

# Trattamento della iperfosforemia del paziente uremico

## I nuovi chelanti

S. Bandini<sup>1</sup>, M. Lombardi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U. O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera Careggi Firenze

<sup>2</sup>U. O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale SS. Annunziata, Azienda Asl di Firenze

### Perché controllare la fosforemia?

L'attenzione sui rischi associati alla iperfosfatemia deve essere focalizzata su 2 aspetti fondamentali: 1) il ruolo del fosforo nella patogenesi dell'iperparatiroidismo secondario (ben noto da oltre 30 anni), 2) il ruolo del fosforo nello sviluppo delle calcificazioni vascolari (più recentemente acquisito).

- **Fosforo e iperparatiroidismo secondario.** È ben noto come la ritenzione dei fosfati può indurre iperparatiroidismo secondario per riduzione della calcemia e dei livelli di calcitriolo, ma negli ultimi anni sono stati dimostrati anche gli effetti diretti del fosforo sulla sintesi/secrezione di PTH e sulla iperplasia paratiroidea.
- **Iperfosforemia e calcificazioni.** Le malattie cardiovascolari causano oltre il 50% di tutti i decessi dei pazienti in dialisi e in questa popolazione l'incidenza di mortalità cardiovascolare è notevolmente più elevata rispetto alla popolazione generale. Da uno studio famoso di Blacher (1) risulta che le calcificazioni vascolari riducono sensibilmente la probabilità di sopravvivenza che è inversamente proporzionale al numero delle arterie calcifiche. Tra i fattori responsabili di questa straordinaria amplificazione del rischio di calcificazioni, le alterazioni del metabolismo minerale e particolarmente gli elevati livelli di

fosforemia, giocano un ruolo di primo piano. Block (2) in un citatissimo studio osservazionale ha dimostrato che gli elevati livelli di fosforo sono associati a incremento delle calcificazioni vascolari e rappresentano fattore di rischio indipendente di morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti uremici. Più recentemente lo stesso autore (3) ha evidenziato che in presenza di una fosforemia superiore a >6 mg/dL si verifica un aumento del 25% del rischio relativo di mortalità. L'iperfosforemia oltre che attraverso un meccanismo passivo, mediato dall'aumento del prodotto Ca-P è direttamente implicata nel determinismo delle calcificazioni vascolari. Studi *in vitro* hanno rivelato infatti che gli elevati livelli di fosforo rappresentano uno dei meccanismi patogenetici principali nel processo di calcificazione delle cellule della muscolatura liscia dell'endotelio. In particolare l'aumento della concentrazione di fosforo intracellulare tramite l'attivazione del Cbfa-1, fattore di trascrizione tipico delle cellule osteoblastiche, determinerebbe una differenziazione osteogenica delle cellule della muscolatura liscia dell'endotelio (osteoblastic like cells) con produzione di proteine implicate nella formazione di tessuto osseo e ossificazione della tonaca vascolare media. Pertanto si ritiene che il processo di calcificazione vascolare sia un processo attivo determinato da vari fattori

sistemici e locali (inibitori delle calcificazioni), ma fra di essi il fosforo giocherebbe un ruolo importante (4).

**Come controllare la fosforemia?** È opportuno ricordare cosa consigliano le Linee Guida americane K/DOQI riguardo al trattamento della iperfosforemia (Fig. 1).

Come è evidente, i chelanti dei fosfati a base di calcio implicati per il sovraccarico di calcio nella genesi delle calcificazioni vascolari, pur efficaci, hanno limiti notevolissimi di impiego. I chelanti a base di alluminio per la nota tossicità a livello del S.N.C., del tessuto osseo, midollo osseo, devono essere abbandonati o utilizzati per brevi periodi di tempo e a dosaggio ridotto. Partendo dal presupposto che un paziente uremico se vuol mantenere un adeguato stato nutrizionale non può fare a meno di utilizzare i chelanti dei fosfati, quali nuovi chelanti il nefrologo ha attualmente a disposizione? Al nefrologo non

rimane che affidarsi a chelanti privi di calcio e di alluminio.

Non esiste ancora il chelante ideale, pertanto, in questa breve rassegna, verranno descritte le caratteristiche principali di due tra i chelanti in uso che più degli altri sono entrati o stanno entrando nella pratica clinica: il Sevelamer HCL (Renagel) e il Carbonato di Lantanio (Foz-nol). Questi chelanti sono stati oggetto di numerose pubblicazioni e soprattutto il primo è ben conosciuto dai nefrologi da qualche anno (Tab. I).

