

***TRATTAMENTO DELL'IPERFOSFATEMIA ASSOCIATA
A INSUFFICIENZA RENALE CRONICA***

**Elaborato dal
Centro d'Informazione Indipendente
sui Medicinali:**

Rosalba Di Tommaso
Federica Margiotta
Gloria Ricciotti
Ilenia Senesi
Ilenia Zappacosta

Coordinatore: Antonio Orsini

QUADRO GENERALE E TRATTAMENTI DISPONIBILI

L'insufficienza renale è una patologia cronica sempre più diffusa, associata ad una progressiva perdita della funzionalità renale, che spesso complica il decorso di altre malattie come il diabete e le malattie cardiovascolari.

L'insorgenza così frequente di iperfosfatemia nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC) avanzata è associata a gravi complicanze tra cui l'iperparatiroidismo secondario, a sua volta responsabile della malattia ossea e delle calcificazioni metastatiche nei tessuti molli e vascolari, causa di morbilità rilevante per i pazienti.

Le Linee Guida internazionali di riferimento (K/DOQI della National Kidney Foundation - 2003) [1] consigliano di mantenere i seguenti valori target:

iPTH compreso tra 150 pg/ml e 300 pg/ml, prodotto $Ca \times P < 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, calcemia corretta per l'albuminemia compresa tra 8,4 e 9,5 mg/dl e fosfatemia $< 5,5 \text{ mg/dl}$.

La maggior parte dei pazienti con IRC avanzata non riesce a mantenere i livelli di fosforemia nei limiti sopra indicati con la sola restrizione dietetica di fosfati; pertanto in tali soggetti sarà necessario integrare la dieta con sostanze chelanti il fosforo, che ne limitano l'assorbimento intestinale e ne favoriscono l'eliminazione.

Secondo le specifiche Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (2007) [2], per il trattamento dell'iperfosforemia nei pazienti affetti da IRC e in dialisi al momento attuale sono disponibili 4 opzioni terapeutiche per quanto riguarda i chelanti del fosforo: chelanti a base di calcio (che tuttavia non presentano l'indicazione ministeriale per tale patologia), sevelamer, carbonato di lantanio ed, infine, l'idrossido di alluminio.

Secondo queste linee guida, elaborate sulla base degli studi riportati in tabella I, non emerge alcuna differenza tra i diversi chelanti nel controllo dell'iperfosforemia. Infatti, in tutti gli studi, i chelanti a base di calcio risultano parimenti efficaci rispetto al sevelamer e al carbonato di lantanio. Non esistono studi di confronto tra sevelamer e lantanio.

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI RCT INCLUSI NELLA VALUTAZIONE DI EFFICACIA DEI CHELANTI DEL FOSFORO (tratto dalle Linee guida della SIN)

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno studio	Caratteristiche partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Bleyer AJ, 1999 (66)	84	RCT, <i>Open-label, Crossover</i>	Emodialisi	Sevelamer (S)	Ca acetato (Ca)	2	Ipercalcemia con Ca S riduce LDL colesterolo
Braun J, 2004 (67)	114	RCT, <i>Open-label</i>	Emodialisi	Sevelamer	Ca carbonato	12	Ipercalcemia con Ca S riduce LDL colesterolo
Chertow GM, 2003 (68)	200	RCT	Emodialisi	Sevelamer	Ca salts	12	Ipercalcemia con Ca PTH<150 g/ml con Ca Calc vasc con Ca
Sadek T, 2003 (69)	42	RCT, <i>Open-label</i>	Emodialisi	Sevelamer	Ca carbonato	5	
Chertow GM, 2003 (70)	108	RCT	Emodialisi	Sevelamer	Ca acetato	12	Ipercalcemia con Ca
D'Haese PC, 2003 (71)	98	RCT, <i>Open-label</i>	Emodialisi	Lantanio	Ca carbonato	12	Ipercalcemia con Ca
Al Baaj F, 2005 (72)	59	RCT, <i>Open-label, Double-blind</i>	Dialisi peritoneale	Lantanio	Placebo	2	
Hutchison AJ, 2005 (73)	800	RCT	Emodialisi	Lantanio	Ca carbonato	6	Ipercalcemia con Ca
Asmus HG, 2005 (74)	72	RCT	Emodialisi	Sevelamer	Ca carbonato	24	Ipercalcemia con Ca PTH<150 g/ml con Ca Calc vasc con Ca
Raggi P, 2005 (75)	200	<i>Post-hoc analysis</i>	Emodialisi	Sevelamer	Sali di Ca	12	Ipercalcemia con Ca PTH<150 g/ml con Ca Calc vasc con Ca
Block GA, 2005 (76)	129	RCT	Emodialisi	Sevelamer	Sali di Ca	18	Ipercalcemia con Ca PTH<150 g/ml con Ca Calc vasc con Ca
Joy MS, 2003 (77)	126	RCT, <i>Double-blind, Dose-tritiation, Phase III</i>	Emodialisi	Lantanio	Placebo	3	

