

# Effect van cinacalcet op de behoefte aan darbepoëtine alfa bij hemodialysepatiënten met secundaire hyperparathyreoïdie

C.F.M. Meijer <sup>a\*</sup>, J.P. Schouten <sup>b</sup>, K. Janssen <sup>a</sup> en C.T. op de Hoek <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheker, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

<sup>b</sup> Hoofd ziekenhuisapothek/opleider, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

<sup>c</sup> Internist/nefroloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

\* Correspondentie: c.meijer@sfg.nl.

## Kernpunten

- Behandeling met cinacalcet is geassocieerd met een lichte stijging van de hemoglobineconcentratie bij gelijkblijvende dosering van darbepoëtine alfa. Door de kleine onderzoeksgroep en de grote interindividuele spreiding is dit niet significant.
- Bij gebruik van cinacalcet dalen de waarden van parathormoon, calcium, fosfaat en het calciumfosfaatproduct.
- De resultaten van dit onderzoek onderschrijven het verwachte gunstige effect van cinacalcet.

**B**ij chronische nierinsufficiëntie is secundaire hyperparathyreoïdie een veel voorkomende complicatie. Secundaire hyperparathyreoïdie is het gevolg van een langdurig verstoord calcium-fosfaatmetabolisme waardoor een verhoogde synthese en secretie van parathormoon plaatsvindt. De therapie van secundaire hyperparathyreoïdie heeft tot doel de concentraties van parathormoon, calcium, fosfaat en calciumfosfaatproduct binnen de streefwaarden (tabel 1) te houden. Maar ondanks de behandeling met fosfaatbinders en actieve vormen van vitamine D bereikt slechts 10% van de patiënten de streefwaarden [1, 2]. Sinds mei 2005 wordt cinacalcet (calcimimeticum) toegepast om de concentratie parathormoon te verlagen [3, 4]. Anemie is een van de belangrijkste persisterende klinische bevindingen van chronisch nierfalen en wordt voornamelijk veroorzaakt door een tekort aan erythropoëtine. Daarnaast kunnen ijzeregebrek, foliumzuurdeficiëntie, infecties, bloedverlies en

## Abstract

*The effect of the use of cinacalcet on the need for darbepoetin alfa in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism*

### Objective

To determine whether the use of cinacalcet reduces the need for darbepoetin alfa in a population of dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. The hypothesis is that secondary forms of hyperparathyroidism are associated with a reduced response to erythropoietin.

### Design and methods

Dialysis patients with secondary hyperparathyroidism using darbepoetin alfa were followed for a maximum of six months prior to starting the cinacalcet treatment and for at least 15 months whilst using cinacalcet. For all 26 patients included in the study the clinical-chemical data were collected on a monthly basis. Other medical information was collected at the start of the study. The first three months of the treatment were considered as titration period and were therefore not included in the analysis. The differences in values between the period prior to cinacalcet and the cinacalcet evaluation phase were calculated.

### Results

Treatment with cinacalcet is associated with a slight increase in the haemoglobin concentration at equal dosing of darbepoetin alfa. An analysis of the values of parathormone, calcium, phosphate and the calcium phosphate product demonstrates that the concentrations decrease when using cinacalcet.

### Conclusion

Using cinacalcet for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism is associated with a lower dose of darbepoetin alfa, when corrected for the haemoglobin concentration. This confirms the expected positive effect of cinacalcet resulting from a decrease of the parathormone value, which has a positive effect on the haemoglobin concentration. However, our findings are not statistically significant due to the small size of our patient group and the large inter-individual heterogeneity.

*PW Wetenschappelijk Platform. 2009;3(1):13-16*

**Tabel 1**  
Streefwaarden voor parameters bij hyperparathyreoïdie

Hemoglobine	6,8-8,0 mmol/l
Parathormoon	15,9-31,8 pmol/l
Fosfaat	1,13-1,78 mmol/l
Calcium	2,1-2,4 mmol/l
Calciumfosfaat	<4,5 mmol/l

hyperparathyreoïdie bijdragen aan anemie. Verschillende studies tonen aan dat door onderdrukking van de synthese van parathormoon de parathormoonspiegels dalen, wat resulteert in een toename in de hemoglobineconcentratie, waardoor lagere doseringen erythropoëtine nodig zijn [5-10]. Het doel van dit onderzoek is, na te gaan of in een populatie hemodialysepatiënten met secundaire hyperparathyreoïdie de

behoefte aan darbepoëtine alfa onder invloed van cinacalcet daalt. De hypothese is dat secundaire vormen van hyperparathyreoïdie geassocieerd zijn met een verlaagde respons op erythropoëtine.