### Sevelamer HCL (Renagel)

Si tratta di un polimero cationico (poliallmina idrocloreuro) non assorbibile e resistente alla degradazione digestiva che non contiene né calcio né alluminio. È costituito da amine multiple separate da un atomo di carbonio che costituisce la struttura centrale del polimero stesso. Tali amine parzialmente protonate legano i fosfati liberando acido cloridrico (5). A questo proposito alcuni autori hanno evidenziato che l'HCL liberato se assorbito può determinare o aggravare, in alcuni casi l'acidosi metabolica del paziente uremico: questa evenienza va tenuta presente, però non sembra rappresentare un particolare problema nella pratica clinica (6). Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'attività chelante di Renagel si realizza soprattutto a livello intestinale, a valori di pH uguali a 7. Sevelamer non è in grado di legare i fosfati a pH 3 a differenza di altri chelanti, ma la rilevanza clinica è modesta perché scarso è l'assorbimento dei fosfati a livello gastrico. Uno studio effettuato su volontari sani che hanno assunto il chelante marcato con  $^{14}\text{C}$ , ha dimostrato che Sevelamer idrocloreuro non viene assorbito ed è eliminato nelle feci.

Il farmaco nei primi studi a breve e a lungo termine (anni Novanta) ha mostrato buona efficacia chelante dei fosfati e una buona tollerabilità paragonabile ai sali di calcio (gli effetti collaterali interessano prevalentemente

<b>Management of Bone Metabolism and Disease in Stage 5 CKD (II)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Restrict dietary phosphorus to 800-1000 mg/day</li> <li>✦ Non-Ca-, non-Al-, non-Mg-containing or Ca-based binders as 1st-line therapy</li> <li>✦ Use non-Ca, non-Al-, non-Mg-containing phosphate binder (such as sevelamer) in the case of               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercalcemia &gt;10.2 mg/ dL</li> <li>• Severe vascular or extraskelatal calcification</li> <li>• PTH &lt;150 pg/mL</li> </ul> </li> <li>✦ Limit elemental Ca intake from binder to 1500 mg/day</li> <li>✦ Limit Al rescue to ≤4 weeks</li> </ul>

Fig. 1

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEL CHELANTE DEI FOSFATI IDEALE

- 1) Alta efficacia e specificità
- 2) Sicurezza e buona tollerabilità
- 3) Palatabilità
- 4) Non assorbimento gastrointestinale
- 5) Mancanza di accumulo nell'osso o in altri tessuti
- 6) Buon rapporto costo/efficacia

mente il tratto gastrointestinale: nausea, stipsi, diarrea). Sia in studi preclinici che clinici è stato evidenziato che Sevelamer riduce il colesterolo probabilmente per la sua capacità di chelare gli acidi biliari aumentandone l'escrezione e riducendo l'assorbimento dei grassi. In uno studio a breve termine Slatopolsky (1999) ha evidenziato una riduzione dei livelli di fosforemia e del prodotto calcio-fosforo del 27% e del 26.8% con una dose media di Renagel di 5.4 g/die. Studi a lungo termine (Chertow 1999) hanno confermato i precedenti risultati: i livelli di fosforemia e del prodotto CaP e del PTH risultavano significativamente ridotti a fine studio e si confermava l'effetto del chelante sui lipidi con una riduzione delle LDL intorno al 25-30%. Negli anni successivi gli studi su Sevelamer hanno focalizzato l'attenzione non solo sulla sua azione come chelante dei fosfati, ma anche sulla sua efficacia nel rallentare la progressione delle calcificazioni cardiovascolari (7, 8).

A questo proposito, Chertow e Raggi (9) hanno condotto un noto trial clinico "Treat to Goal", trattando per un anno 200 pazienti emodializzati con Sevelamer o con chelanti dei fosfati contenenti calcio. Lo studio aveva lo scopo di valutare gli effetti dei due chelanti sui comuni parametri del metabolismo minerale e sulla progressione delle calcificazioni delle arterie coronarie dell'aorta e delle valvole cardiache misurate mediante Tomografia Computerizzata a emissione di elettroni (EBCT) al tempo 0, dopo 6 e 12 mesi. Dall'esame di questo originale lavoro derivano alcune importanti considerazioni:

1) Sevelamer e i chelanti a base di calcio consentivano, confermando dati precedenti, un controllo sovrapponibile della fosforemia (la dose media di sevelamer era di 6.5 g/die vs 4.3 g/die dei chelanti a base di calcio)<sup>1</sup>.

