



REVISIÓN

Tratamiento de la hiperfosfatemia asociada a la enfermedad renal crónica con carbonato de lantano. Nuevas evidencias

María Luisa González Casaús^{a,*}, Emilio González Parra^b, Víctor Manuel Navas Serrano^c, Carolina Gracia Iguel^b, Pilar de Ribera Pieras^a y Jesús Egido de Los Ríos^b

^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

^b Servicio de Nefrología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^c Departamento Médico Shire Pharmaceuticals Ibérica, Madrid, España

Recibido el 1 de diciembre de 2010; aceptado el 3 de abril de 2011

Disponible en Internet el 14 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Hiperfosfatemia;
Enfermedad renal crónica;
Carbonato de lantano

Resumen La hiperfosfatemia asociada a la enfermedad renal crónica (ERC) está implicada en el desarrollo de calcificaciones vasculares y puede considerarse como un factor de riesgo de eventos cardiovasculares adicional a los factores clásicos. Recientemente se ha comercializado un nuevo captor o quelante de fósforo, el carbonato de lantano, siendo un fármaco que rápidamente se ha incorporado al arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la hiperfosfatemia junto con las sales de calcio y el sevelamer. Se han revisado los nuevos datos publicados sobre este fármaco así como los resultados de los principales ensayos. Se trata de un principio activo con perfil de seguridad adecuado, que presenta una alta eficacia a la hora de captar el fósforo procedente de la dieta. Los resultados publicados de los ensayos de eficacia comparada frente a sevelamer muestran una mayor eficacia del carbonato de lantano en la reducción de la fosfatemia. Ambos fármacos podrían ralentizar la progresión de calcificaciones vasculares en enfermos con ERC, diferenciándose de los captosres cálcicos. Este hecho, al igual que su posible repercusión positiva sobre la supervivencia en enfermos mayores de 65 años, precisaría ser confirmado con nuevos ensayos comparativos a largo plazo.

© 2011 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hyperphosphatemia;
Chronic kidney disease;
Lanthanum carbonate

Lanthanum carbonate treatment for hyperphosphatemia associated with chronic kidney disease: new evidence

Abstract Hyperphosphatemia associated with chronic kidney disease (CKD) seems to be involved in the development of vascular calcifications and can be considered as a risk factor for cardiovascular events in addition to classical risk factors. A new phosphate-binding drug, lanthanum carbonate, has recently been marketed and has rapidly been added to the available therapeutic arsenal for hyperphosphatemia together with calcium salts and sevelamer.

We reviewed the new data published on this drug, as well as the results from the main clinical trials. Lanthanum carbonate shows an adequate safety profile and is highly active in

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mlgcasaus@gmail.com (M.L. González Casaús).

terms of binding dietary phosphorus. Results from comparative trials versus sevelamer show a higher efficacy in terms of reduction of serum phosphate in favor of lanthanum carbonate. Both drugs may slow the progression of vascular calcifications in patients with CKD compared with calcium-based binders. This finding, as well as the potential benefit of lanthanum carbonate in increasing life expectancy in CKD patients over 65 years old, needs to be confirmed in new, long-term comparative trials.

© 2011 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hiperfosfatemia y la elevación del producto fosfo-cálcico dentro de la enfermedad renal crónica (ERC) parecen estar asociados con un mayor riesgo de mortalidad en esta población¹. Los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios III-IV (filtrado glomerular < 60 ml/min) podrían tener también un incremento de mortalidad de cualquier origen cuando sus niveles de fósforo en sangre fueran superiores a 3,5 mg/dl², incluso con cifras dentro del límite de la normalidad (< 4,5 mg/dl). La elevación del fósforo sanguíneo se detecta en estadios más evolucionados de la enfermedad, describiéndose previamente otras alteraciones metabólicas dentro de lo que actualmente se define como alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica (AMOM-ERC), tales como elevación del *fibroblast growth factor-23* (FGF-23), elevación de la PTH, incremento de la excreción fraccionada de fósforo, sin incremento del fósforo total en orina de 24 horas y descenso de calcitriol.

