

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
9 december 2009

Uw kenmerk
Farmactec/FZ-2976279

Datum
7 mei 2010

Ons kenmerk
ZA/2010058562

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH rapport 10/10: calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (Osvaren®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 9 december 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (Osvaren®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 10/10 dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (Osvaren®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is een combinatiepreparaat bestaande uit twee fosfaatbinders. Het is geregistreerd voor de behandeling van hyperfosfatemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan. Het produkt bevat per tablet 435 mg calciumacetaat en 235 mg magnesiumcarbonaat. Bij de behandeling van hyperfosfatemie heeft calciumacetaat/magnesiumcarbonaat een therapeutische waarde die vergelijkbaar is met die van calciumacetaat, calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat.

Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is als onderling vervangbaar beoordeeld met calciumacetaat (Phosex®, Phoslo®) dat reeds is opgenomen op bijlage 1A in cluster OA12AACO. Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat kan worden geplaatst in dit cluster met een standaarddosering van 4,6 tablet.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/10

**calciumacetaat/magnesiumcarbonaat
(OsvaRen®)**

**Vastgesteld in de CFH-vergadering van 26
april 2010**

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2010006944

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Nieuwe combinatie
2	2.a. calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (OsvaRen®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosering
4	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
4	3. Conclusie

Bijlage(n)

Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 9 december 2009

Farmacotherapeutisch rapport Osvaren®

1. Inleiding

In de brief van 9 december 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen (CVZ) een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het middel calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (Osvaren®)

2. Nieuwe combinatie

2.a. calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (OsvaRen®)

Samenstelling

435 mg calciumacetaat (overeenkomend met 110 mg Ca) en
235 mg magnesiumcarbonaat (overeenkomend met 60 mg Mg)
per tablet

Geregistreeerde indicatie

Hyperfosfatemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor om calciumacetaat/ calciumcarbonaat te plaatsen op bijlage 1B.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. In het GVS is er geen combinatiepreparaat van een calciumhoudend fosfaatbindend middel met de stof magnesiumcarbonaat opgenomen.

Voor vergelijking van de onderlinge vervangbaarheid komen de overige calciumhoudende fosfaatbinders in aanmerking:

- calciumcarbonaat (Calci-Chew®),
- calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat (Calcium-Sandoz® bruistabletten),
- calciumacetaat (Phos-Ex®, Phoslo®),

De calciumhoudende fosfaatbinders calciumcarbonaat en de het combinatiepreparaat calciumcarbonaat/-lactogluconaat zijn samen opgenomen in cluster 0A1 2AABO met als hoofdindicatie calciumdeficiëntie.

Calciumacetaat staat in cluster 0A1 2AACO en is geregistreerd voor hyperfosfatemie.

Magnesiumcarbonaat is niet in het GVS opgenomen. Er kan daarom geen limiet voor de vaste combinatie van calciumacetaat en magnesiumcarbonaat worden afgeleid uit de limiet van afzonderlijke bestanddelen.

De vaste combinatie van calciumacetaat en magnesiumcarbonaat dient in eerste instantie te worden vergeleken met in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Een vergelijking met calciumacetaat ligt hierbij voor de hand. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is bijgevoegd.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Calciumacetaat is geregistreerd bij hyperfosfatemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (Phosex®). Bij Phoslo staat toegevoegd dat het hierbij om patiënten gaat die dialyse

ondergaan (Phoslo®).

Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is geregistreerd voor gebruik bij hyperfosfatemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan.

Voor alle calcium- en magnesiumhoudende fosfaatbinders geldt dat er geen prospectieve, gecontroleerde studies zijn die het gebruik bij predialyse patiënten evalueren. De richtlijnen bevelen het gebruik echter wel aan indien het fosfaatgehalte ondanks restrictie van fosfaatinname via voedsel te hoog is (KDOQI, Richtlijn Chronische nierschade 2009).

Conclusie: Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat heeft een gelijksoortig indicatiegebied als calciumacetaat.

Gelijke toedieningsweg

Alle fosfaatbinders worden oraal toegediend.

Conclusie: de toedieningsweg van de fosfaatbinders is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Zowel calciumacetaat als de combinatie calciumacetaat/magnesiumcarbonaat zijn bestemd voor gebruik bij volwassenen.

Conclusie: geen verschil in leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

In een direct vergelijkend onderzoek bleek de werkzaamheid van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat vergelijkbaar met calciumcarbonaat. Er zijn aanwijzingen dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat mogelijk effectiever is dan calciumcarbonaat in het reduceren van de fosfaatspiegel zonder verhoging van de calciumspiegel. De onderzoeksgegevens zijn echter zeer beperkt en lange termijneffecten op vasculaire calcificaties of botziekten zijn onbekend.