SEVELAMER (Renagel® – Dompè Biotec)

Indicazioni terapeutiche, posologia e modo di somministrazione

Sevelamer è un polimero non assorbito da tratto gastrointestinale, privo di alluminio e di calcio, in grado di legare efficacemente lo ione fosfato e di favorire la sua eliminazione.

Il principale vantaggio rispetto ai chelanti tradizionali a base di calcio è quello di evitare l'ipercalcemia cronica e la conseguente calcificazione dei tessuti molli. I chelanti a base di alluminio nei pazienti con insufficienza renale presentano tossicità dovuta alle piccole quantità di alluminio assorbito a livello sistemico, con conseguente encefalopatia, osteomalacia e miopatia. Questo idrogel agisce anche come sequestrante degli acidi biliari e risulta, quindi, efficace, nel ridurre i livelli di colesterolo LDL.

Sevelamer è stato approvato dall'EMA nel gennaio 2000 ed è stato immesso in commercio in Italia nel gennaio 2002, con le seguente indicazione: "controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti a emodialisi o a dialisi peritoneale. Somministrare il farmaco come terapia combinata associando integratori del calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale".

Il farmaco è disponibile in compresse rivestite da 800 mg, da assumere intere durante i pasti; il dosaggio può variare da 1 a 5 compresse da 800 mg per pasto.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto

La documentazione disponibile a supporto dell'impiego del farmaco comprende 6 studi registrativi, inclusi nel dossier EMA: tre studi di fase II e tre studi di fase III.

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer non è stata studiata nei bambini, nei pazienti in pre-dialisi o che si sottoponevano a dialisi peritoneale; gli studi registrativi hanno incluso pazienti adulti, affetti da insufficienza renale all'ultimo stadio (ESRD) in emodialisi da almeno tre mesi al momento dell'arruolamento, in trattamento con agenti chelanti del fosforo (a base di calcio o alluminio).

Gli end-point valutati in tutti gli studi sono stati la variazione della concentrazione del fosforo sierico (S-Pi) alla fine del trattamento rispetto al baseline (dopo un periodo di washout), la concentrazione di calcio sierico (S-Ca), il prodotto del calcio x fosforo sierici (Ca x Pi), la concentrazione sierica di ormone paratiroideo intatto (iPTH), il colesterolo totale, il colesterolo LDL e i trigliceridi [3].

Gli studi di fase II sono stati condotti su casistiche limitate di pazienti (uno di confronto verso placebo e uno di confronto tra sevelamer e l'associazione sevelamer + supplemento di calcio e un terzo senza gruppo di controllo).

Il più ampio tra gli studi di fase II [4] ha confrontato il trattamento di sevelamer da solo vs sevelamer con supplemento di calcio in 71 pazienti valutati secondo un'analisi "intention to treat" per 12 settimane dopo due di washout. I risultati dello studio, randomizzato e in aperto, non hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in termini di diminuzione della concentrazione di fosforo sierico ($p < 0.001$ per entrambi i gruppi rispetto al baseline). Il calcio sierico non è aumentato in modo significativo secondo un'analisi "intention to treat" (pazienti che hanno ricevuto il trattamento in studio e hanno almeno una misura di efficacia dopo il valore di baseline) nel gruppo sevelamer + calcio rispetto al gruppo sevelamer da solo ($p = 0,09$). La differenza raggiunge invece la significatività statistica ($p = 0,04$) se valutata nella popolazione "per protocol" (sottogruppo di pazienti che hanno completato le 12 settimane di trattamento senza violare il protocollo e con un'aderenza alla terapia con sevelamer $\geq 70\%$). Per quanto riguarda i cambiamenti nei valori di colesterolo LDL e HDL e gli eventi avversi, i due trattamenti sono risultati del tutto sovrapponibili.