El porqué del incremento de la mortalidad asociado a la hiperfosfatemia tiene que ver con un aumento de calcificaciones vasculares y valvulares, lo que sin duda conduce a un mayor número de eventos cardiovasculares³⁻⁷. También el incremento de FGF-23, que como principal hormona reguladora de la homeóstasis del fósforo se eleva para forzar la excreción urinaria de fosfato, se ha asociado a un incremento de mortalidad, independientemente de los niveles de fósforo⁸. En este sentido se ha visto como el exceso de FGF-23 se correlaciona con la aparición de hipertrofia ventricular izquierda tanto en pacientes con ERC⁹ como incluso en población sana añosa¹⁰.

El control de hiperfosfatemia se fundamenta en tres actuaciones terapéuticas: dieta hipofosfatémica, fármacos quelantes o captadores de fósforo, y diálisis. La dieta hipofosfatémica casi siempre lo es también hipoproteica, lo que hace que a largo plazo sea difícil su cumplimiento. En un estudio de seguimiento de 3 años con 30.075 pacientes con ERC¹¹ se concluye que el grupo de pacientes que siguen dieta con fósforo bajo y proteínas elevadas presenta una mejor supervivencia que cualquiera de los otros 3 grupos (proteínas y fósforo altos, proteínas y fósforo bajos o proteínas bajas y fósforo alto). Esto nos hace reflexionar sobre la necesidad de emplear captadores de fósforo, ya en estadios III-IV de ERC, para posibilitar así una ingesta adecuada de proteínas sin que se eleve la fosfatemia. Por otro lado, en los pacientes en diálisis, se ha demostrado que el incremento de la frecuencia de diálisis proporciona un mejor control de la fosfatemia¹², si bien el tratamiento diario de hemodiálisis continuo no puede ser asumible por las administraciones por motivos de recursos humanos y económicos.

Los fármacos quelantes de fósforo se agrupan en cálcicos (carbonato cálcico y acetato cálcico) y no cálcicos (sevelamer, lantano y aluminio). En los últimos años se ha incorporado el carbonato de lantano como un nuevo captador, que ha sido rápidamente integrado a la práctica clínica, y del cual continúan apareciendo evidencias científicas. En este artículo pretendemos realizar una revisión actualizada de la farmacocinética, farmacodinamia, eficacia y seguridad del carbonato de lantano, haciendo especial énfasis en los datos de eficacia comparada recientemente publicados.

Farmacocinética y farmacodinamia

El lantano es un catión trivalente con gran afinidad por el fósforo, y se comercializa como carbonato de lantano. Este se administra durante las principales comidas o inmediatamente después de las mismas en forma de comprimidos masticables de 500, 750 o 1.000 mg. Es fundamental que el paciente mastique muy bien el comprimido para conseguir el efecto quelante sobre el fósforo de la dieta. Adicionalmente el comprimido se puede triturar y mezclar el polvo resultante con la comida. En aquellos casos donde el comprimido no se mastica adecuadamente, los restos del comprimido se aprecian en una exploración radiológica rutinaria. La biodisponibilidad en humanos es extremadamente baja (0,00127%) y la pequeña cantidad de lantano absorbido viaja unido en un 99% a la transferrina¹³. La concentración plasmática media en enfermos renales se ha estimado en 0,5 ng/ml¹⁴. No atraviesa la barrera hematoencefálica, según los resultados obtenidos en modelos animales^{15,16}. Se ha detectado lantano en hueso, con una distribución homogénea en todo el tejido óseo, y la concentración media de lantano al año de tratamiento es de 1 µg/g de tejido fresco¹⁷. Basándose en datos obtenidos de biopsias de pacientes tratados hasta 5 años, se ha estimado que la concentración en hueso a 10 años se mantendría en un equilibrio estable hasta alcanzar los 6,6 µg/g de tejido fresco¹⁷. En cualquier caso, no se ha relacionado la presencia de lantano en el tejido óseo con ningún efecto deletéreo sobre dicho tejido.