1) Un recente lavoro, in controtendenza con il "Treat to Goal" (Qunibi -studio CARE) (10) ha evidenziato che il calcio acetato, sarebbe più efficace del Sevelamer nel legare i fosfati. Si possono però, fare alcune osservazioni critiche allo studio CARE: il breve periodo dello studio (8 settimane) e soprattutto la dose di Sevelamer usata non adeguata (403 mg di Sevelamer vs 667 mg di calcio acetato) renderebbero il confronto non paritario. Un limite importante all'utilizzo di Renagel nelle fasi iniziali era rappresentato infatti, dalle dosi elevate necessarie per correggere l'iperfosforemia (10-20 capsule/die da 403 mg pari a 4-8 g/die) che determinavano problemi di compliance; con la disponibilità delle compresse da 800 mg il problema è **stato solo in parte risolto**: infatti i pazienti trattati con Sevelamer per ottenere l'effetto terapeutico devono comunque ingerire una media di 6.5±2.9 g di Renagel al giorno .

2) i pazienti trattati con Sevelamer presentavano minori episodi ipercalcemici, livelli di PTH non soppressi, oltre a una riduzione del 40% dei livelli sierici di LDL colesterolo;

3) nel gruppo trattato con Sevelamer non si aveva la progressione delle calcificazioni vascolari delle coronarie e della valvola aortica misurata con EBCT a 6 e 12 mesi, mentre nei pazienti trattati con chelante a base di calcio, nonostante un controllo simile dei livelli di fosforemia, era evidente un incremento significativo dello "score di calcificazione" a livello coronarico e dell'aorta.

Questo era sicuramente il dato più intrigante dello studio e infatti ha determinato l'avvio di una messa di lavori su casistiche più o meno numerose che da un lato dovevano confermare i risultati del "Treat To Goal", dall'altro cercare di meglio comprendere il legame tra riduzione delle calcificazioni ed eventi cardiovascolari. Fra i vari studi va citato il RIND Study (Block) (11) che ha riportato dati simili al "Treat To Goal". Sono stati valutati gli effetti di Sevelamer e calcio sulle calcificazioni delle arterie coronarie in nuovi pazienti in trattamento emodialitico. 109 pazienti randomizzati a Sevelamer o a chelanti a base di calcio sono stati sottoposti a EBCT al tempo 0 e dopo 6, 12, 18 mesi di trattamento. Nei pazienti che all'inizio dello studio non presentavano evidenze di calcificazioni coronarie non si è osservato sviluppo di calcificazioni nei 18 mesi di follow-up, indipendentemente dal tipo di chelante assunto. È stata rilevata, invece, una progressione significativa delle calcificazioni nei soggetti che già presentavano al tempo 0 evidenza di calcificazioni coronarie. La velocità della progressione è stata superiore nei pazienti trattati con chelanti del fosforo a base di calcio rispetto a quelli trattati con Sevelamer (dose media di calcio elementare 2.3 g/die vs dose media di Sevelamer 8 g/die).

Questi studi confermano l'efficacia di Sevelamer nel ridurre la progressione delle calcificazioni cardiovascolari non solo nei pazienti prevalenti (Treat To Goal) ma anche nei pazienti incidenti in dialisi (RIND study). Rimane però aperta la questione se le calcificazioni cardiovascolari siano fattori predittivi indipendenti di mortalità e se gli effetti della somministrazione di Sevelamer si traducano poi realmente in una riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare. Due studi hanno cercato di rispondere a questi quesiti.

Il primo è il DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited) (12): si tratta di uno studio prospettico, multicentrico della durata media di 20 mesi che ha interessato ben 2013 pazienti randomizzati a ricevere Sevelamer o chelanti dei fosfati a base di calcio. **Non è stato raggiunto l'end point primario dello studio**: cioè Sevelamer se confrontato con i leganti il fosfato contenenti calcio ha ri-