Gli studi registrativi di fase III sono in aperto: due di questi (rispettivamente uno di confronto vs calcio acetato [5] e uno studio di titolazione della dose di sevelamer senza alcun confronto [6]), hanno arruolato complessivamente 326 pazienti, di cui 256 trattati col farmaco. Il terzo [7] è uno studio in extension (oltre le 44 settimane), non controllato, che ha coinvolto 192 pazienti e che si è focalizzato sulla sicurezza a lungo termine del farmaco.

L'unico studio di confronto, randomizzato, in aperto e in crossover, ha confrontato in termini di efficacia e sicurezza il trattamento con sevelamer vs calcio acetato per otto settimane in 83 pazienti in emodialisi [5]. Il dosaggio dei farmaci è stato titolato fino a raggiungere una concentrazione sierica di fosforo compresa tra 2,5 e 5,5 mg/dl. Dopo 8 settimane di terapia con uno dei due farmaci, i pazienti rimanevano per 2 settimane senza alcun trattamento (wash out) per poi iniziare la terapia con l'altro principio attivo. Lo studio non ha mostrato differenze significative nella riduzione della concentrazione di S-Pi, mentre per quanto riguarda la concentrazione di calcio sierico c'è stato un aumento per entrambi i trattamenti, ma molto inferiore per il gruppo trattato con sevelamer (0.2 ± 0.6 vs 0.6 ± 0.8 ; $p < 0.0001$). Il prodotto calcio x fosforo sierico e la concentrazione sierica di ormone paratiroideo sono diminuiti significativamente, senza differenze importanti tra i due gruppi. Solo nel gruppo sevelamer è stata registrata una sostenuta diminuzione nel colesterolo totale derivata da una diminuzione delle LDL.

Successivamente alla registrazione del farmaco sono stati pubblicati diversi studi; si tratta prevalentemente di RCT di confronto verso agenti chelanti a base di calcio (calcio carbonato o calcio acetato) relativamente a parametri di efficacia e sicurezza.

In questi studi sia sevelamer sia i chelanti a base di calcio hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile nel ridurre la fosfemia e nel raggiungere il controllo del fosfato. I pazienti trattati con calcio carbonato o calcio acetato presentavano però un aumento significativo della calcificazioni aortiche e coronariche rispetto ai pazienti trattati con sevelamer.

Sicurezza

Gli effetti collaterali possibilmente o probabilmente correlati al sevelamer che si manifestano con maggiore frequenza interessano l'apparato gastrointestinale (nausea, vomito, dolori addominali, stitichezza, diarrea, dispepsia) e a seguire il sistema nervoso (cefalea) e il sistema cardiovascolare (ipotensione, ipertensione); molto comuni sono anche il dolore, il prurito e l'eritema.

In rarissimi casi si sono osservati occlusione intestinale e ileo/subileo nei pazienti in trattamento con Renagel.

Per il suo meccanismo d'azione presenta interazioni con alcuni farmaci come ciclosporina, micofenolato mofetile e ciprofloxacina [8].

LANTANIO CARBONATO (Foznol® – Shire Italia SpA)

Indicazioni terapeutiche, posologia e modo di somministrazione

Il lantanio carbonato è un legante del fosfato non calcico, la cui attività è dovuta all'elevata affinità che gli ioni di lantanio, rilasciati dal sale carbonato nell'ambiente acido dello stomaco, presentano per il fosfato contenuto nella dieta. Si forma fosfato di lantanio insolubile, che riduce l'assorbimento del fosfato da parte del tratto gastrointestinale.

Il farmaco è stato immesso in commercio in Italia nel giugno 2007 con la seguente indicazione: “da impiegarsi nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica emodializzati o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD)” ed è disponibile in compresse masticabili da 500 mg – 750 mg, 1000 mg, da assumere durante i pasti o immediatamente dopo. La dose giornaliera può variare tra 750 mg e 3000 mg, suddivisa in due o tre somministrazioni.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto

Gli studi più importanti che hanno valutato l'efficacia del carbonato di lantanio sono quattro, tutti condotti su pazienti adulti con IRC allo stadio 5 e dializzati: uno di dose finding e uno di fase III, entrambi verso placebo, e due di confronto con il trattamento standard, di cui uno di sicurezza. Nessuno studio pubblicato ha confrontato l'efficacia di carbonato di lantanio vs sevelamer.