El carbonato de lantano no se metaboliza y es eliminado a través del sistema hepático lisosomal, excretándose a la bilis.

En la cámara gástrica y principalmente en la luz intestinal se forma fosfato de lantano (como consecuencia de la unión del fósforo de la dieta y el desplazamiento del ion carbonato), sal no absorbible y cuyo producto de solubilidad es extremadamente bajo [$P_{sol} = 2 \times 10^{-6}$]. De esta manera, el fósforo captado se elimina como fosfato de lantano en las heces.

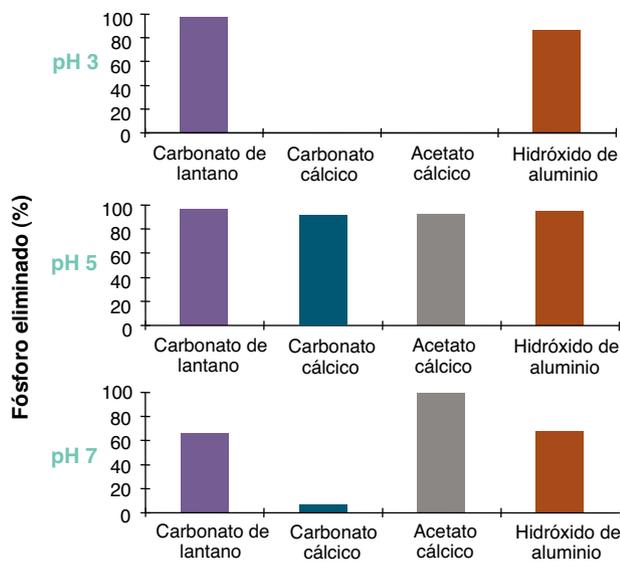


Figura 1 Afinidad de unión al fósforo de los diferentes captadores en función del pH. Tanto el carbonato de lantano como el hidróxido de aluminio actúan en un rango de pH de entre 3 y 7. Modificado de Autissier et al¹⁸.

Los resultados publicados de estudios *in vitro* indican que el lantano capta fósforo en un amplio rango de pH, entre 3 y 7 (alta afinidad quelante independientemente del pH dentro de este rango). Esta característica es compartida con el hidróxido de aluminio¹⁸. Los otros quelantes comercializados son eficaces en un rango de pH más estrecho, entre 5 y 7 (figs. 1 y 2). Se ha calculado que la afinidad del lantano por el fósforo (constante de Langmuir, K_1) es 200 veces mayor que el sevelamer a pH 3-4, y 4 veces mayor a pH 5-7.

La bajísima solubilidad del fosfato de lantano, en gran medida causada por el tipo de enlace (el enlace iónico del lantano tiene una intensa preferencia por los átomos donantes de oxígeno de los que los ligandos más frecuentes son los grupos carboxilo y fosfato), contrasta con la solubilidad del fosfato de sevelamer (sal resultante al unirse el fósforo de la dieta desplazando al ion cloruro). En presencia de ácidos

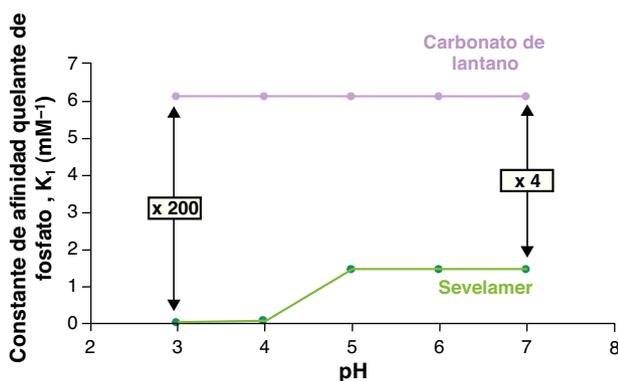


Figura 2 Afinidad del carbonato de lantano y del sevelamer por el fósforo expresada por la constante de Langmuir, K_1 . La afinidad del carbonato de lantano es 4 veces mayor que sevelamer en el rango de pH entre 5 y 7. Modificado de Autissier et al¹⁸.

biliares la unión fósforo-lantano se mantiene estable, a diferencia de la unión fosfato-sevelamer, donde tras 5 horas de incubación con ácidos biliares hasta el 56% del fósforo atrapado es desplazado por ácidos biliares¹⁹. La diferencia reside en el tipo de enlace químico, ya que el sevelamer es una resina de intercambio iónico que se une al fósforo con un enlace débil (enlace de intercambio iónico).

