

Observationeel multicentrisch onderzoek naar het gebruik van cinacalcet door dialysepatiënten met secundaire hyperparathyreoïdie

C.W. Swart ^{a*}, P.D. van der Linden ^b, M. van Buren ^c,
B.H. Graatsma ^b en P.P.H. Le Brun ^d

^a Ziekenhuisapotheker in opleiding, Apotheek Haagse Ziekenhuizen, momenteel werkzaam in Apotheek Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^b Ziekenhuisapotheker, Apotheek Haagse Ziekenhuizen.

^c Internist-nefroloog, Hagaziekenhuis, Den Haag.

^d Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Apotheek Haagse Ziekenhuizen.

* Correspondentie: c.swart@umcutrecht.nl.

Kernpunten

- Cinacalcet is een nuttige aanvulling in de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie.
- De spiegels van parathyroïdhormoon, calcium, fosfaat en calcium-fosfaatproduct dalen na start van cinacalcet.
- Cinacalcet heeft in dit onderzoek geen invloed op het gebruik van andere geneesmiddelen in de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie.

Secundaire hyperparathyreoïdie is een veel voorkomende complicatie bij dialysepatiënten. De complicatie is het gevolg van een langdurig verstoord calcium- en fosfaatmetabolisme waardoor een verhoogde synthese en secretie van het parathyroïd-hormoon optreden. In de beginfase kenmerkt secundaire hyperparathyreoïdie zich door verandering in de klinisch-chemische parameters van parathyroïdhormoon, fosfaat en calciumfosfaatproduct. In een later stadium wordt de klinische betekenis daarvan duidelijk: versnelde botontkalking, verhoogd risico op fracturen, vaatverkalking, calcificatie van weke delen en een verhoogde mortaliteit. De Amerikaanse Nierstichting publiceerde in 2003 de zogenaamde K/DOQI-richtlijnen met streefwaarden voor de calciumfosfaathuishouding [1-3]. Met de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie met fosfaatbinders en actieve vormen van vitamine D bereikt 10% van de patiënten de K/DOQI-streefwaarden [2]. Van het calcimimetikum cinacalcet wordt beweerd dat na zes maanden gebruik circa 40% van de patiënten goed is ingesteld [4, 5]. Cinacalcet verlaagt de concentraties van parathyroïdhormoon, calcium en fosfaat doordat het de calciumreceptoren op de bijnierschlier gevoeliger maakt voor activering door extracellulair calcium. Het hoofddoel van het onderzoek is vaststellen of de uitkomsten met betrekking tot de calciumfosfaathuishouding bij gebruik van cinacalcet in de dagelijkse praktijk overeenkomen met die in de klinische registratiestudies.

Abstract

Multicenter observational study of the use of cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism

Objective

The primary aim of this observational study was to evaluate the proportion of patients attaining treatment targets for parathyroid hormone, calcium, phosphate and calcium phosphate after starting cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism in clinical practice. The secondary aim was to examine the reduction in parathyroid hormone, calcium, phosphate and calcium phosphate levels from baseline and to examine the change in standard care with vitamin D and phosphate binders.

Design and methods

68 patients from three centres were included. Relevant medical information and laboratory data were collected from twelve months before and up to eighteen months after cinacalcet treatment. The efficacy was evaluated every three months. The results were compared with original patient data.

Results

The proportion of patients attaining parathyroid hormone, calcium, phosphate and calcium phosphate treatment targets increased from 8, 26, 37 and 47% at baseline to 33, 56, 49 and 63% respectively after six months of cinacalcet treatment. Results were not statistically significant. The median percentage of change in serum parathyroid hormone, calcium, phosphate and calcium phosphate levels from baseline to month 6 was -24, -3, -10 and -12% respectively. The results were statistically significant except for calcium. The use of vitamin D and phosphate binders remained stable throughout the study. The median cinacalcet oral dose was 30 mg/day.