## Methoden

Het onderzoek vond plaats op de dialyseafdeling van het Sint Franciscus Gasthuis te Rotterdam in de periode maart 2005 tot september 2007 en is een cohortstudie met voor- en nameting. Dit onderzoek valt niet onder de Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek bij Mensen.

Hemodialysepatiënten met secundaire hyperparathyreoïdie zijn gevolgd vanaf maximaal een half jaar voor start van de behandeling met cinacalcet tot uiterlijk 1 september 2007. De eerste drie maanden zijn beschouwd als titratieperiode en daarom buiten beschouwing gelaten. Op 1 juli 2006 is de inclusie gestopt. De gegevens zijn zowel retrospectief als prospectief verzameld.

Als primair eindpunt is gedefinieerd de dosering darbepoëtine alfa gecorrigeerd voor de hemoglobineconcentratie. De waarden van parathormoon, calcium, fosfaat, calciumfosfaatproduct en de ijzerstatus zijn secundaire eindpunten.

De inclusiecriteria waren:

- hemodialysepatiënten met secundaire hyperparathyreoïdie die darbepoëtine alfa gebruiken;
- ten minste 15 maanden cinacalcetgebruik;
- beschikbaarheid van hemoglobinewaarden van elke maand in de fase voor en gedurende behandeling met cinacalcet;
- beschikbaarheid van parathormoonwaarden van ten minste een maand voor de behandeling met cinacalcet en ten minste vier maanden gedurende de cinacalcetbeoordelingsfase.

De exclusiecriteria waren:

- onderbreken of stoppen van de behandeling met cinacalcet;
- onderbreken of stoppen van de hemodialyse;
- follow-up <15 maanden na de behandeling met cinacalcet.

## Verzamelde gegevens

Van alle geïncludeerde patiënten zijn maandelijks de hemoglobineconcentraties en de bijbehorende weekdoseringen darbepoëtine alfa bepaald. De overige klinisch-chemische gegevens (albumine, calcium, fosfaat en parathormoon) zijn maandelijks verzameld. De calciumwaarde is gecorrigeerd voor de albumineconcentratie. Het calciumfosfaatproduct is berekend uit de gecorrigeerde waarden van calcium en fosfaat. IJzerwaarden (serumferritine- en transferrinesaturatie) zijn viermaandelijks verzameld. Een adequate ijzerstatus is gedefinieerd als een serumferritinegehalte  $\geq 100 \mu\text{g/l}$  en een transferrinesaturatie  $\geq 20\%$ .

Patiënten die cinacalcet hebben gebruikt, zijn geselecteerd uit Aposys. Patiëntgegevens als geboortedatum, geslacht, startdatum van hemodialyse, primaire oorzaak van nierfalen en ziekenhuisopnames met/zonder antibioticagebruik zijn verzameld.

**Tabel 2**  
Patiëntkarakteristieken bij aanvang

	Studiegroep (n = 26)
Leeftijd (jaar)	67 (58,5-75,0)
Geslacht	
• man	13 (50%)
• vrouw	13 (50%)
Duur dialyse (maanden)	9,5 (0,8-23,8)
Type dialyse	
• hemodialyse	23 (88%)
• (online) hemodiafiltratie	3 (12%)
Primaire ziekte	
• diabetes mellitus	9 (35%)
• hypertensie	3 (12%)
• glomerulonefritis	0 (0%)
• polycystische nierziekten	2 (8%)
• urologische ziekten	1 (4%)
• overig	7 (27%)
• onbekend	4 (15%)
Voorgeschiedenis	
• niertransplantatie	0 (0%)
• parathyreoïdectomie	2 (8%)
• continue ambulante peritoneale dialyse	5 (19%)
• eerdere hemodialyse	2 (8%)