El carbonato de lantano no interfiere con la absorción de vitaminas liposolubles. Este hecho tampoco se ha comunicado con la administración de hidróxido de aluminio ni con sales de calcio. Sin embargo, la administración simultánea de carbonato de sevelamer y calcitriol supone una reducción del 57% de la biodisponibilidad de dicha vitamina D activa²⁰.

En 121 enfermos en prediálisis (estadios 3 y 4) el carbonato de lantano disminuyó tanto el fósforo sérico (0,55 mg/dl) como la excreción urinaria de fósforo (247 mg/dl), con dosis de 750 -1.000 mg por comida²¹. Adicionalmente se comprobó un descenso de la PTH intacta comparado con el grupo placebo control al final de las 8 semanas que duró el tratamiento ($p=0,02$).

El carbonato de lantano administrado a pacientes en diálisis logra disminuir tanto la fosfatemia (en torno a un 30% respecto a los valores basales) como el producto calcio-fósforo²². En cuanto a otros efectos farmacodinámicos adicionales es de destacar la reducción de la calcificación vascular observada en ensayos con modelos animales tratados con lantano frente a sus respectivos controles²³⁻²⁵. Este hecho, que también se ha descrito con sevelamer, puede explicarse al tratarse de captadores de fósforo sin calcio, traducándose en un posible beneficio protector sobre la formación y progresión de las calcificaciones vasculares.

También se ha documentado en ensayos clínicos de 2 años de duración la mejora de algunos parámetros de actividad ósea, en comparación con los efectos observados sobre dichos parámetros por otros captadores, de los cuales la mayoría eran sales de calcio²⁶. Los resultados de las biopsias óseas indicaron un mayor recambio óseo al año de tratamiento con lantano en comparación con los pacientes tratados con otros captadores. A los 2 años las biopsias óseas de los pacientes tratados con lantano denotaban un mayor volumen óseo en comparación con el otro grupo.

Recientemente se ha publicado un análisis de supervivencia²⁷ de una población de 1.354 enfermos, tratados durante 2 años con carbonato de lantano u otros captadores, incluido clorhidrato de sevelamer. En análisis *post hoc* de la subpoblación mayor de 65 años ($n=336$), el 27% (44 de 163) de los tratados con lantano había fallecido frente al 39,3% (68 de 173) de los tratados con terapia estándar ($p=0,04$). Estos resultados de mejor supervivencia con un captador no cálcico también han sido comunicados para los pacientes mayores de 65 años tratados con sevelamer frente a los pacientes tratados con quelantes cálcicos^{28,29}.

En la tabla 1 se recogen los principales efectos farmacodinámicos de los captadores de fósforo aprobados para el tratamiento de la hiperfosfatemia asociada a la ERC.

Eficacia y seguridad

Pacientes en prediálisis

El carbonato de lantano puede administrarse en pacientes con ERC en estadios 3 y 4 que presenten cifras de

Tabla 1 Efectos farmacodinámicos de los principales quelantes o captore de fósforo

	Carbonato de lantano	Carbonato/ acetato cálcico	Clorhidrato/ carbonato de sevelamer
Reducción de la fosfatemia	+++	++	+
Reducción del producto calcio-fósforo	+++	+	++
Reducción del colesterol	No	No	Sí ^a
Interferencia con la absorción de vitaminas liposolubles	No	No ^b	Sí
Atenuación de la progresión de calcificaciones vasculares	++	?	++
Efectos positivos sobre la arquitectura ósea	++	No	?
Reducción de la mortalidad en pacientes dializados > 65 años	+	No	+

^a Menor efecto con el carbonato de sevelamer.

