

Lanthanum-Carbonat (Fosrenol®)

Andreas Bock

Nephrologie, Kantonsspital Aarau

Wirkmechanismus

Lanthanum-Carbonat bindet im sauren Milieu des Magens Phosphat (in vitro ca. 97%), so dass unlösliches, nicht resorbierbares Lanthanum-Phosphat entsteht [1]. Auf diese Weise kann das Medikament als calciumfreier Phosphatbinder eingesetzt werden, um die bei schwerer Niereninsuffizienz erhöhten Plasmaphosphatspiegel zu senken, welche Verkalkungen in Herz und Gefässen begünstigen und wohl dadurch die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von niereninsuffizienten Patienten erhöhen.

Resultate

Die phosphatsenkende Wirkung des Präparats ist durch multiple Studien belegt. Der Effekt ist dosisabhängig [2, 3]. Eine Senkung des Serumphosphors um 0,7 bis 1,0 mmol/l ist erreichbar, wobei dafür 750–1350 mg Tagesdosis nötig sind [2, 3]. Die Wirksamkeit ist bei geeigneter Dosierung gleich gut wie diejenige von Calcium-Carbonat [4] oder des calciumfreien Phosphatbinders Sevelamer, wobei für den gleichen Effekt deutlich weniger Tabletten von Lanthanum als von Sevelamer nötig sind [5]. Langzeitstudien zeigten, dass der Effekt über mindestens 12–24 Monate persistiert [6, 7]. Obwohl Lanthanum nur minimal resorbiert wird (Bioverfügbarkeit <0,002% [1]), führt die Einnahme während des ersten Jahrs zu einem allmählichen Anstieg des Lanthanum-Plasmaspiegels auf etwa 0,5 µg/l, bleibt anschliessend aber bis zu sechs Jahre konstant [7, 8]. Lanthanum wird bei terminaler Niereninsuffizienz vor allem über die Leber eliminiert (mittlere Halbwertszeit von 52 Stunden) [9]. Knochenbiopsien von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die bis zu 4,5 Jahre mit Lanthanum-Carbonat behandelt worden waren, zeigten einen langsamen Anstieg der Lanthanum-Konzentration im Knochen; dabei war die höchste gemessene Konzentration 10 µg/g Gewicht [10]. Nach Absetzen des Medikaments nahm die Konzentration um rund 13% pro Jahr ab. Studien der Knochenhistologie unter Lanthanum-Therapie zeigten – wenn überhaupt – einen günstigen Einfluss [11, 12], und die Häufigkeit von Frakturen unter Lanthanum-Therapie ist tief [8].

Lanthanum-Carbonat wird im Allgemeinen gut vertragen; einige Patienten entwickeln gastrointestinale Beschwerden. Bei Langzeiteinnahme über sechs Jahre wurde keine Lebertoxizität festgestellt [7].

Stellenwert im Vergleich zu anderen Medikamenten

Wesentlicher Vorteil von Lanthanum-Carbonat ist die calciumfreie Phosphatbindung. In Vergleichsstudien mit

calciumhaltigen Phosphatbindern traten Hyperkalzämien dementsprechend seltener auf [7, 13]. In der für die Patienten wichtigen Währung «Phosphatbindung pro Gramm verabreichte Substanz» ist Lanthanum-Carbonat wirksamer als alle anderen aktuell verwendeten Phosphatbinder; die relative Phosphat-Bindungskapazität von Sevelamer beträgt 0,75, von Calcium-Acetat 1,0, von Lanthanum-Carbonat 1,2 [14]. Lediglich Aluminium-Hydroxid (Phosphonorm®) wäre pro Gramm noch etwas wirksamer (relative Kapazität 1,5), ist jedoch wegen der Gefahr der Aluminium-Toxizität nur sehr limitiert einsetzbar. Dies ergibt einen klinisch relevanten Nutzen in Bezug auf die Anzahl einzunehmender Tabletten.

Kritische Bemerkungen

Bis zum Vorliegen weiterer Langzeitergebnisse bleibt die Lanthanum-Akkumulation im Knochen ein potentielles Problem. Immerhin wird Lanthanum nach Absetzen des Präparats hepatisch eliminiert [9].

Im Gegensatz zum «First in class»-Präparat Sevelamer (erster calciumfreier Phosphatbinder) haben die Hersteller von Lanthanum-Carbonat keinerlei Studien vorgelegt, die einen günstigen Effekt auf harte Endpunkte (Mortalität) oder auf plausible Surrogatmarker (Verkalkung) belegen könnten. Die Verabreichung von Lanthanum-Carbonat stützt sich somit völlig auf die Beeinflussung von Surrogatparametern (Calcium und Phosphor).