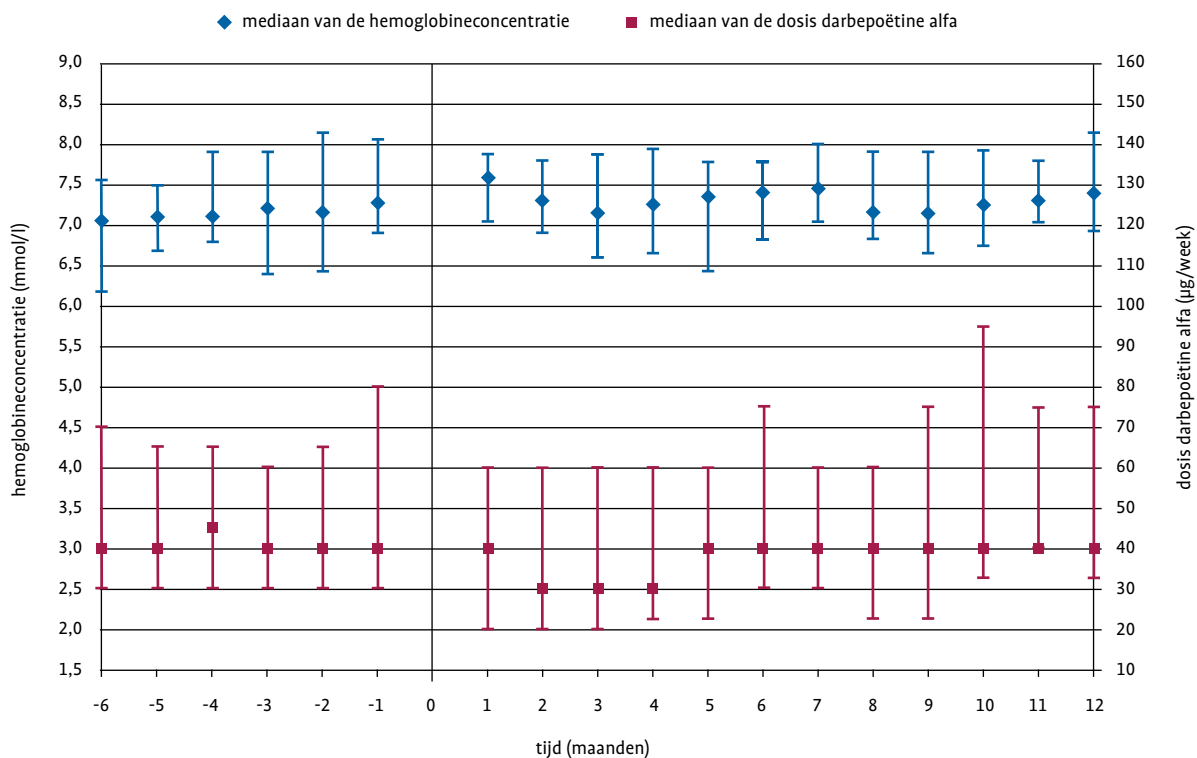
## Statistiek

Verschillen in de waarden tussen de periode voor de behandeling met cinacalcet en de cinacalcetbeoordelingsfase zijn beschreven met de mediaan en statistisch vergeleken met de niet-parametrische Wilcoxon matched pairs test.

De waarnemingen van de hemoglobineconcentratie en van de waarden van calcium, fosfaat, calciumfosfaatproduct en parathormoon die voldeden aan de K/DOQI-streefwaarden zijn percentueel berekend. Het verschil tussen de periode voor de behandeling met cinacalcet en de cinacalcetbeoordelingsfase is getoetst met de chikwadrattest of de fisher-exacttest.

De gemiddelde waarden van de hemoglobineconcentratie bij een adequate en een suboptimale ijzerstatus zijn met de univariate analyse vergeleken en statistisch getoetst met Student's t-test. Tevens is met behulp van de multivariabele *repeated measurements* analyse de invloed van de ijzerstatus op de hemoglobineconcentratie onderzocht, gecorrigeerd voor behoefte aan darbepoëtine alfa, parathormoon, leeftijd, geslacht en dialyseuduur.

Met behulp van de chikwadrattest is het percentage metingen met een adequate ijzerstatus vergeleken tussen de periode voor de behandeling met cinacalcet en de cinacalcetbeoordelingsfase. Alle gegevens zijn geanalyseerd met het programma SPSS versie 13. De resultaten zijn als mediaan (1ste-3de kwartiel; interkwartielafstand) weergegeven of als gemiddelde (95%-betrouwbaarheidsinterval). In alle analyses is een  $p < 0,05$  (tweezijdig) als statistisch significant beschouwd.