^b No existen datos publicados, si bien su mecanismo de acción no estaría involucrado en la interferencia de la absorción de vitaminas liposolubles.

fósforo elevadas a pesar de la dieta. Como se ha mencionado anteriormente²¹, el carbonato de lantano en esta población de pacientes a dosis de 2.250-3.000 mg/ día logra disminuir la fosfatemia a las 8 semanas (5,28 vs 4,73 mg/dl) y la excreción urinaria de fósforo de 24 horas (836,35 vs 588,65 mg a las 8 semanas). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas con respecto al grupo placebo (fig. 3). También con respecto a este grupo se computa un descenso en las cifras de PTH intacta en el grupo de tratamiento activo, lo que indica que al descender la absorción intestinal de fósforo, la «sobrecarga» de fósforo a la que va a estar expuesto el individuo es menor y la necesidad de una hormona fosfatúrica como lo es la PTH van a ser menores. En este trabajo no se aportan datos sobre la otra hormona fosfatúrica implicada en la homeostasis de fósforo, el FGF23, pero cabría esperar un descenso del mismo por el mismo argumento expuesto.

En cuanto a la seguridad del fármaco en estos pacientes, en este ensayo se comunicó algún evento adverso relacionado con el tratamiento en un 19,3% de los enfermos tratados con carbonato de lantano frente al 16,7% de los tratados con placebo. Ningún acontecimiento adverso serio se relacionó con el tratamiento. Los más frecuentes fueron de índole gastrointestinal, tales como náuseas (9% con lantano y 9,8% con placebo), y vómitos (6,4% vs 2,4%).

Pacientes en diálisis

Se realizaron varios ensayos clínicos de fase II y fase III, que mostraban la eficacia y seguridad del captor. Los dos ensayos de fase III de mayor entidad necesarios para el registro fueron el 301 y el 307 al ser los de mayor tiempo de seguimiento y mayor número de pacientes incluidos. El ensayo 301 recoge los resultados de 800 pacientes aleatorizados 2:1 a recibir carbonato de lantano o carbonato cálcico³⁰. Se trata de un ensayo de no inferioridad con el objetivo de comprobar qué porcentaje de pacientes en ambos grupos de tratamiento presentaba a los 6 meses una fosfatemia ≤ 5,58 mg/dl. A las 25 semanas de tratamiento el 65,8% de los pacientes que habían recibido lantano y el 63,9% que recibieron carbonato cálcico alcanzaron el objetivo. La dosis más empleada de lantano fue 1.500 mg/día, mientras que más del 70% de los pacientes tratados con calcio recibió 3.000 mg día o dosis mayores (hasta 9.000 mg). Los eventos adversos registrados presentaron una frecuencia similar en ambos grupos de tratamiento, a excepción de los episodios de hipercalcemia que fueron del 0,4% en el grupo de pacientes tratados con lantano frente al 20,2% de los tratados con calcio (p < 0,001). De los efectos secundarios más frecuentes cabe destacar por una frecuencia mayor del 5% los vómitos (18,4%), náuseas (15,9%), diarrea (12,6%), hipotensión (7,5%), calambres musculares (7,1%), rinitis (6,9%), estreñimiento (6%) y cefalea (5,1%). En este primer ensayo llama la atención la baja dosis empleada de lantano y la elevada dosis de carbonato de calcio, ya que un 70% de los enfermos fue tratado con una dosis diaria de calcio superior a la máxima recomendada por las guías internacionales, esto es, 1,5 g³¹. Tras los 6 meses, se ofreció a los pacientes continuar en una fase de extensión de 2,5 años, donde fueron tratados exclusivamente con carbonato de lantano. El 69% de los enfermos presentó una fosfatemia ≤ 5,58 mg/dl al final del ensayo³².