dotto il rischio di mortalità per tutte le cause solo del 9% non raggiungendo la significatività statistica. Forse l'obiettivo era troppo ambizioso; va detto però che nel sottogruppo di pazienti che hanno utilizzato Sevelamer per oltre 2 anni e nel sottogruppo over 65 anni, rispetto ai pazienti trattati con chelanti a base di calcio, si è ottenuta una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause. Negli over 65 trattati con sevelamer si è verificata parimenti una riduzione significativa del numero delle ospedalizzazioni. In parziale disaccordo i risultati del DCOR sono i dati dello studio di Block (13): pazienti già arruolati nel RIND study che hanno proseguito lo studio per circa 6 anni. L'autore, ha rilevato che lo score delle calcificazioni coronariche basale (misurato con EBCT), sui "nuovi emodializzati" era predittivo di mortalità per tutte le cause e che soprattutto nei pazienti trattati con Sevelamer rispetto al calcio acetato, si aveva una mortalità per tutte le cause significativamente inferiore. Le cause di questa non concordanza tra i 2 studi possono avere varie spiegazioni: tipologia dei pazienti, pazienti incidenti in dialisi vs pazienti prevalenti, la durata del follow-up (66mesi vs 20 mesi), l'età e, soprattutto, il numero dei pazienti studiati (127 vs 2014). I risultati del RIND se confermati potrebbero in particolare aprire nuove prospettive nell'utilizzo più estensivo del chelante, nei pazienti incidenti in dialisi con calcificazioni.

Fra gli altri effetti del Sevelamer meritano considerazioni quelli sull'osso e sui markers dell'infiammazione. In un'analisi retrospettiva dello studio "Treat to Goal" (14), è stata evidenziata nei pazienti che assumevano calcio carbonato una attenuazione della trama trabecolare dell'osso associata a un incremento delle calcificazioni vascolari; eventi non significativamente presenti nei pazienti che assumevano Sevelamer. Ferreira in un recente studio (15) effettuato su 68 pazienti uremici ha evidenziato che nei pazienti trattati con Sevelamer si determinava una minore riduzione del turnover osseo rispetto ai pazienti che assumevano chelanti a base di calcio.

Sono stati descritti effetti benefici della somministrazione di Sevelamer, oltreché sul profilo lipidico anche sui marker di flogosi (beta 2 microglobulina, PCR ecc.). In particolare, fra gli altri, Ferramosca (16, 17) ha condotto uno studio su 108 pazienti emodializzati trattati con Sevelamer o calcio acetato e ha valutato all'inizio e dopo un anno lo score del calcio delle arterie coronariche, i livelli delle lipoproteine sieriche, della beta2 microglobulina e della PCR. A fine studio è stato rilevato che lo score del calcio coronarico è progredito in modo significativo nei pazienti trattati con calcio acetato e non in quelli trattati con Sevelamer. Nel gruppo trattato con Renagel sono diminuiti significativamente i livelli sierici di colesterolo totale, LDL, apolipoproteina B,  $\beta$ 2 microglo-

bulina e PCR, quasi a prospettare un effetto antiaterogeno del farmaco. Infine va ricordato un potenziale effetto del binder sull'assorbimento di alcune tossine uremiche (18).

Il Sevelamer pertanto, nato come chelante dei fosfati, ha evidenziato ulteriori effetti inizialmente imprevedibili; si parla infatti di **effetti pleiotropici del farmaco** (quasi fosse una vitamina), che ne indurrebbero l'utilizzo nei pazienti uremici anche come potenziale protettore contro i rischi di morbilità cardiovascolare.

### Carbonato di lantanio (Foznol)

Il lantanio elemento con numero atomico 57 appartiene alle "cosiddette" terre rare ed è ampiamente diffuso in natura. È un metallo bianco, un catione trivalente e sotto forma di sale il carbonato di lantanio mostra un'elevata affinità di legame per i fosfati (capacità *in vitro* di legame > del 97%; viene riferita un'efficacia chelante paragonabile all'idrossido di alluminio) il che costituisce il razionale per il suo impiego come chelante per il trattamento dell'iperfosforemia nei pazienti in dialisi (19). In ambiente acido il Sevelamer e i chelanti a base di calcio svolgono la loro funzione in modo sub-ottimale. Al contrario il lantanio carbonato è un binder attivo sia *in vivo* sia *in vitro*, sia a bassi livelli di pH che a livelli più alti (duodeno e digiuno). In ratti uremici (nephrectomia 5/6) l'escrezione renale di fosfato (marker dell'assorbimento intestinale di fosforo) è minimale con il lantanio (pari efficacia rispetto all'idrossido di alluminio); è superiore invece con gli altri chelanti tutti assunti al dosaggio di 1000 mg/kg. Il lantanio è assorbito dal tratto gastrointestinale in quantità minimali (< 0.0002%). È eliminato per oltre l'80% per via biliare; solo il 13% per trasporto attraverso la parete intestinale. Una quota trascurabile viene eliminata per via renale: somministrato a volontari sani alla dose di 1 g/die, solo lo 0.00003% è stato escreto con le urine: questa caratteristica risulta particolarmente utile nei pazienti uremici dal momento che non li espone a rischio di accumulo (20-23). L'alluminio a differenza del lantanio è assorbito dal tratto gastrointestinale in percentuale assai superiore 0.01-0.10% e poiché il rene rappresenta la via principale di eliminazione si determina un grave rischio di accumulo nei pazienti uremici. È stato evidenziato che i livelli plasmatici di lantanio in pazienti uremici trattati con lantanio carbonato fino a 3 g/die raggiungono lo steady state entro 6 settimane: ne deriva che i livelli plasmatici del binder non ne testimoniano la deposizione tissutale (24). Allo scopo di valutare la distribuzione nei tessuti il carbonato di lantanio è stato somministrato nei ratti alla dose di 1550 mg/kg/die (dose pari a 13 volte la dose impiegata nel-