Conclusion

Cinacalcet is useful in the treatment of secondary hyperparathyroidism but the results differ from results reported in controlled clinical trials.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(6):136-139

Methoden

Het onderzoek is een multicentrisch observationeel uitkomstenonderzoek. Dialysepatiënten in drie ziekenhuizen werden gevolgd vanaf een jaar voor start van de behandeling met cinacalcet tot 1 juni 2007. Cinacalcet is vanaf december 2004 beschikbaar via een *named-patient program* en vanaf mei 2005 als geregistreerd geneesmiddel. De patiënten die cinacalcet gebruiken of hebben gebruikt, zijn geselecteerd met behulp van Diamant, het registratie-

Tabel 1**Patiëntkarakteristieken bij aanvang (n = 68)**

Leeftijd (jaar ± SD)	58,1 ± 15,4
Geslacht (%)	
• man	57
• vrouw	43
Type dialyse (%)	
• hemodialyse	62
• peritoneaaldialyse	38
Duur dialyse voor start cinacalcet (maand ± SD)	39,4 ± 28,5
Primaire ziekte (%)	
• diabetes mellitus	12
• hypertensie	31
• glomerulonefritis	7
• cystenieren	10
• overig	40
Niertransplantatie in voorgeschiedenis (%)	10
Bijschildklierresectie in voorgeschiedenis (%)	3

systeem op de dialyseafdelingen. Op deze selectie zijn geen verdere inclusie- en exclusiecriteria toegepast. De patiëntgegevens werden ontleend aan Diamant en de status, evenals aan de historische en actuele medicatieoverzichten.

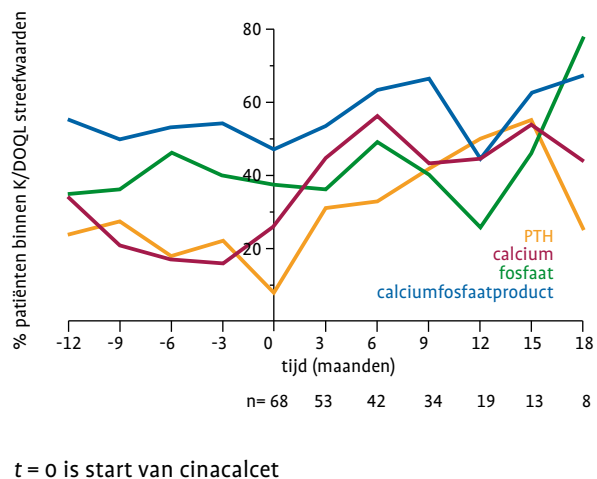
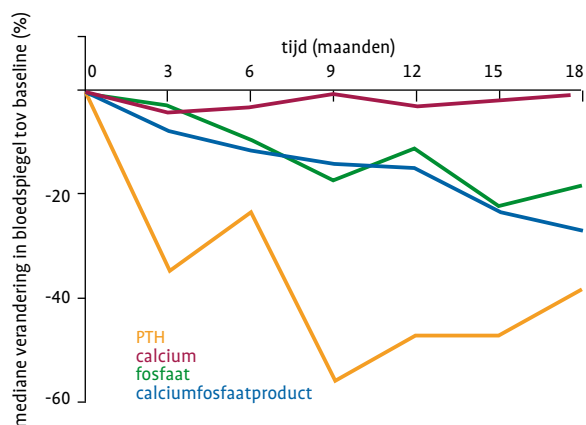
Alle beschikbare klinisch-chemische gegevens voor calcium, fosfaat en parathyroïd hormoon zijn met de geautomatiseerde laboratoriumsystemen verzameld tot de stopdatum van het cinacalcetgebruik of de sluitingsdatum van het onderzoek. Calciumbepalingen zijn gecorrigeerd voor albumine. Het calciumfosfaatproduct is berekend uit de gecorrigeerde waarden van calcium en fosfaat.

Voor de vergelijking met de registratiestudie is specifiek gekeken naar de gegevens zes maanden na start van de behandeling met cinacalcet. Daarnaast is de hele onderzoeksperiode beschouwd (die besloeg achttien maanden om een voldoende aantal patiënten te includeren).

De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten die aan de K/DOQI-richtlijnen voldeden. Hierbij is de McNemar-toets gebruikt. Secundaire uitkomsten waren de percentages verandering ten opzichte van de aanvangswaarde voor de klinisch-chemische parameters en verandering in geneesmiddelengebruik. Hierbij zijn gepaarde T-tests gebruikt. Om veranderingen tijdens de gehele onderzoeksperiode vast te stellen en te kunnen corrigeren voor risicofactoren, is een *mixed linear model* gebruikt. De statistische analyse is uitgevoerd met SPSS 15.0.

