanthaancarbonaat is beperkte ervaring en met de overige fosfaatbinders is ruime ervaring opgedaan.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

Voor de toepasbaarheid is van belang in hoeverre de toepassing van het geneesmiddel beperkt wordt door contra-indicaties en hoe groot het risico is van klinisch relevante geneesmiddelinteracties. Tevens is er de vraag of het geneesmiddel kan worden toegepast bij kinderen, ouderen, zwangeren of tijdens de lactatie.

#### *Contra-indicaties*

Er zijn geen contra-indicaties voor *lanthaancarbonaat* anders dan overgevoeligheid voor het product zelf. Wel is vanwege het ontbreken van gegevens voorzichtigheid geboden bij leverfunctiestoornissen; eventueel geresorbeerd lanthaan wordt door de lever geëlimineerd. In de 1B-tekst wordt aangegeven dat in verband met de beperkte ervaring lanthaancarbonaat niet langer dan twee jaar achtereen mag worden gebruikt. *Sevelamer* heeft één contra-indicatie, darmobstructie, maar tevens moet voorzichtigheid worden betracht bij motiliteitsstoornissen van het maagdarmkanaal en bij inflammatoire darmziekten. De *calciumhoudende fosfaatbinders* zijn beperkt toepasbaar bij dreigende hypercalciëmie en te hoog Ca•P-product.

#### *Speciale patiëntengroepen*

Bij *kinderen* zijn lanthaancarbonaat en sevelamer niet onderzocht; calciumhoudende fosfaatbinders kunnen wel worden toegepast. Bij *zwangerschap en lactatie* is de veiligheid van lanthaancarbonaat en sevelamer niet vastgesteld. Bij dieren is bij lanthaancarbonaat foetotoxiciteit gezien bij hoge doses. Calciumhoudende fosfaatbinders kunnen worden toegepast mits de dagelijkse dosering niet hoger is dan 1500 mg per dag. Bij hyperfosfatemie is echter vaak een hogere dosering nodig tenzij wordt gecombineerd met andere fosfaatbinders.

#### *Interacties*

Het is mogelijk dat het lanthaanion ( $\text{La}^{3+}$ ), het calciumion ( $\text{Ca}^{2+}$ ) en sevelamer andere geneesmiddelen binden en zo de resorptie ervan verminderen. Verder verhogen lanthaancarbonaat en de calciumhoudende fosfaatbinders de zuurtegraad van de maag en het bovenste gedeelte van de dunne darm. Dit kan eveneens interacties geven met de resorptie van andere geneesmiddelen. Al deze interacties hoeven de toepasbaarheid echter niet te beperken omdat de fosfaatbinder en het andere geneesmiddel met een paar uur tussentijd kunnen worden ingenomen.

Het is onduidelijk of de werking van lanthaancarbonaat beïnvloed wordt door co-medicatie met  $\text{H}_2$ -receptorantagonisten of protonpompremmers; lanthaancarbonaat werkt immers met name in een relatief zuur milieu. Het lanthaanion ( $\text{La}^{3+}$ ) kan afhankelijk van de omstandigheden eigenschappen vertonen van het aluminiumion ( $\text{Al}^{3+}$ ), het calciumion ( $\text{Ca}^{2+}$ ) of het magnesiumion ( $\text{Mg}^{2+}$ ); het is onbekend of geresorbeerde lanthaanionen interacties geven analoog aan geresorbeerde calcium- of

magnesiumionen. Calciumhoudende fosfaatbinders kunnen de werking beïnvloeden van calciumantagonisten en de toxiciteit van digoxine verhogen.

Discussie:

Voordeel van *lanthaancarbonaat ten opzichte van de calciumhoudende fosfaatbinders* is dat het kan worden toegepast bij een hoog Ca•P -product en bij (dreigende) hypercalciëmie; nadeel is dat er geen gegevens zijn over het gebruik bij kinderen.

Voordeel van de calciumhoudende fosfaatbinders is dat zij (beperkt) toepasbaar zijn bij zwangerschap/lactatie.

De toepasbaarheid van *lanthaancarbonaat ten opzichte van sevelamer* is vergelijkbaar behoudens een eventueel mogelijke interactie van lanthaancarbonaat met H<sub>2</sub>-receptorantagonisten of protonpomprenners. Nadeel van lanthaancarbonaat is de restrictie van het onafgebroken gebruik niet langer dan twee jaar.