Studi vs placebo

Uno studio di dose finding [9] controllato con placebo è stato condotto su 196 pazienti di età ≥ 18 anni sottoposti a dialisi 3 volte la settimana per almeno sei mesi. Il protocollo dello studio prevedeva fase in singolo cieco di run-in controllato con placebo singolo cieco (da 1 a 3 settimane), una fase randomizzata in doppio cieco di 6 settimane a cui hanno preso parte 145 pazienti ed una fase di run-out in singolo cieco controllata con placebo di 2 settimane. Nella fase in doppio cieco dello studio carbonato di lantanio è stato somministrato a dosi fisse di 225, 675, 1350 o 2250 mg/die. L'analisi intention to treat ha mostrato significative riduzioni nei livelli di fosfato sierico correlate nei pazienti che hanno assunto carbonato di lantanio 675, 1350 e 2250 mg. Dopo sei settimane di trattamento solo i due dosaggi superiori hanno portato ad una riduzione statisticamente significativa della fosforemia rispetto la placebo (riduzione di 0,95 mg/dl con dose di lantanio di 1350 mg/die e riduzione di 1,13 mg/dl con dose di 2250 mg/die, $p < 0,001$).

Uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli è stato condotto su 126 pazienti con insufficienza renale avanzata e in dialisi [10]. Lo studio prevedeva una fase di screening e washout, una fase in aperto di titolazione della dose (durata 6 settimane) ed una fase di mantenimento, randomizzata, in doppio cieco, controllata verso placebo (durata 4 settimane) a cui hanno preso parte solo 94 pazienti. L'endpoint primario dello studio era dimostrare la capacità del carbonato di lantanio di ottenere e mantenere concentrazioni di fosfato sierico ≤ 5.9 mg/dl (1.90 mmol/l). Alla fine della fase di mantenimento sono state riscontrate differenze statisticamente significative nelle concentrazioni medie di fosfato sierico tra i due bracci di trattamento, sia nella popolazione intention to treat modificata (tutti i pazienti entrati nella fase in doppio cieco con almeno una determinazione dei livelli di fosfato sierici pre e post randomizzazione) sia nella popolazione per protocol (tutti i pazienti inclusi nell'analisi ITT con aderenza alla terapia $\geq 80\%$ e con livelli di fosfato sierico ≤ 5.9 mg/dl prima della randomizzazione).

Questi due studi sono stati seguiti da un'estensione in aperto [11] della durata di un anno condotta su 77 pazienti, tutti trattati con lantanio, per valutare la sicurezza a lungo termine (endpoint primario); il lantanio carbonato è risultato ben tollerato ed i più comuni effetti avversi associati al suo impiego sono stati nausea, edema periferico e mialgia. In questo periodo il lantanio carbonato si è dimostrato in grado di mantenere le concentrazioni di fosfato sierico ≤ 5.9 mg/dl (valore medio 5,7 mg/dl) nel 53% dei pazienti (endpoint secondario).

Studi vs comparator

Uno studio europeo di fase III, multicentrico, randomizzato, in aperto, controllato con carbonato di calcio è stato condotto su 800 pazienti dializzati 3 volte/settimana da almeno tre mesi [12]. Il protocollo dello studio prevedeva una fase di screening e washout, una fase randomizzata di titolazione della dose della durata di 5 settimane ed una fase di mantenimento di 20 settimane. L'endpoint primario dello studio era il raggiungimento di concentrazioni di fosfato sierico ≤ 5.58 mg/dl (1.8 mmol/l) al termine della fase di mantenimento.

I pazienti sono stati randomizzati a lantanio carbonato (750 – 3000 mg/die, n=510) o a carbonato di calcio (1500 – 9000 mg/die, n=267). Alla fine della fase di titolazione del dosaggio, è stata riscontrata in entrambi i bracci di trattamento una riduzione della concentrazione media di fosfato sierico. L'efficacia dei 2 trattamenti è risultata simile (65% dei pazienti trattati) nel raggiungimento degli obiettivi proposti dalle Linee Guida K-DOQI. La riduzione raggiunta nella fase di titolazione è stata mantenuta nella fase successiva in entrambi i bracci di trattamento, senza differenze statisticamente significative nelle percentuali di pazienti che hanno raggiunto un controllo dei livelli sierici di fosfato. Il carbonato di lantanio è stato associato ad una incidenza più bassa di ipercalcemia rispetto al calcio carbonato (0.4% vs 20.2%).

A questo studio sono seguite due estensioni [13], una di 6 mesi su 518 pazienti e la successiva di 2 anni (n=161) nelle quali tutti i pazienti sono stati trattati con lantanio carbonato. Dopo i primi 6 mesi il controllo della fosfatemia sotto il valore di 5,58 mg/dl è stato raggiunto dal 63% dei pazienti originariamente trattati con lantanio carbonato contro il 58% del gruppo trattato precedentemente con carbonato di calcio; complessivamente tale valore è stato mantenuto dal 54% dei pazienti al termine degli ulteriori 2 anni.