Es existiert ein Bericht einer vermuteten Lanthanum-Intoxikation, die nach 18-monatiger Therapie mit 3750 mg Lanthanum-Carbonat täglich auftrat und zu einem Verwirrungszustand mit arterieller Hypotonie führte [15]. Das Krankheitsbild bildete sich nach Sistierung der Lanthanum-Therapie zurück; die etwas später in Plasma und Liquor gemessenen Lanthanum-Spiegel lagen mit 49 bzw. 33,85 µg/l rund 100× höher als die mittleren Werte in den Zulassungsstudien. Der Patient war mangelernährt und hatte eine portale Hypertonie unbekannter Ursache. Es wird spekuliert, dass das resorbierte Lanthanum den Kreislauf unter Umgehung der Leber via portosystemische Shunts erreichte. Der Bericht sollte zur Vorsicht in der Lanthanum-Applikation bei entsprechenden Patienten mahnen.

Preis, Zulassung, Applikation

Lanthanum-Carbonat (Fosrenol®) wurde in der Schweiz 2008 als Phosphatbinder zugelassen. Die aktuelle Limitatio spezifiziert, dass das Medikament eingesetzt werden kann, wenn es unmöglich ist, ein Calcium-Phosphat-Produkt <4,4 mmol²/l² mit einem Präparat auf Kalziumbasis und einer Dosis elementaren Calciums ≤1,5 g zu errei-

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

chen. Letzteres entspricht der beträchtlichen Menge von 16 Kapseln Calcium-Acetat 400 mg! Wie viele Limitationen wirkt auch diese veraltet und nur noch unspezifisch restriktiv: Die Grenzen für das Calcium-Phosphat-Produkt ebenso wie die maximal «erlaubte» Zufuhr von elementarem Calcium (1,5 g) entstammen den 2003 publizierten K-DOQI-Guidelines [16]. Neuere Guidelines lehnen das «mathematische Konstrukt des Calcium-Phosphat-Produkts» ab und empfehlen, Calcium und Phosphat separat zu normalisieren [17].

Verfügbar sind Kautabletten zu 250, 500, 750 und 1000 mg. Für Patienten, die das Medikament lieber auf die Mahlzeit streuen, stellt die Firma einen kleinen, in Apotheken beziehbaren Mörser zur Verfügung. Zur optimalen Phosphatbindung muss die Einnahme mit oder unmittelbar nach einer Mahlzeit erfolgen. Übliche Tagesdosen liegen bei 1,5 g (2 Tabletten à 750 mg), was zu nicht trivialen Tageskosten von 7 bis 9 Franken führt.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Andreas Bock
 Chefarzt Nephrologie
 Kantonsspital Aarau
 Tellstrasse 15
 CH-5001 Aarau
[andreas.bock\[at\]ksa.ch](mailto:andreas.bock[at]ksa.ch)

Literatur

- 1 Shire US Inc. Fosrenol® US Prescribing Info (online): Verfügbar auf: http://pi.shirecontent.com/PI/PDFs/Fosrenol_USA_ENG.pdf.
- 2 Finn WF, Joy MS, Hladik G. Efficacy and safety of lanthanum carbonate for reduction of serum phosphorus in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2004; 62(3):193–201.
- 3 Shigematsu T, and the Lanthanum Carbonate Research Group. Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2008;12(1):55–61.
- 4 Shigematsu T, and the 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(5):404–10.
- 5 Sprague SM, Ross EA, Nath SD, et al. Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. *Clin Nephrol.* 2009;72(4):252–8.
- 6 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.* 2003;63 Suppl. 85:S73–8.
- 7 Finn WF, on behalf of the SPD 405–307 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(3):191–202.
- 8 Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, et al. Long-term efficacy and safety profile of lanthanum carbonate: results for up to 6 years of treatment. *Nephron Clin Pract.* 2008;110(1):c15–23.
- 9 Damment SJP, Pennick M. Clinical pharmacokinetics of the phosphate binder lanthanum carbonate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(9): 553–63.
- 10 Bronner F, Slepchenko BM, Pennick M, et al. A model of the kinetics of lanthanum in human bone, using data collected during the clinical development of the phosphate binder lanthanum carbonate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(8):543–52.
- 11 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.* 2003;63 Suppl. 85:S73–8.
- 12 Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C, et al. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol.* 2008;70(4):284–95.
- 13 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(1): c8–19.
- 14 Daugirdas J, et al.: The Phosphate Binder Equivalent Dose. *Seminars in Dialysis.* 2011;24(1):41–9.
- 15 Fraile P, Cacharro LM, Garcia-Cosmes et al. Encephalopathy caused by lanthanum carbonate. *NDT plus.* 2011;4:192–4.
- 16 KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4) Suppl 3.
- 17 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). *Kidney Int.* 2009;76 Suppl. 113.