l'uomo di 3g/die): il chelante si è accumulato nella maggior parte dei tessuti a una concentrazione inferiore a 1 µg/g mentre nell'osso e nel fegato la concentrazione era < a 10 µg/g.

## Dati di efficacia del carbonato di lantanio

L'efficacia del Foznol è stata testata ampiamente: circa 6000 pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica. Oltre 45 000 pazienti sono stati trattati negli Stati Uniti e in Europa. Negli studi di fase 2 che dovevano stabilire il range di dosi efficaci nel controllare i livelli della fosforemia è stato evidenziato che oltre il 70% dei pazienti ha raggiunto i livelli di fosforo pari o inferiori a 5.6 mg/dL dopo 4 settimane di trattamento. Il carbonato di lantanio alla dose di 2250 mg-3000 mg/die ha determinato una riduzione significativa della fosforemia. È stata inoltre dimostrata una riduzione dose dipendente dei livelli del fosforo, già con una dose iniziale di 675 mg (25-27). Gli studi di fase 3 condotti confrontando l'efficacia chelante del carbonato di lantanio vs il carbonato di calcio (binder più comunemente usato in Europa) hanno confermato l'efficacia e la sicurezza del carbonato di lantanio a breve e a lungo termine (3 anni) in un ampio numero di pazienti. In particolare il carbonato di lantanio avrebbe determinato minori episodi ipercalcemici, e avrebbe ridotto la fosforemia e il prodotto CaxP con dosi inferiori rispetto al carbonato di calcio. L'efficacia del Foznol in monoterapia si è evidenziata anche in pazienti che assumevano in precedenza altri trattamenti (28).

L'incidenza degli eventi avversi nello studio di Hutchinson è stata del 77% nei pazienti trattati con Foznol e del 79.8% in quelli trattati con carbonato di calcio. Gli eventi avversi riferiti più frequentemente sono stati quelli gastrointestinali (vomito, nausea, diarrea) con una frequenza simile nei due gruppi (29, 30).

L'estensione di 2 anni di alcuni studi precedenti effettuati in Europa e negli Stati Uniti ha permesso di raccogliere anche dati di pazienti seguiti per oltre 6 anni (la durata del trattamento varia in funzione della durata degli studi iniziali), che confermano la persistenza del controllo della fosforemia nel tempo (27-30).

Quando sono comparse in letteratura le prime pubblicazioni sul lantanio sono sorte tra i nefrologi molte perplessità sull'utilizzo del binder; infatti progressivi studi compiuti su animali utilizzando non il carbonato, ma il cloruro di lantanio avevano mostrato quadri di osteomalacia, di riduzione del Bone Formation Rate, neurotossicità, citotossità *in vitro* per i macrofagi degli alveoli polmonari. Si temeva che tali effetti derivassero come per l'alluminio, dal potenziale assorbimento intestinale

del lantanio e relativo accumulo nei tessuti, quali: encefalo, osso, fegato ecc. Sappiamo adesso che il carbonato di lantanio è minimamente assorbito dal tratto gastrointestinale e non ha mostrato tossicità nell'animale sperimentale. Ciononostante poiché è come l'alluminio un metallo e si accumula nei tessuti sono stati condotti molti studi sperimentali e clinici per testarne non solo l'efficacia come chelante ma anche il profilo di sicurezza.