Calciumhoudende fosfaatbinders geven klinisch relevante risico's van hypercalciëmie, een te lage PTH-spiegel met vorming van adynamisch botweefsel, en een progressie van het cardiovasculaire calcificatieproces. Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat heeft door de lagere calciumdosering mogelijk minder risico's, maar deze effecten zijn nog niet klinisch gemeten.

Op basis van 1B teksten lijkt het bijwerkingenprofiel van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat overeen te komen met de overige calciumhoudende fosfaatbinders.

Conclusie: Voor zover bekend is er geen klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen calciumacetaat/magnesiumcarbonaat en de overige calciumhoudende fosfaatbinders zoals calciumacetaat.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van het bovenstaande kan worden geconcludeerd dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat en calciumacetaat als onderling vervangbaar kunnen worden beschouwd.

2.a.5. Standaarddosering

Voor de combinatie met calciumacetaat is geen DDD

vastgesteld. De DDD van calciumacetaat is vastgesteld op 2000 mg. Een tablet calciumacetaat/magnesiumcarbonaat bevat 435 mg calciumacetaat. Dit betekent dat als standaarddosering voor calciumacetaat/magnesiumcarbonaat 4,6 tablet kan worden aangehouden.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Calciumacetaat/Magnesiumcarbonaat kan worden geclusterd op bijlage 1A met calciumacetaat met een standaarddosering van 4,6 tablet.

3. Conclusie

Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is onderling vervangbaar met calciumacetaat. OsvaRen® kan samen calciumacetaat (Phos-Ex® en Phos-Lo) worden geplaatst op bijlage 1A in cluster 0A12AACO.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (OsvaRen®) bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan

Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat tabletten

Geregistreerde indicatie. Hyperfosfatemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan

Dosering. 435 mg calciumacetaat en 235 mg magnesiumcarbonaat per tablet, 3-10 tabletten per dag

Werkingsmechanisme. Calciumacetaat en magnesiumcarbonaat binden aan fosfaat waardoor minder fosfaat in het serum voorkomt.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In een directe vergelijking met 50 patiënten is het middel calciumacetaat/magnesiumcarbonaat effectiever dan calciumcarbonaat in het reduceren van de serum fosfaatspiegel. Daarnaast stijgt de calciumspiegel niet bij calciumacetaat/magnesiumcarbonaat toediening, maar er zijn geen gegevens beschikbaar die laten zien dat hypercalciëmie minder vaak optreedt dan bij calciumcarbonaat toediening. De onderzoeksgegevens met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat zijn zeer beperkt en in de praktijk wordt gekozen voor de niet-calciumhoudende fosfaatbinders indien het serumcalcium hoog is.

Ongunstige effecten. Op basis van het beschikbare onderzoek is het bijwerkingenpatroon van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat vergelijkbaar met andere calciumhoudende fosfaatbinders. De meest voorkomende bijwerkingen van deze middelen waren hypercalciëmie en irritatie van het maag/darmkanaal. Specifieke bijwerkingen voor calciumacetaat/magnesiumcarbonaat zijn hypermagnesiëmie en diarree. Onderzoeksgegevens over het effect van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat op cardiovasculaire calcificaties en botziekten ontbreken.

Ervaring. De ervaring met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is beperkt, met overige middelen (calciumacetaat, calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat) is de ervaring ruim.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat en calciumacetaat, calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat komen grotendeels overeen. Specifiek voor calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is het risico op hypermagnesiëmie en de contra-indicaties 3e graads AV-block en myastenia gravis.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is vergelijkbaar met dat van calciumacetaat, calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat.

Eindconclusie. Bij de behandeling van hyperfosfatemie bij chronisch nierfalen ondersteund door dialyse en een laag gehalte van serumcalcium heeft calciumacetaat/magnesiumcarbonaat veel overeenkomsten met de overige calciumhoudende fosfaatbinders. Er zijn aanwijzingen dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat mogelijk effectiever is dan calciumcarbonaat in het reduceren van de fosfaatspiegel zonder verhoging van de calciumspiegel. De onderzoeksgegevens zijn echter zeer beperkt en lange termijneffecten op vasculaire calcificaties of botziekten zijn onbekend. Bij de behandeling van hyperfosfatemie heeft calciumacetaat/magnesiumcarbonaat

een gelijke therapeutische waarde als calciumacetaat, calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/
calciumlactogluconaat

1. Aandoening

Ontstaanswijze/ Symptomen.