Resultaten

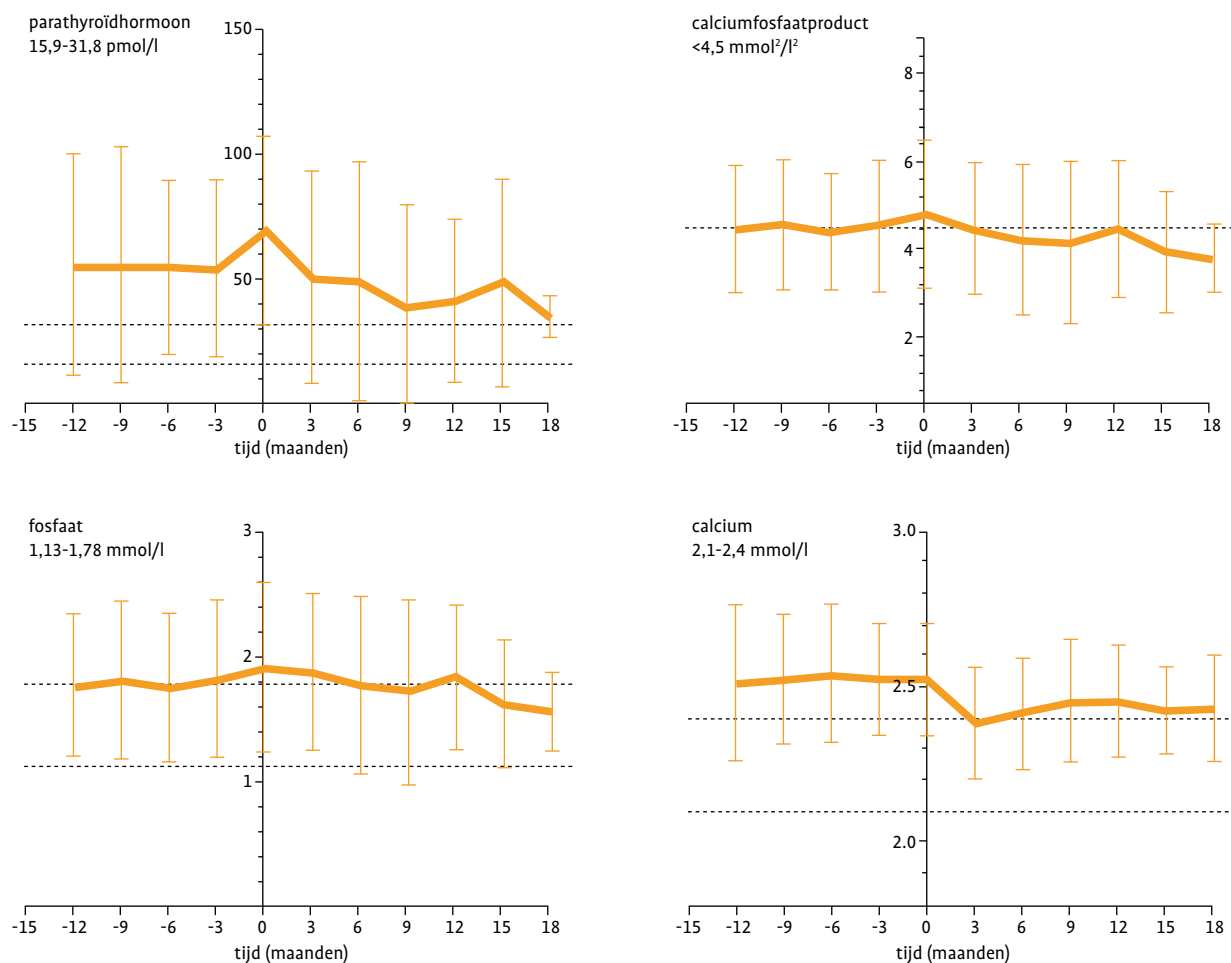
Van de in totaal 320 dialysepatiënten van de deelnemende ziekenhuizen gebruikten 68 tijdens de onderzoeksperiode cinacalcet. Bij 8 patiënten die geen verhoogde parathyroïd hormoonspiegel hadden is cinacalcet gestart omdat zij een te hoge fosfaatspiegel hadden en niet meer fosfaatbinders konden gebruiken. De gemiddelde parathyroïd hormoonspiegel was 69,4 pmol/l. De patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1.

Figuur 1**Percentage dialysepatiënten bij wie de verschillende parameters binnen de K/DOQI-streefwaarden vallen****Figuur 2****Mediane verandering in de calciumfosfaathuishouding ten opzichte van de aanvangswaarde na start van cinacalcet**

