

TOSSICITÀ O SICUREZZA: QUESTO È IL PROBLEMA. IL CARBONATO DI LANTANIO NEL TRATTAMENTO DELL'IPERFOSFOREMIA



Dr. Mario Cozzolino

U.O. Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera San Paolo
Polo Universitario
Milano
✉ e-mail: mariocozzolino@hotmail.com

Le Linee Guida per le alterazioni del metabolismo minerale nei pazienti in dialisi pongono degli obiettivi per i livelli sierici di fosforo, calcio, prodotto calcio-fosforo e ormone paratiroideo difficilmente raggiungibili con le terapie attualmente a disposizione. Sia l'iperfosforemia che l'iperparatiroidismo secondario sono direttamente associati a un rischio cardio-vascolare aumentato, anche perché la terapia farmacologica a base di chelanti del fosforo contenenti calcio ha potenzialmente aumentato il rischio

di calcificazioni cardio-vascolari nel soggetto uremico.

Al fine di trattare l'iperfosforemia e ridurre il sovraccarico di calcio, nell'ultima decade è stato possibile utilizzare un primo chelante del fosforo non contenente né calcio né alluminio: sevelamer HCl. Purtroppo, l'elevato numero di compresse necessario per mantenere i livelli di fosforemia su *range* accettabili ha determinato una scarsa compliance per questa molecola nel paziente in dialisi.

Dal mese di giugno 2007 sarà possibile utilizzare in Italia un secondo chelante del fosforo non contenente né calcio né alluminio: il carbonato di lantanio (1). Attorno a questo nuovo farmaco si è creata molta attesa per la possibilità di semplificare la terapia dell'iperfosforemia con una compressa per pasto, ma anche diverse perplessità relative ai suoi potenziali effetti tossici.

Nel corso degli ultimi mesi sono stati pubblicati su *Kidney International* e *Nephrology Dialysis Transplantation* due articoli sulla sicurezza del carbonato di lantanio a livello del sistema nervoso centrale e del fegato. Nel primo lavoro di Altmann et al. (2) sono stati studiati, in 360 pazienti in trattamento emodialitico, gli effetti sul deterioramento cognitivo del trattamento con diversi chelanti del fosforo (carbonato di lantanio *versus* terapia tradizionale a base di sali di calcio e/o sevelamer HCl). In particolare, questo studio è stato disegnato con l'intento di rispondere alla seguente domanda: "può il carbonato di lantanio accelerare il naturale deterioramento cognitivo presente nel soggetto in dialisi, in maniera simile all'alluminio?". Infatti, il Dr. Altmann nel 1989 aveva pubblicato sulla rivista *Lancet* (3) un eccellente articolo sulla tossicità dell'alluminio a carico del sistema nervoso centrale nei pazienti in dialisi. Al contrario dell'alluminio, nel presente studio si dimostra come tutti i pazienti in emodialisi vadano incontro ad un deterioramento cognitivo dopo 2 anni, indipendentemente dall'assunzione del chelante del fosforo. Nel secondo lavoro sperimentale del gruppo di Ben-Dov et al. (4) sono stati studiati gli effetti del carbonato di lantanio, in ratti uremici nutriti con una dieta ad elevato contenuto di fosforo. Lo studio mostra come i ratti trattati con carbonato di lantanio abbiano ridotti livelli di fosforo e di PTH, senza alcuna evidenza di tossicità epatica. In particolare, gli Autori hanno studiato la funzionalità epatica, monitorando i livelli plasmatici delle transaminasi e degli indici di colestasi, hanno eseguito la risonanza magnetica nucleare e l'esame istologico del fegato, senza riscontrare differenze tra il gruppo di ratti uremici trattati con lantanio e il gruppo trattato con placebo.

A tale proposito, negli ultimi due anni si è "scatenato" un vero e proprio "dibattito culturale" sui potenziali effetti di accumulo a livello epatico del lantanio in corso di uremia, in cui si sono sviluppati due gruppi di pensiero. Il primo che sostiene che il carbonato di lantanio sia potenzialmente tossico per il fegato, il secondo che considera, probabilmente in maniera più congrua, il riscontro del lantanio a livello epatico "fisiologico", in quanto la sua via di eliminazione non è renale, come per l'alluminio, ma biliare.

I dati che derivano dalla letteratura più recente dimostrano come il carbonato di lantanio sia un chelante del fosforo molto efficace, con un profilo di sicurezza ottimale per il sistema nervoso centrale. Per quanto riguarda la possibilità di un accumulo epatico, dati a 6 anni in pazienti in dialisi trattati con il carbonato di lantanio non hanno mostrato nessuna alterazione dei *markers* di funzionalità epatica.

BIBLIOGRAFIA

1. Cozzolino M, Brancaccio D. Hyperphosphatemia in dialysis patients: The therapeutic role of lanthanum carbonate. *Int J Artif Organs* 2007; 30 (4): 293-300.
2. Altmann P, Barnett ME, Finn, et al. Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int* 2007; 71: 252-9.
3. Altmann P, Danhesha U, Hamon C, et al. Disturbance of cerebral function by aluminium in haemodialysis patients without overt aluminium toxicity. *Lancet* 1989; 2: 7-12.
4. Ben-Dov IZ, Pappo O, Sklair-Levy M, et al. Lanthanum carbonate decreases PTH gene expression with no hepatotoxicity in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 362-8.