## Carbonato di lantanio e osso

### Studi sperimentali

In studi sperimentali effettuati su ratti uremici, il lantanio somministrato a dosi assai elevate 1000-2000 mg/kg/die per 12 settimane, ha determinato difetti nella mineralizzazione del tessuto osseo. Il rischio che il lantanio si comportasse sull'osso come l'alluminio, con deposizione elettiva sul fronte di calcificazione, inibizione della mineralizzazione e osteomalacia era piuttosto elevato. Tale dubbio è stato fugato dalla evidenza che il difetto di mineralizzazione non doveva essere attribuito a un effetto tossico diretto del lantanio ma a un effetto indiretto secondario alla deplezione ossea dei fosfati provocata dalla somministrazione di alte dosi del "binder". Questa ipotesi è stata confermata da 2 studi effettuati su ratti, che hanno evidenziato come il difetto di mineralizzazione è stato normalizzato mediante la supplementazione di fosfato per via parenterale e che altri chelanti come Sevelamer (chelante non assorbito) provocano le stesse alterazioni a livello osseo (31-33). A ulteriore supporto va detto che la patologia ossea da alluminio, malattia adinamica o osteomalacia si accompagna sempre a un ridotto numero e/o attività degli osteoblasti, tale effetto non è stato evidenziato dopo somministrazione del lantanio sia nell'uomo che nei ratti.

Quali sono dunque i siti di deposito del lantanio carbonato a livello osseo? I livelli assai bassi del chelante nel tessuto osseo richiedono l'uso di metodiche di rilevazione altamente sensibili (fluorescenza a raggi X). Con queste metodiche il lantanio è stato localizzato sia nelle sedi di mineralizzazione sia nelle sedi quiescenti di tessuto osseo; sia in sede intracellulare (osteoclasti o macrofagi) in prossimità di lacune di riassorbimento osseo che in sede extracellulare. Non è mai stata dimostrata alcuna correlazione tra depositi ossei del binder e presenza di tessuto osteoide (33).

Sono stati effettuati vari studi per valutare anche sull'uomo i potenziali effetti negativi a livello della somministrazione del lantanio. È opportuno citare lo studio di De Broe condotto su pazienti in dialisi sottoposti a biopsia ossea all'inizio e dopo 12 mesi, che ricevevano per un anno calcio carbonato o carbonato di lantanio (34). **A fine**

trial si otteneva un buon controllo della fosforemia con i due chelanti, ma, nel gruppo trattato con carbonato di lantanio, dall'analisi istomorfometrica delle biopsie eseguite, si notava una normalizzazione in alta percentuale del turnover osseo, sia in pazienti con osteopatia a basso che ad alto turnover. La somministrazione del Foznol pertanto non determinava patologia ossea a basso turnover, evento invece presente nei pazienti che assumevano calcio carbonato. Anche il contenuto di lantanio nel tessuto osseo era assai modesto non eccedendo i 5.5 µg/g di peso secco. I risultati ottenuti dallo studio di De Broe, sono stati confermati da Malluche (35) sia nel breve che nel lungo termine (5 anni): non risultava evidenza di difetti di mineralizzazione ossea (osteomalacia) nei pazienti trattati con lantanio carbonato. Uno studio meno favorevole sugli effetti del lantanio a livello osseo è quello di Spasovsky (36). Questo autore ha infatti rilevato che pazienti uremici trattati con carbonato di lantanio presentano incrementi significativi del metallo nel tessuto osseo durante il follow-up e che la concentrazione del binder nel tessuto osseo in alcuni casi **non si modifica anche dopo 2 anni dalla sospensione del chelante**; va detto però, che la deposizione del lantanio nell'osso rimane comunque bassa (5 µg/g) (la più alta concentrazione di lantanio nel tessuto osseo, osservata nei pazienti uremici, è stata di 9.5 µg/g di peso secco dopo circa 5 anni di trattamento con dosi giornaliere di lantanio di 2.5-3 g/die).

### Carbonato di lantanio e fegato

Come per il tessuto osseo anche per il fegato studi sperimentali e studi clinici hanno cercato di dimostrare la relativa innocuità del chelante.

Il lantanio è metabolizzato a livello epatico e pertanto l'escrezione biliare è la via principale di eliminazione del lantanio assorbito: nell'uomo rappresenta lo 0.0002% della quota di lantanio assunta *per os*. Allo scopo di identificare la localizzazione del lantanio a livello epatico tale chelante è stato somministrato a ratti con normale funzione renale per via endovenosa alla dose di 0.3 mg/kg per 4 settimane (19). Con tecniche di microscopia elettronica sofisticata è stato dimostrato che il lantanio si localizza a livello dei lisosomi degli epatociti e non è rilevabile nei mitocondri, nel citoplasma o nel nucleo degli epatociti. È stato proposto che il lantanio tramite il recettore per la transferrina penetri negli epatociti mediante endocitosi; all'interno dei lisosomi formerebbe un complesso con i fosfolipidi lisosomiali e si riverserebbe poi nei canalicoli biliari. Il lantanio cioè non si depositerebbe nelle cellule epatiche ma "transiterebbe all'interno" e rapidamente sarebbe eliminato. Vari studi clinici con follow-up di oltre 4 anni effettuati su oltre