Figuur 1 laat het percentage patiënten zien die binnen de K/DOQI-streefwaarden voor parathyroïd hormoon, calcium, fosfaat en het calciumfosfaatproduct vallen, voor en na de start van cinacalcetgebruik. Na zes maanden is het percentage patiënten die goed zijn ingesteld voor parathyroïd hormoon, calcium, fosfaat en calciumfosfaatproduct gestegen van 8, 26, 37 en 47% naar 33, 56, 49 en 63%. Het percentage patiënten die aan alle vier de parameters voldeden steeg van 0 naar 12%. De verschillen ten opzichte van de aanvangswaarde zijn echter niet significant door de grote spreiding. In figuur 2 is de mediane verandering in bloedspiegel ten opzichte van de aanvangswaarde weergegeven. Voor alle klinisch-chemische parameters is een daling te zien ten opzichte van de aanvangswaarde. Voor parathyroïd hormoon, fosfaat en het calciumfosfaatproduct

Figuur 3

Verloop van de diverse parameters (gemiddelde $\pm$ SD) voor en na start van cinacalcet



De stippellijnen geven de K/DOQI-streefwaarden weer, waarvan de waarden vermeld staan boven de deelfiguren.

is deze daling significant over de gehele onderzoeksperiode, voor calcium is dat niet het geval ($p = 0,089$).

Alleen voor fosfaat en het calciumfosfaatproduct bereikt de onderzoeksgroep na zes maanden een gemiddelde spiegel die aan de K/DOQI-richtlijn voldoet (figuur 3). Het verschil in spiegels verschilt na zes maanden echter wel voor alle parameters significant van de aanvangswaarde. Na zes maanden liet 44% van de dialysepatiënten een reductie zien van de parathyroïd hormoonspiegel met ten minste 30% ten opzichte van de aanvangswaarde. De resultaten zijn onafhankelijk van leeftijd, geslacht en type dialyse (hemodialyse en peritoneale dialyse).

In het gebruik van andere geneesmiddelen ten behoeve van de calciumfosfaathuishouding is geen significante verandering te zien na zes maanden (tabel 2). Het aantal patiënten die een vorm van vitamine D of een fosfaatbinder gebruiken blijft gelijk. Hetzelfde geldt voor het gebruik van darbepoëetine en ferrioxidesaccharaat. Ook de dosering verschilt niet significant ten opzichte van de aanvangswaarde. Dit geldt zowel voor de totale onderzoeksgroep als voor de patiënten bij wie de parathyroïd hormoonconcentraties zes

maanden na start van het cinacalcetgebruik binnen de K/DOQI-streefwaarden vallen.

Gedurende de onderzoeksperiode is de laagst voorgeschreven dagdosering cinacalcet 15 mg en de hoogste 150 mg. Na zes maanden is de dosis 30 mg ($Q_1 = 30$ en $Q_3 = 60$ mg). De kortste gebruiksperiode was een dag, de langste ruim 27 maanden. Redenen om cinacalcet te staken waren onder andere het niet verdragen van cinacalcet, bijschildklierresectie of opname op de transplantatielijst van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Beschouwing

Dit onderzoek laat zien dat de spiegels van parathyroïd hormoon, calcium, fosfaat en het calciumfosfaatproduct dalen na start van cinacalcet. Hoewel voor calcium en parathyroïd hormoon de K/DOQI-streefwaarden op de verschillende meetpunten niet zijn behaald, is er wel een significant verschil ten opzichte van de aanvangsspiegels zes maanden na de start.

In het registratieonderzoek ($n = 294$) is een daling gevonden van 40% (parathyroïd hormoon), 7% (calcium en fosfaat) en 13%

Tabel 2

Geneesmiddelengebruik op de verschillende tijdstippen, uitgedrukt in percentage dialysepatiënten die het betreffende geneesmiddel gebruiken (genormaliseerd naar cinacalcetgebruikers)

Maand	0	3	6	9	12	15	18
n	68	53	42	34	19	13	8
Cinacalcet	100	100	100	100	100	100	100
Sevelameer	85	87	88	88	90	77	78
Vitamine D	87	92	90	91	100	85	100
• alfacalcidol	81	85	86	79	81	85	89
• calcitriol	4	4	2	3	5	0	0
• paricalcitol	2	4	5	9	14	0	11
Lanthaancarbonaat	4	4	2	12	5	23	11
Calciumhoudende fosfaatbinder	40	47	43	39	38	31	44
• calciumcarbonaat	28	32	29	30	29	23	33
• calciumacetaat	11	15	14	9	10	8	11
Darbepoëetine	89	91	86	88	86	85	89
Ferrioxidesaccharaat	43	53	45	55	52	62	44

(calciumfosfaatproduct) [4]. In de interimanalyse van de Nederlandse onderzoeksgroep ECHO (Evaluation of the clinical use of Mimpara in haemodialysis and peritoneal dialysis patients, an observational study; n = 145) is de mediane verandering ten opzichte van aanvangsspiegels na zes maanden -45,9%, -2,2%, 0,0% en -8,8% voor parathyroïd hormoon, calcium, fosfaat respectievelijk het calciumfosfaatproduct [6].