El segundo de estos ensayos de fase III¹⁴ recoge datos de 1.359 pacientes, tratados con carbonato de lantano (n = 682) o bien con otros captore (n = 677), incluyendo compuestos cálcicos, sevelamer, magnesio y aluminio. Los pacientes fueron estudiados durante 2 años. En el grupo de captore clásicos, los pacientes podían estar tratados con varios fármacos y las dosis oportunas. Tras los 2 años, no hubo diferencias significativas entre la proporción de pacientes con fósforo controlado según protocolo (≤ 5,9 mg/dl) en ambos brazos de tratamiento (46% para tratamiento con lantano

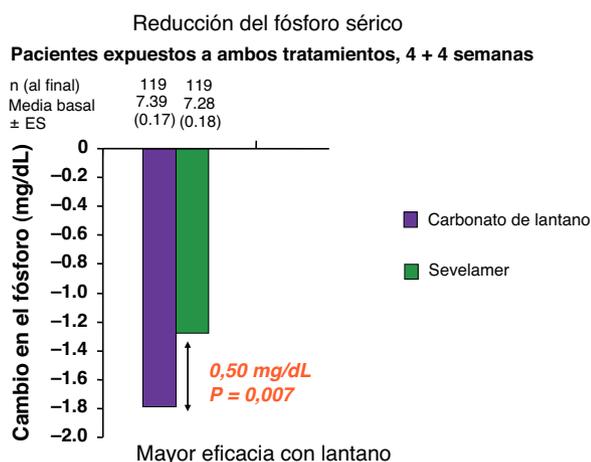


Figura 3 Descensos de la fosfatemia durante los periodos de tratamiento con carbonato de lantano y carbonato de sevelamer. Modificado de Sprague SM et al³⁴.

y 49% para quelantes clásicos). En el grupo de pacientes tratados con lantano la PTH se mantuvo a lo largo de los 2 años en el rango de 150-300 pg/ml, tal y como recomiendan las guías K/DOQI³³.

Recientemente también se han comunicado los resultados de un ensayo de fase IIIb comparativo directo entre carbonato de lantano y clorhidrato de sevelamer realizado en pacientes en diálisis³⁴. Este ensayo presentó un diseño de brazos entrecruzados de tratamiento, de tal manera que un grupo de pacientes inicialmente estuvo tratado con lantano durante 4 semanas, seguido de un periodo de lavado de 2 semanas y posteriormente otras 4 semanas de tratamiento de sevelamer. El otro grupo comenzó tratamiento con sevelamer 4 semanas, continuando con un periodo de lavado de 2 semanas para finalizar con 4 semanas de tratamiento con lantano. El objetivo principal fue comparar la reducción de la fosfatemia que se consiguió durante cada periodo de tratamiento con cada fármaco. Las dosis empleadas fueron en la primera semana de cada periodo 2.250 mg/día de lantano y 4.800 mg/día de sevelamer. En las semanas 2, 3 y 4 de cada periodo se compararon dosis mayores para cada fármaco: 3.000 mg/día de lantano frente a 6.400 mg/día de sevelamer. En total 119 enfermos realizaron correctamente el tratamiento con ambos fármacos y acudieron a todas las visitas y extracciones de analíticas. Al final del periodo del tratamiento con lantano la fosfatemia se redujo en 1,8 mg/dl, mientras que al finalizar el periodo de tratamiento con sevelamer esta descendió 1,3 mg/dl. La diferencia de 0,5 mg/dl al final de los periodos de tratamiento fue estadísticamente significativa ($p=0,007$), favorable al lantano (fig. 3). Los eventos adversos notificados fueron sobre todo del área gastrointestinal, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos de tratamiento.