2000 pazienti in dialisi sottoposti a trattamento con lantanio carbonato o terapia standard hanno dimostrato che il lantanio non ha determinato alterazioni degli enzimi epatici (Hutchinson) (30). Ben-Dov su NDT in un recente lavoro (38) effettuato su ratti uremici ha dimostrato che il lantanio controllerebbe i livelli di PTH regolando l'espressione del PTHmRNA ma soprattutto ha rilevato con studi biotici la totale assenza di tossicità epatica e di modificazioni del peso dell'organo correlate al lantanio. In controtendenza alcuni autori (39, 40) sembrano mostrare più prudenza sulla relativa atossicità del lantanio a livello epatico. In particolare **Slatopolsky** in uno studio effettuato su ratti normali o uremici ai quali era stata somministrata una dieta contenente 3% di lantanio, ha evidenziato che il lantanio non solo come previsto si accumula nel fegato ma che lo stato uremico incrementa l'accumulo in questo organo. A questo proposito va detto che accumulo non vuol dire automaticamente tossicità e lo stesso autore precisa che è consigliabile nei pazienti in trattamento con questo chelante di valutare puntualmente la funzionalità epatica.

### Carbonato di lantanio e SNC

Vari studi sperimentali hanno valutato i potenziali effetti tossici del lantanio a livello del SNC: a questo scopo sono stati somministrati a ratti fino a 2 g/kg/die di lantanio carbonato: gli esami effettuati non hanno mostrato manifestazioni di tossicità acuta o a lungo termine a carico del SNC. Il lantanio comunque sembra passare la barriera ematoencefalica in quantità minimale. Negli animali trattati, le concentrazioni medie a livello cerebrale erano prossime al limite minimo di quantificazione del metodo analitico utilizzato (<10 ng/g nel tessuto cerebrale) (41). In uno studio di Finn che ha confrontato Foznol con le terapie standard, un sottogruppo di pazienti è stato sottoposto alla valutazione della funzionalità cognitiva mediante test specifici: dopo 2 anni di trattamento si è evidenziato che il lantanio carbonato e la terapia standard determinano un sovrapponibile deterioramento della funzione cognitiva nei pazienti uremici (28).

### Conclusioni

I due chelanti descritti, il Sevelamer già ben conosciuto e il carbonato di lantanio da poco tempo sperimentato dai nefrologi, sembrano possedere entrambi le carte in regola per poter adeguatamente sostituire i chelanti a base di calcio e a base di alluminio. A parte il costo per entrambi elevato, il Sevelamer ha il proprio tallone d'Achille nella possibile ridotta compliance dei pazienti

(numero delle compresse da assumere) per un adeguato controllo della fosforemia ma, a fronte di questo, aggiunge a una buona capacità chelante gli effetti benefici sul profilo lipidico e sui markers di flogosi. Il carbonato di lantanio possiede una valida efficacia chelante, raggiungibile con un numero limitato di compresse: molteplici e autorevoli dati della letteratura ne attestano la tolleranza e la sicurezza nei confronti dell'alluminio, anche se esistono alcuni autori che consigliano nell'uso del farmaco un atteggiamento più prudente in considerazione dell'aumentato assorbimento del chelante in corso di uremia e del potenziale progressivo accumulo nei tessuti in un trattamento prolungato. Una precauzione iniziale potrebbe essere

quella di non utilizzare il chelante nei pazienti epatopatici.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Sandro Bandini  
SOD Nefrologia dei Trapianti e Dialisi  
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi  
viale Pieraccini, 18  
50100 Firenze  
sandro.bandini1@virgilio.it