Conclusie:

Lanthaancarbonaat heeft voor zover bekend een toepasbaarheid vergelijkbaar met sevelamer, maar met de restrictie dat het niet langer dan twee jaar achtereen mag worden gebruikt. De toepasbaarheid van lanthaancarbonaat ten opzichte van calciumhoudende fosfaatbinders is anders: zij hebben elk eigen vóór- en nadelen in bepaalde omstandigheden.

#### 4.f. Gebruiksgemak

Alle fosfaatbinders worden oraal ingenomen tijdens de maaltijden. Bij lanthaancarbonaat kan in het algemeen worden volstaan met één tablet per maaltijd overeenkomend met 3 tabletten per dag; bij de andere fosfaatbinders moeten veelal relatief grote hoeveelheden tabletten/capsules (4-30 stuks) per dag worden ingenomen.

Conclusie:

Het is mogelijk dat een patiënt het innemen van een hoger aantal tabletten/capsules per maaltijd als een geringer gebruiksgemak ervaart.

### Overige overwegingen

#### 5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs van lanthaancarbonaat zal € 2,39 – 2,99 bedragen per tablet van respectievelijk 500 en 750 mg.

Voor lanthaancarbonaat en sevelamer zijn onlangs DDD's vastgesteld, respectievelijk 2,25 en 6,4 gram. De DDD voor calciumacetaat is 2 gram. De DDD voor calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat is gebaseerd op de indicatie calciumsuppletie/osteoporose. Om bij de berekening van de kosten zoveel mogelijk vergelijkbare doseringen op te stellen voor de indicatie hyperfosfatemie is hier uitgegaan van het direct vergelijkende onderzoek van Braun et al.<sup>17</sup> De gemiddelde doseringen waren voor sevelamer 6 gram en voor calciumcarbonaat 4 gram. De resultaten van de doorrekening zijn te vinden in tabel 2.

Tabel 2. <Apotheekinkoopprijs (ex. btw)>

Fosfaatbinder	Dosering (g)	Kosten (€) per dag
calciumacetaat	2,0 [Ca <sup>2+</sup> ]	2,17
calciumcarbonaat	4,3 [Ca <sup>2+</sup> ]	1,89
calciumcarbonaat/ calciumlactogluconaat	4,3 [Ca <sup>2+</sup> ]	1,89
lanthaancarbonaat	2,25 [La <sup>3+</sup> ]	10,76
sevelamer	6,4	19,37



Er is enige discrepantie in de dosering van elementair calcium tussen calciumacetaat (officiële DDD) en de overige calciumhoudende fosfaatbinders. Mogelijk heeft dit te maken met het feit dat calciumacetaat fosfaat doelmatiger zou binden (met name in minder zuur milieu). De 1B-tekst van de overige calciumhoudende fosfaatbinders wordt een doseringsrange aangegeven van 2-8 gram en in veel onderzoeken met deze fosfaatbinders waren de meest gebruikte doseringen hoger dan 2 gram.

Conclusie:

De calciumhoudende fosfaatbinders zijn goedkoper dan de niet-calciumhoudende fosfaatbinders.

## **Door de fabrikant aangegeven waarde van lanthaancarbonaat.**

### ***7.a. Claim van de fabrikant***

De fabrikant geeft aan dat lanthaancarbonaat kan worden ingezet indien eerder gebruik van calciumhoudende fosfaatbinders heeft geleid tot episodes van hypercalciëmie en/of tot hyperparathyroïdie. In dit opzicht staat lanthaancarbonaat op dezelfde plaats als sevelamer. Lanthaancarbonaat heeft volgens de fabrikant mogelijk minder bijwerkingen dan sevelamer.

### ***7.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant***

Qua werkzaamheid, bijwerkingen en toepasbaarheid lijkt lanthaancarbonaat in grote lijnen vergelijkbaar met sevelamer. Met sevelamer is echter veel meer ervaring opgedaan, waardoor met name het bijwerkingenprofiel en het interactierisico meer bekend zijn.

De Commissie heeft daarom het volgende CFH-advies opgesteld.