Otros estudios

Merece la pena destacar la comunicación de los resultados de un ensayo comparativo de balance metabólico de fósforo, llevado a cabo en voluntarios sanos³⁵. Se trata de un ensayo fase I aleatorizado, abierto, de brazos cruzados, donde los sujetos eran asignados a 4 secuencias de tratamiento: 1.000 mg de carbonato de lantano y dieta, 2.400 mg de carbonato de sevelamer y dieta, solamente dieta o ayuno. La secuencia de ayuno fue asignada en todos los casos en último lugar. Un total de 18 sujetos efectuaron correctamente todas las secuencias. Se estudió la absorción de fósforo y la captación del mismo en la luz intestinal por los fármacos captadores. Los sujetos ingresaron en la unidad de ensayos de fase I en 4 ocasiones, administrándoles una cena líquida el día 1 del ingreso. Cuatro horas antes de la comida pautada se les realizó un lavado gastrointestinal con sonda nasogástrica con 3 litros de manitol. Diez horas después de la comida (y la dosis única de fármaco si les correspondía) se procedió a un nuevo lavado con manitol. El fósforo absorbido solo con dieta, dieta + carbonato de sevelamer y dieta + carbonato de lantano fue respectivamente 281,7 mg, 221,8 mg y 156 mg. La absorción fue significativamente menor con la dieta asociada a quelantes que cuando solo se administró la dieta. La menor absorción registrada al administrar lantano que cuando se pautó sevelamer (65,8 mg) fue estadísticamente

Análisis del fósforo captado /quelado
Comparación de la captación del fósforo entre carbonato de lantano y carbonato de sevelamer

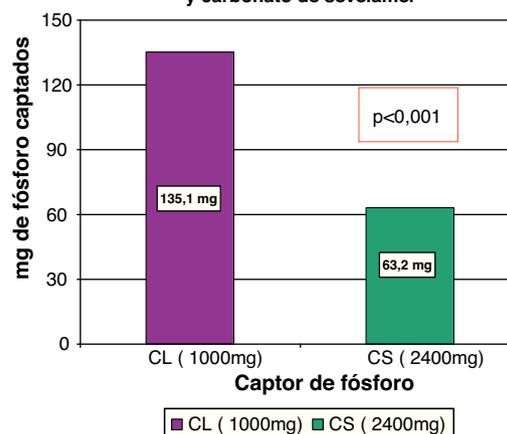


Figura 4 Diferencias de la captación de fósforo con la administración de 1 g de carbonato de lantano o 2,4 g de carbonato de sevelamer. Modificado de Poole et al³⁵.

significativa $p < 0,001$. Complementariamente también se estudió el fósforo captado por ambos fármacos, aplicando la siguiente fórmula: $P \text{ captado} = P \text{ en el lavado gastrointestinal (comida + quelante)} - P \text{ en el lavado gastrointestinal tras solo comida}$. Se encontró que 1.000 mg de carbonato de lantano atraparon 135,1 mg de fósforo y 2.400 mg de carbonato de lantano 63,2 mg, siendo la diferencia (71,9 mg) estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (fig. 4). No hubo diferencias significativas en términos de frecuencia de eventos adversos, entre ambos tratamientos, ninguno fue considerado grave y todos habían sido descritos previamente.

Conclusiones

La hiperfosfatemia asociada a la ERC está implicada en la progresión de calcificaciones vasculares. La hiperfosfatemia es un potente estímulo para la liberación de 2 hormonas fosfáticas, tales como el FGF-23 y la PTH. El exceso de FGF23 se correlaciona con un incremento de la incidencia de hipertrofia ventricular y mortalidad.

Tanto el carbonato de lantano como el sevelamer son captadores de fósforo no cálcicos que podrían ralentizar la progresión de las calcificaciones vasculares en pacientes con ERC. La utilización de estos dos fármacos frente a captadores cálcicos en poblaciones mayores de 65 años podría aportar una ventaja en términos de supervivencia, si bien se precisan ensayos aleatorizados a más largo plazo para confirmar este hecho.

El carbonato de lantano es un fármaco captador de fósforo selectivo y eficaz en el control de la fosfatemia tanto en pacientes en prediálisis como en diálisis. Su eficacia a la hora de atrapar el fósforo de la dieta es mayor que la de sevelamer. A diferencia de este último quelante el lantano no interfiere con la absorción intestinal de vitamina D.

Su perfil de seguridad, con datos publicados a 6 años de seguimiento, es muy semejante al de sevelamer y al de los captadores cálcicos, si bien con la ventaja de provocar menores episodios de hipercalcemia con respecto a estos últimos.