Il secondo RCT [14] vs controllo attivo aveva come obiettivo principale quello di comparare la sicurezza e la tollerabilità del lantanio carbonato a lungo termine (2 anni) rispetto alla terapia standard con chelanti a base di calcio o sevelamer, mentre la valutazione dell'efficacia era un obiettivo secondario. Questo studio, in aperto, a gruppi paralleli, è stato condotto su 1359 pazienti randomizzati a ricevere lantanio carbonato alla dose iniziale di 750-1500 mg/die di lantanio elementare (n=682) titolati se necessario fino alla dose massima di 3000 mg/die o la terapia standard che già ricevevano prima dello studio (n=677, di cui 78% chelanti a base di calcio e 16% a base di sevelamer). In questo studio, non sono state riscontrate differenze significative tra i due bracci di trattamento relativamente alla percentuale di pazienti che hanno raggiunto un controllo dei livelli di fosfato. Le concentrazioni plasmatiche di calcio sono sempre state più basse nel gruppo trattato con carbonato di lantanio per tutta la durata dello studio.

Sicurezza

La sicurezza del lantanio carbonato nel trattamento di pazienti affetti da insufficienza renale terminale (ESRF) sottoposti a emodialisi di mantenimento e a dialisi peritoneale è stata valutata in tre studi a breve termine in doppio cieco controllati verso placebo, in tre studi caso-controllo a lungo termine e in tre studi in aperto a lungo termine. Tali studi hanno fornito un database sulla sicurezza composto da un totale di 1754 pazienti trattati con carbonato idrato di lantanio, di cui 495

sottoposti a trattamento per oltre 1 anno e 130 per oltre 2 anni, e rappresenta un'esposizione media di 272,1 giorni (mediana di 184,0 giorni, range di 1-1123 giorni). Circa il 24% dei pazienti affetti da ESRF che hanno partecipato a tali studi clinici hanno presentato una reazione avversa correlata al farmaco, secondo quanto stabilito dallo sperimentatore. Nessuna reazione avversa (ADR) ha avuto una frequenza superiore al 10%.

Anche per i pazienti in trattamento con lantanio carbonato gli effetti collaterali a carico del tratto gastroenterico (nausea, vomito, dolori addominali, stitichezza, diarrea, dispepsia) sono elevati e rappresentano la causa principale di interruzione del trattamento; queste sono minimizzate dall'assunzione di tale farmaco con il cibo, e generalmente scompaiono col tempo in seguito a somministrazione continua. Con minor frequenza, sono stati segnalati eventi avversi a carico del SNC e periferico (mal di testa, vertigini), del sistema cardiovascolare (edema periferico, ipotensione, aumento dell'intervallo QT) e dell'apparato muscoloscheletrico (mialgie) [15].

I pochi studi di confronto hanno dimostrato che l'ipercalcemia è un evento molto più frequente nel gruppo in terapia standard anziché in quello trattato con lantanio carbonato. L'uso prolungato del farmaco ha dimostrato un progressivo accumulo di lantanio nell'osso umano la cui tossicità deve essere indagata con studi di maggiore durata e numerosità: l'FDA ha, infatti, evidenziato che il periodo necessario al raggiungimento dello steady state del lantanio nelle ossa è maggiore di 10 anni [16].

Per quanto riguarda le possibili interazioni bisogna specificare che il carbonato idrato di lantanio può aumentare il pH gastrico; pertanto, nelle due ore successive alla somministrazione del farmaco si raccomanda di non assumere preparati che presentano interazioni note con gli antiacidi (ad es., cloroquina, idrossicloroquina e chetoconazolo). Teoricamente sono possibili interazioni con farmaci come la tetraciclina, la doxiciclina e i fluorochinoloni; in caso di co-somministrazione di tali preparati, si raccomanda di non assumerli nelle 2 ore precedenti e successive alla somministrazione di lantanio carbonato [15].

CONCLUSIONI

Secondo le Linee Guida della SIN non emerge alcuna differenza tra i diversi chelanti nel controllo dell'iperfosforemia.

La scelta tra i vari trattamenti sarà dettata quindi dalla tollerabilità individuale e dalla compliance.