## Bibliografia

- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais S, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calciumxphosphat product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-12.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM. Mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-18.
- Jono S, McKee MD, Murray CE. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: 7-10.
- Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM. Polyallylamine hydrochloride (Renegel). A non calcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphataemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 66-77
- De Santo NG, Frangiosa A, Marino A, Iacono G, Savica V, Cirillo M. Sevelamer worsens metabolic acidosis in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2006; 19 (Suppl 9): S108-14.
- Slatopolsky E, Burke SK, Dillon MA. Renegel a nonabsorbed calcium and aluminium free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999; 55: 298-307.
- Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphorus product and the lipide profile of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2907-14.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 242-52.
- Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renegel evaluation (CARE Study). *Kidney Int* 2004; 65: 1914-26.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Metha R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005, 68:1815-24.
- Suki W, Zabaneh R, Cangiano J. A prospective randomized trial assessing the impact on outcomes of sevelamer in dialysis patients – the DCOR Trial. ERA-EDTA 2006; Abstract SP392.
- Block GA, Raggi P, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71(5): 438-44.
- Raggi P, James G, Bueke SK. Decrease in thoracic vertebral attenuation with calcium based phosphate binders in hemodialysis. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 764-72.
- Ferreira A, Frazao J, Faugere M. Effects of sevelamer and calcium carbonate on bone mineralisation and turnover in chronic maintenance haemodialysis patients. ERA-EDTA 2006; Abstracts MO016 iv293.
- Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S. Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J* 2005; 149: 820-5.
- Yamada K, Fujimoto S, Tokura T. Effect of sevelamer on dyslipidemia and chronic inflammation in maintenance he-

18. DeSmet R, Thermote F, Lameire N. Sevelamer hydrochloride (Renagel) adsorbs the uremic compounds indoxyl sulfate, indole and p-cresol. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 505A. Abstract.
19. Freemont AJ. Lanthanum Carbonate. *Drugs Today* 2006; 42(12): 759-70.
20. Damment SJ, Totten W. The pharmacology of a new phosphate binder, lanthanum carbonate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 683-9.
21. Hutchinson AJ, Improving phosphate-binder therapy as a way forward. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 1): S19-24.
22. Behets GJ, Gritters M, Dams G, De Broe ME, D'Haese PC. Effects of efficient phosphate binding on bone in chronic renal failure rats. *Ren Fail* 2005; 27: 475-84.
23. Behets GJ, Verberckmoes SC, D'Haese PC, De Broe ME. Lanthanum carbonate: A new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 403-9.
24. Pennick M, Dennis K, Damment S. Absolute bioavailability and disposition of lanthanum in healthy human subjects administered lanthanum carbonate. *J Clin Pharmacol* 2006; 64: 428-37.
25. Hutchinson 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.
26. Al-Baaj F, Speake M, Hutchinson 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.
27. Hutchinson AJ. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: c8-c19.
28. Finn WF. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006; 65: 191-202.
29. Finn WF, Joy MS. 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.
30. Hutchinson AJ, Maes B, Vanwalleghem J, et al. Long term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate. Results from a 3-year of study. *Nephron Clin Pract* 2006; 102: c61-c71.
31. Behets GJ, Verberckmoes SC, Oste L, et al. Localisation of lanthanum in bone of chronic renal failure rats after oral dosing with lanthanum carbonate. *Kidney Int* 2005; 67: 1830-6.
32. Behets GJ, Gritters M, Dams G, De Broe ME, Haese PC. Effects of efficient phosphate binding on bone in chronic renal failure rats. *Ren Fail* 2005; 27:475-84.
33. Damment SJ, Shen V. Assessment of effects of lanthanum carbonate with and without phosphate supplementation on bone mineralisation in uremic rats. *Clin Nephrol* 2005; 63:127-37.
34. D'Haese PC, Spasovsky GB, Sikole A, et al. A Multicenter study on the effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 85 (Suppl): S73-8.
35. Malluche HH, Faugere MC, Wang G. No evidence of osteomalacia in dialysis patients treated with lanthanum carbonate up to 5 years. *J AM Soc Nephrol* 2004; Abstract (F-PO944), 15 : 270A.
36. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after two years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2217-24.
37. Yang Z, Schryvers D, Roels F, D'HaesePC, De Broe ME. Demonstration of lanthanum in liver cells by energy -dispersive X ray spectroscopy, electron energy loss spectroscopy and high resolution transmission electron microscopy. *J Microsc* 2006; 223:133-9.
38. Ben-Dov IZ, Pappo O, Sklair-Levy M, Galitzer H, Ilan Yaron, Naveh-Many T. Lanthanum carbonate decreases PTH gene expression with no Hepatotoxicity in Uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 362-8.
39. Lacour B, Lucas A, Auchere D, Ruellan N, De Serre Patey NM, Drue TB. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int* 2005; 67:1062-9.
40. Slatopolsky E, Liapis H, Finch J. Progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uremic rats. *Kidney Int* 2005; 68: 2809-13.
41. Jones C, WebsterI, Damment SJP. Lack of CNS adverse events with lanthanum carbonate-preclinical and clinical data. 19° ERA-EDTA 2004; Lisbon, Portugal. Poster.