In dit onderzoek is de verandering ten opzichte van de aanvangswaarde -23,5% (parathyroïd hormoon), -3,1% (calcium), -9,9% (fosfaat) en -12,1% (calciumfosfaatproduct). Het verschil in daling gevonden in deze studie ten opzichte van die in het registratieonderzoek kan veroorzaakt zijn door de slechtere uitgangssituatie, met name voor de hemodialysepatiënten (parathyroïd hormoon 69,4 versus 55 pmol/l). Hoe meer de calciumfosfaathuishouding onregelmatig is, des te moeilijker is deze te corrigeren [7]. Bovendien is het aandeel patiënten met peritoneaaldialyse in dit onderzoek groter dan in het registratieonderzoek (38% versus 12%). Peritoneaaldialysepatiënten zijn over het algemeen minder onregelmatig, maar worden ook minder vaak gezien op de polikliniek om bij te sturen. Correctie voor dialysetype veranderde de resultaten echter niet. Daarbij was de mediane dosis in dit onderzoek 30 mg versus 60 mg in het ECHO-onderzoek. Therapietrouw speelt mogelijk ook een rol. In het registratieonderzoek voldoet na zes maanden 46% van de patiënten aan de streefwaarden en toont 65% een daling van ten minste 30%. In de ECHO-interimanalyse valt 61,8% van de patiënten binnen de streefwaarden voor parathyroïd hormoon of heeft een reductie van ten minste 30% ten opzichte van aanvangswaarden. In dit onderzoek is het percentage patiënten die na zes maanden binnen de streefwaarden vallen 33% en heeft 44% een daling van ten minste 30%.

Zowel in het registratieonderzoek als in de ECHO-interimanalyse is geconcludeerd dat het aantal patiënten die vitamine D en/of

fosfaatbinders gebruiken in de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie niet verandert onder invloed van cinacalcet. Ook de dosering verandert niet. Deze uitkomsten worden in dit onderzoek bevestigd voor de regio Den Haag.

Gekeken is naar het gebruik en de dosering van darbepoëetine en ferrioxidesaccharaat omdat uit de literatuur bekend is dat een daling van het parathyroïd hormoon gevolgen heeft voor de epoëtiënebehoefte [8]. In dit onderzoek is geen effect gezien op de dosering van darbepoëetine, maar de groepsgrootte kan hierop van invloed zijn.

Beperkingen

Door de gekozen opzet voor het onderzoek is het niet mogelijk therapietrouw in de analyse mee te nemen. Gezien de grote hoeveelheid medicatie die dialysepatiënten gebruiken is therapietrouw echter een belangrijk aandachtspunt. In Diamant staan de voorschrijfgeschiedenissen, deze worden regelmatig gecontroleerd in het gesprek met de patiënt maar zijn geen aflevergeschiedenissen.

Door de introductie van lanthaancarbonaat en paricalcitol is de standaard therapie wezenlijk veranderd. Of dit van invloed is geweest op de uitkomsten is niet na te gaan.

Het aantal patiënten die gedurende de gehele studieperiode cinacalcet gebruikten, daalde van 68 naar 1 (t = 27 maanden). Dit geeft de praktische beperkingen aan van een uitkomstenonderzoek in de praktijk.

Conclusie

Cinacalcet is een aanvulling in de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie. De uitkomsten komen echter niet overeen met die van de registratieonderzoeken. Het gebruik van cinacalcet heeft in dit onderzoek geen invloed op het gebruik van andere geneesmiddelen in de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie.

Gebaseerd op de registratielezing van C.W. Swart.

LITERATUUR

- 1 Moe SM, Drueke TB. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. *Am J Nephrol*. 2003;23:369-79.
- 2 Young EW, Akiba T, Albert JM, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004;44:34-8.
- 3 Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, et al. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk; peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2513-20.
- 4 Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double blind multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:800-7.
- 5 Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2004;350:1516-25.
- 6 Vervloet M, du Buf-Vereijken P. Cinacalcet (Mimpara) brings more patients within NKF-K/DOQI recommended targets for bone and mineral metabolism in dutch clinical practice [abstract]. *Nederlandse Nefrologiedagen* 2007.
- 7 Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet. *Kidney Int*. 2005;67:760-71.
- 8 Lin CL, Hung CC, Yang CT, et al. Improved anemia and reduced erythropoietin need by medical or surgical intervention of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2004;26(3):289-95.