Bibliografía

- Block GA, Hubert-Shearon TE, Levin TE, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic haemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:607–17.
- Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Selinger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:520–8.
- Kimura K, Saika Y, Otani H, Fujii R, Mune M, Yukawa S. Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 1999;71:S238–41.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342:1478–83.
- Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001;60:324–32.
- Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:1267–76.
- Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000;87:E10–7.
- Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359:584–92.
- Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Labiberte K, Smith K, Collierone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009;119:2545–52.
- Mirza MA, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson TE. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis.* 2009;207:546–51.
- Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, Van Wyck D, Mehrotra R, Kovesdy CP, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1511–8.
- Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, Rius A, Dicenta F, Cruz MC, et al. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2003;64:305–13.
- Pennick M, Dennis K, Damment SJ. Absolute bioavailability and disposition of lanthanum in healthy human subjects administered lanthanum carbonate. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:738–46.
- Finn WF. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2006;65:191–202.
- Damment SJ, Pennick M. Clinical pharmacokinetics of the phosphate binder lanthanum carbonate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:553–63.
- Damment SJ, Cox AG, Secker R. Dietary administration in rodent studies distorts the tissue deposition profile of lanthanum carbonate; brain deposition is a contamination artefact? *Toxicol Lett.* 2009;188:223–9.
- Bronner F, Slepchenko BM, Pennick M, Damment SJP. 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;47:543–52.
- Sprague SM. A comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binders: calcium, sevelamer, and lanthanum carbonate. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:3167–75.
- Autissier V, Damment SJ, Henderson RA. Relative in vitro efficacy of the phosphate binders lanthanum carbonate and sevelamer hydrochloride. *J Pharm Sci.* 2007;96:2818–27.
- Pierce D, Hossack S, Poole L, Robinson A, Van Heusen H, Martin P, et al. The effect of sevelamer carbonate and lanthanum carbonate on the pharmacokinetics of oral calcitriol. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1615–21. Epub 2010 Oct 4.
- Sprague SM, Abboud H, Qiu P, Dauphin M, Zhang P, Finn W. Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with CKD stages 3 and 4: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:175–85.
- Curran MP, Robinson DM. Lanthanum carbonate. A review of its use in lowering serum phosphate in patients with end-stage renal disease. *Drugs.* 2009;69:2329–49.
- Neven E, Dams G, Postnov A, Chen B, De Clerck N, De Broe ME, et al. Adequate phosphate binding with lanthanum carbonate attenuates arterial calcification in chronic renal failures rats. *NDT.* 2009;24:1790–9.
- Zhou YB, Jin SJ, Cai Y, Teng X, Chen L, Tang CS, et al. Lanthanum acetate inhibits vascular calcification induced by vitamin D3 plus nicotine in rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009;234:908–17.
- Rodríguez M, Guerrero F, López I, Aguilera-Tejero E, Mendoza F. Lanthanum carbonate and sevelamer hydrochloride prevent vascular calcification in uremic rats. *NDT.* 2008;19:164.
- Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C, Wang GH, Mawad H, Confer S, et al. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol.* 2008;70:284–95.
- Wilson R, Zhang P, Smyth M, Pratt R. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *CMRO.* 2009;25:3021–8.
- Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fisher D, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney International.* 2007;72:1130–7.
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate choice in incident hemodialysis patients. *Kidney International.* 2007;71:438–41.
- Hutchinson AJ, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R, et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract.* 2006;100:c8–19.
- KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Introduction and definition of CKD-MBD and the development of the guidelines statement. *Kidney International.* 2009;76:S3–8.
- Hutchinson AJ, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R, et al. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. *Nephron Clin Pract.* 2006;102:c61–71.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:4:s1–201.
- Sprague SM, Ross EA, Nath SD, Zhang P, Pratt RD, Krause R. Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. *Clinical Nephrology.* 2009;72:252–8.
- Poole L, Martín P, Robinson A, Pratt R. A balance study comparing the absorption of dietary phosphorus with lanthanum carbonate or sevelamer carbonate in healthy adult volunteers. *NDT.* 2010;3(s3):388.