## **CFH-advies**

Voor de behandeling van hyperfosfatemie bij patiënten die dialyse ondergaan zijn aluminiumhydroxide, calciumhoudende fosfaatbinders, lanthaancarbonaat en sevelamer beschikbaar. Op grond van de ervaring en kosten gaat de voorkeur uit naar een calciumhoudende fosfaatbinder (tot een dosering van 1,5 g/dag), of een niet-calciumhoudende fosfaatbinder (bij hypercalciëmie of bij reeds aanwezige cardiovasculaire calcificaties), of een combinatie van beide. Bij de niet-calciumhoudende fosfaatbinders gaat op grond van meer aanwijzingen voor effectiviteit en de ervaring de voorkeur uit naar sevelamer. Het is nog onbekend of lanthaancarbonaat bij chronisch gebruik langer dan twee jaar aanleiding geeft tot toxische reacties. Vanwege de toxiciteit bij chronisch gebruik is aluminiumhydroxide laatste keus.

Bij predialysepatiënten gaat op grond van de ervaring en de kosten de voorkeur uit naar de calciumhoudende fosfaatbinders.

## **Literatuur**

<sup>1</sup>KOMPAS

<sup>2</sup>Friedman FA. Consequences and management of hyperphosphatemia in patients with renal insufficiency. *Kidney Int Suppl* 2005; 95: S1-S7

<sup>3</sup>Qunibi WY. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int Suppl* 2004; 90: S8-S12

- <sup>4</sup>Goodman WG. Importance of hyperphosphataemia in the cardio-renal axis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 [Suppl 1]: 14-8
- <sup>5</sup>Ritz E, Gross M-L. Hyperphosphatemia in renal failure. *Blood Purif* 2005; 23: 6-9
- <sup>6</sup>Kates DM, Andress DL. Control of hyperphosphatemia in renal failure: role of aluminium. *Semin Dial* 1996; 9: 310-5
- <sup>7</sup>D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol™) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003; [85]: S73-8. Commentaar: Canavese C, Mereu C, Nordio M et al. Where have all the lanthanum salts gone, long time passing? *Kidney Int* 2003; 64: 2327-8
- <sup>8</sup>Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: c8-19
- <sup>9</sup>Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J et al. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. *Nephron Clin Pract* 2006; 102: c61-71
- <sup>10</sup>Hutchison AJ, Speake M, Al-Baaj F. Reducing high phosphate levels in patients with chronic renal failure undergoing dialysis: a 4-week, dose-finding, open-label study with lanthanum carbonate. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1902-6
- <sup>11</sup>Finn WF, Joy MS, Hladik G et al. Efficacy and safety of lanthanum carbonate for reduction of serum phosphorus in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004; 62: 193-201
- <sup>12</sup>Joy MS, Finn WF et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 96: 107
- <sup>13</sup>Al-Baaj F, Speake M, Hutchison AJ. Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 775-82
- <sup>14</sup>Asmus HG, Braun J, Krause R et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1653-61
- <sup>15</sup>Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 134-41
- <sup>16</sup>Raggi P, James G, Burke SK et al. Decrease in thoracic vertebral bone attenuation with calcium-based phosphate binders in hemodialysis. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 764-72
- <sup>17</sup>Braun J, Asmus H.-G., Holzer H et al. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate — phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol* 2004; 62: 104-15
- <sup>18</sup>Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42
- <sup>19</sup>Taal MW, Roe S, Masud T et al. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1116-20
- <sup>20</sup>Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K et al. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 287-93
- <sup>21</sup>Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1115-21
- <sup>22</sup>K/DOQ1 clinical practice guidelines. [www.kidney.org]. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(suppl 3): 1-201
- <sup>23</sup>Albaaj F, Hutchison AJ. Hyperphosphataemia in renal failure. Causes, consequences and current management. *Drugs* 2003; 63: 577-96
- <sup>24</sup>Hutchison AJ, Speake M, Al-Baaj F. Reducing high phosphate levels in patients with chronic renal failure undergoing dialysis: a 4-week, dose-finding, open-label study with lanthanum carbonate. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1902-6

<sup>25</sup>Mahdavi H, Kuizon BD, Gales B. Sevelamer hydrochloride: an effective phosphate binder in dialyzed children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1260-4

<sup>26</sup>Nierstichting: [www.nierstichting.nl/ziekte/feiten\\_en\\_cijfers](http://www.nierstichting.nl/ziekte/feiten_en_cijfers).

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 30 januari 2006...*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 8/A/10 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*