I sali di calcio inducono con maggior frequenza ipercalcemia, con riduzione dei livelli di PTH anche a valori inferiori all'intervallo consigliato dalle Linee Guida Americane e determinano una maggiore incidenza di calcificazioni cardio-vascolari quando confrontati con il sevelamer.

Di contro il sevelamer può indurre o esacerbare acidosi metabolica con conseguente peggioramento dell'osteodistrofia; inoltre comporta l'assunzione di un numero elevato di compresse con conseguente scarsa compliance dei pazienti.

Il carbonato di lantanio non produce ipercalcemia rispetto al calcio carbonato e al calcio acetato ma, ad oggi, non esiste alcuno studio che documenti gli effetti del farmaco sulle calcificazioni cardiovascolari. Per i pazienti in trattamento con lantanio carbonato gli effetti collaterali a carico del tratto gastroenterico sono elevati e rappresentano la principale causa di interruzione del trattamento; inoltre il farmaco è controindicato in pazienti con colestasi, poiché viene metabolizzato prevalentemente per via biliare. Infine i suoi effetti a lungo termine non sono noti.

L'idrossido di alluminio è invece responsabile, quando utilizzato per trattamenti prolungati, di varie complicanze a livello osseo e neurologico; pertanto il suo impiego potrebbe essere considerato solo per brevi periodi e a basso dosaggio .

COSTI DEL TRATTAMENTO

PRINCIPIO ATTIVO	COSTO PER CONFEZIONE*	COSTO PER CONFEZIONE**	DOSAGGIO	COSTO AL PUBBLICO PER GT	COSTO OSPEDALIERO PER GT	NOTE
CALCIO CARBONATO	4,97 €/conf. (30 cpr efferv 1000 mg)	2,4 €/conf. (60 cpr efferv 500 mg)	1000 mg tre volte/die	0,497 €	0,24 €	In Italia il calcio carbonato non è approvato per tale indicazione. Dosaggio ricavato da studi clinici [12].
LANTANIO CARBONATO	208,42 €/conf. (90 cpr da 500 mg) ----- 312,65 €/conf. (90 cpr da 750 mg) ----- 416,85 €/conf. (90 cpr da 1000 mg)	138,60 €/conf. (90 cpr da 500 mg) ----- 208,80 €/conf. (90 cpr da 750 mg) ----- 278,10 €/conf. (90 cpr da 1000 mg)	Dose più comune: 1500-3000 mg/die (min 750 – max 3750 mg/die)	6,95-13,90 € (min 3,47 - max 17,37 €)	4,62-9,24 € (min 2,32 – max 11,60)	
SEVELAMER	246,87 €/conf. (180 cpr da 800 mg)	142,10 €/conf. (180 cpr da 800 mg)	1600-8000 mg in 2-3 volte/die (1-5 cpr da 800 mg per pasto)	2,74-13,70 €	1,58-7,90 €	

* Prezzi al pubblico da banca dati Farmadati maggio 2008.

** Prezzo di acquisto ospedaliero

GT: giorno di terapia

BIBLIOGRAFIA

1. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm
2. Utilizzo della vitamina D e analoghi, dei chelanti del fosforo e dei calciomimetici nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario e della patologia ossea nelle nefropatia croniche: Linea Guida. www.sin-italy.org/pdf/linee_guida/2007/linee_guida_2007.pdf. III Edizione linee guida della Società italiana di nefrologia.
3. EMEA Scientific Discussion. RENAGEL® (sevelamer) 2002; CPMP/2884/99.
4. Chertow GM et al. Clinical Nephrology 1999;51(1):18-26.
5. Bleyer AJ et al. Am J Kid Dis 1999;33(4):694-701.
6. Slatopolsky EA et al. Kidney International 1999;55:299-307
7. Chertow GM et al. Nephrol Dial Transplant 1999;14:2907-2914
8. Renagel® - Riassunto delle caratteristiche del prodotto
9. Finn WF et al. Clin Nephrol 2004;62:193-201
10. Joy MS et al. American Journal of Kidney Disease 2003 ;42 :96-107
11. Finn WF et al. Current Medical Opinion and Research 2005;657-664
12. Hutchison AJ et al. Nephron Clinical Practice 2005;100:c8-c19
13. Hutchison AJ et al. Clin Practice 2006 ;102:c61-c71
14. Finn WF et al. Clin Nephrol 2006 ;65:191-202
15. Foznol®- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
16. Fosrenol. Medical Review – US Food and Drug Administration
www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-468_Fosrenol.htm