**Figuur 1****Mediaan en interkwartielafstand van hemoglobineconcentraties en doses darbepoëtine alfa**

## Resultaten

Van augustus 2005 tot september 2007 zijn 40 patiënten behandeld met cinacalcet. Uit deze groep zijn 14 patiënten geëxcludeerd: 12 patiënten vanwege onderbreken of stoppen van de behandeling met cinacalcet, 2 patiënten hadden een follow-up <15 maanden. In totaal zijn 26 patiënten geïncludeerd (tabel 2).

Behandeling met cinacalcet is geassocieerd met een lichte stijging van de hemoglobineconcentratie. Voor de behandeling met cinacalcet was de hemoglobineconcentratie 7,1 mmol/l (6,5-7,9) en in de cinacalcetbeoordelingsfase 7,3 mmol/l (6,8-7,9). Het mediaan verschil was 0,2 (-0,5-1,4), p-waarde 0,13.

De mediane dosering darbepoëtine alfa blijft gelijk. Voor de behandeling met cinacalcet was de dosering van darbepoëtine alfa 40,0 µg (30,0-80,00) en in de cinacalcetbeoordelingsfase 40,0 µg (20,0-80,0). Het mediaan verschil was -1,7 µg (-25,8-19,6), p-waarde 0,60.

De verhouding tussen de weekdosering darbepoëtine alfa en de hemoglobineconcentratie daalt ten opzichte van de periode voor de behandeling met cinacalcet. Voor de behandeling met cinacalcet was de verhouding 0,59 (0,39-1,01) en in de cinacalcetbeoordelingsfase 0,54 (0,33-0,98). Het mediaan verschil was -0,05 (-0,53-0,23), p-waarde 0,38. Interindividuele variabiliteit in de dosering van darbepoëtine alfa en de hemoglobineconcentratie zijn in de periode voor de behandeling met cinacalcet groter dan in de cinacalcetbeoordelingsfase (figuur 1). Een adequate versus een suboptimale ijzerstatus bleek de hemoglobineconcentratie niet significant te beïnvloeden.

Analyse van de waarden van parathormoon, calcium, fosfaat en calciumfosfaatproduct toont aan dat bij gebruik van cinacalcet de concentraties dalen en de streefwaarden vaker worden bereikt. Beide bevindingen zijn statistisch significant. De interindividuele variabiliteit in de concentratie parathormoon is in de cinacalcetbeoordelingsfase kleiner dan in de periode voor de behandeling met cinacalcet.

## Beschouwing en conclusie

Het gebruik van cinacalcet is geassocieerd met een verlaging van de dosering darbepoëtine alfa, gecorrigeerd voor de hemoglobineconcentratie, bij hemodialysepatiënten met secundaire hyperparathyreoïdie. Dit onderschrijft het verwachte gunstige effect van cinacalcet door daling van de concentratie parathormoon, die een gunstig effect heeft op de hemoglobineconcentratie [5-10]. Onze bevindingen bereiken echter geen statistische significantie door de kleine omvang van de studiegroep en de grote heterogeniteit. Op basis van onze uitkomsten is er een post-hoc-powerberekening verricht. Hieruit blijkt dat voor een significant verschil aanzienlijk grotere aantallen nodig zijn (>1000 patiënten). De gerapporteerde uitkomsten kunnen *underpowered* zijn.

Opvallend is het grote interindividuele verschil in de weekdosering van darbepoëtine alfa. Dit is een bekend fenomeen, waarbij er verschil in resistentie is zonder dat het mechanisme verklaard is. In de cinacalcetbeoordelingsfase is dit verschil kleiner. In dezelfde periode hebben wij het effect van langdurige afhankelijk-

heid van hemodialyse op de dosering darbepoëtine alfa geanalyseerd. Uit dat onderzoek blijkt dat langdurige hemodialyse niet resulteert in een verhoogde behoefte aan darbepoëtine alfa. Om deze reden is de verwachting dat de duur van de dialyse geen invloed heeft op de dosering van darbepoëtine alfa, toegepast in de studiegroep.

De concentraties van parathormoon, fosfaat, calcium en calciumfosfaatproduct nemen in de cinacalcetbeoordelingsfase significant af ten opzichte van de periode voor de behandeling met cinacalcet. Ondanks deze verbetering is het opvallend dat een aanzienlijk deel van de patiënten de streefwaarden niet bereikt. Aangezien de calciumfosfaathuishouding direct invloed heeft op de concentratie parathormoon, heeft dit mogelijk een nadelig effect op onze resultaten. Een goede follow-up is van groot belang.

Een mogelijke verklaring van de interindividuele variabiliteit in parathormoonwaarden is dat de bepaling onderhevig is aan proteolyse. De halfwaardetijd van intact parathormoon bedraagt slechts 2-4 minuten. In de cinacalcetbeoordelingsfase is deze variabiliteit kleiner.

Naar aanleiding van dit onderzoek kunnen we concluderen dat het effect van cinacalcet op de behoefte aan darbepoëtine alfa, gecorrigeerd voor de hemoglobineconcentratie, in een onderzoek met meer patiënten moet worden getoetst. Regelmatig was sprake van onderdosering van cinacalcet in relatie tot de parathormoonstreefwaarden. Dosiswijzigingen van darbepoëtine alfa vonden te frequent plaats, wat kan leiden tot ontsporing van de hemoglobineconcentratie. Naar aanleiding van deze bevindingen zal in de toekomst in het Sint Franciscus Gasthuis onderzoek uitgevoerd worden naar strategieën om de instelling van patiënten volgens de K/DOQI-richtlijnen verder te optimaliseren.

Gebaseerd op de registratielezing van C.F.M. Meijer.

#### LITERATUUR

- 1 Moe SM, Druke 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 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.
- 4 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.
- 5 Sikole A. Pathogenesis of anaemia in hyperparathyroidism. *Med Hypotheses.* 2000;54(2):236-8.
- 6 Druke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17[suppl 5]:28-31.
- 7 Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects: a combined therapeutic approach. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15[suppl 1]:S21-4.
- 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.
- 9 Fujita Y, Inoue S, Horiguchi S, et al. Excessive level of parathyroid hormone may induce the reduction of recombinant human erythropoietin effect on renal anemia. *Miner Electrolyte Metab.* 1995;21(1-3):50-4.
- 10 Nazem AK, Mako J. The effect of calcitriol on renal anaemia in patients undergoing long-term dialysis. *Int Urol Nephrol.* 1997;29(1):119-27.

#### NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

## Polyfarmacie en toch onderbehandeling

Marcel Bouvy

Bij polyfarmacie wordt vaak automatisch een associatie gelegd met een teveel aan geneesmiddelen. Utrechtse onderzoekers onderzochten bij 150 geriatrische patiënten in hoeverre bij hen sprake was van polyfarmacie en onderbehandeling. Bij 61% van de patiënten was sprake van polyfarmacie (meer dan vijf chronische geneesmiddelen). Onderbehandeling werd vastgesteld aan de hand van vigerende richtlijnen van onder andere NHG en CBO. Bij 42,9% van de patiënten met polyfarmacie was sprake van onderbehandeling, bij de patiënten met vier of minder geneesmiddelen was dat 13,5%.

De mate van onderbehandeling toonde een bijna lineaire correlatie met het aantal gebruikte geneesmiddelen. Als frequentst voorkomende onderbehandelingen zijn aangetroffen: het ontbreken van laxantia bij opiaten, van bètablokkers na een doorgemaakt myocardinfarct en van ACE-remmers bij hartfalen. Ook andere richtlijnen bij hart- en vaatziekten werden frequent niet opgevolgd, evenmin als de adviezen bisfosfonaten voor te schrijven bij osteoporose en

maagprotectie bij NSAID's en bijkomende risicofactoren.

Hoewel de bevindingen in eerste instantie paradoxaal lijken, zijn ze heel logisch. Patiënten die meer geneesmiddelen gebruiken, zullen in het algemeen meer aandoeningen hebben en hun behandeling zal dus aan meer richtlijnen moeten voldoen. Bovendien noodzaakt het gebruik van sommige geneesmiddelen tot preventieve maatregelen. De onderzoekers suggereren dat er mogelijk terughoudendheid is bij zowel voorschrijvers als patiënten om, wanneer er al veel geneesmiddelen gebruikt worden, nog meer middelen toe te voegen. Verder geven de onderzoekers aan dat zij niet hebben gekeken in hoeverre ook van overbehandeling sprake was.

Kuijpers MA, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA; OLDY (Old people Drugs & dYsregulations) Study Group. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(1):130-3.