De plasmaconcentraties van calcium en fosfaat worden zeer nauwkeurig geregeld onder invloed van calcitriol (de werkzame vorm van vitamine D), parathyroïdhormoon (PTH) en calcitonine. Bij een laag calciumgehalte stijgt de afgifte van PTH door de bijnieren. PTH stimuleert de nieren om minder calcium en meer fosfaat te klaren (waardoor calcium ↑ en fosfaat ↓). Tevens zorgt PTH ervoor dat de nieren meer vitamine D omzetten tot calcitriol, dat in de darmen een positief effect op de calcium- en fosfaatopname uit de voeding heeft. Calcitriol en een hoog calciumgehalte hebben een remmende werking op de aanmaak van PTH.¹

Bij (chronische) nierinsufficiëntie nemen de nierfuncties af, zoals de uitscheiding van fosfaat en ook de activatie van vitamine D. Hierdoor blijft de serumconcentratie van fosfaat en van PTH toenemen wat leidt tot hyperfosfatemie en hyperparathyreoïdie. Hyperfosfatemie (> 1,78 mmol/l) is een risicofactor voor cardiovasculaire mortaliteit. Mogelijk komt dit door calciumfosfaatafzettingen aan vaatwanden en hartkleppen. Fosfaat vormt met calcium de verbinding calciumfosfaat die in weefsels neerslaat. Dit kan tevens leiden tot hypocalcemie met uiteindelijk botafwijkingen (renale osteodystrofie). Zo kan een tekort aan calcitriol ervoor zorgen dat onvoldoende calcium in botten wordt afgezet, terwijl een hoge PTH ervoor zorgt dat calcium vrij komt uit de botten.²

Prevalentie/incidentie. In Nederland zijn ruim 5.800 mensen afhankelijk van dialyse.³

Ernst. Jaarlijks overlijdt ongeveer 20% van het totale aantal dialyse patiënten.³

Behandeling. Bij hyperfosfatemie door chronische nierinsufficiëntie bestaat de behandeling in de eerste plaats uit een dieet met weinig fosfaat en fosfaatbindende middelen. Wanneer deze behandelingen niet afdoende werken wordt dialyse (hemodialyse of peritoneaaldialyse) ingezet.

Fosfaatbindende middelen die in eerste instantie worden voorgeschreven zijn de calciumhoudende fosfaatbinders zoals *calciumcarbonaat*, de combinatie *calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat* en *calciumacetaat*. Bij een hoge serumcalciumconcentratie, lage serum PTH concentratie, of cardiovasculaire calcificaties dienen niet-calciumhoudende fosfaatbinders als *sevelamer* en *lanthaancarbonaat* te worden voorgeschreven. Wanneer de fosfaat serumconcentratie niveaus bereikt van >2.26 mmol/L kunnen kortstondig (4 weken) fosfaatbinders op aluminium basis (*aluminiumhydroxide*) worden ingezet en wordt aangeraden de frequentie van dialyse te verhogen.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Richtlijnen geven aan om calciumhoudende fosfaatbinders alleen toe te passen bij patiënten met lage serumcalciumconcentraties. Aangezien calciumacetaat/magnesiumcarbonaat calcium bevat, zijn calciumhoudende fosfaatbinders als *calciumacetaat* en *calciumcarbonaat* voor de vergelijkende behandeling gekozen. De niet-calciumhoudende middelen *sevelamer* en *lanthaancarbonaat* zijn niet in de beschouwing van de therapeutische waarde meegenomen aangezien deze middelen bij hogere serumcalciumconcentraties worden ingezet. Ook het middel *aluminiumhydroxide* wordt niet als vergelijkende behandeling beschouwd.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 25-01-2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: Humans, Clinical Trial, Letter, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English, Dutch. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1 en 2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Wegens gebrek aan meer directe RCTs met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat, is de direct vergelijkende studie van Tzanakis (2008) meegenomen. Deze studie vergelijkt calciumcarbonaat met magnesiumcarbonaat op bovengenoemde uitkomstmaten (tabel 4b), maar ook op de uitkomst Ca x P produkt (vermenigvuldiging van de serumconcentraties van calcium en fosfaat). Het aan het dossier toegevoegde Duitse beoordelingsrapport maakt melding van 2 klinische studies met een product dat lijkt op OsvaRen, namelijk calciumcarbonaat/ magnesiumcarbonaat. In tabel 1b staat aangegeven waarom deze studies niet worden meegenomen in de beoordeling.

Tabel 1a. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	Patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomst-maten
		aan-tal	kenmerken			
Deuber 2004 ⁴	retrospectief en prospectief, gerandomiseerd	50	terminaal nierfalen, met 2 tot 5 jaar hemodialyse behandeling. Vooraf kregen de patiënten calcium-carbonaat voor 15,5 ± 2,6 maanden	Naast hemodialyse en overige medicaties werden calciumcarbonaat of calciumacetaat/magnesium-carbonaat toegediend	36 maanden	serum fosfaat, calcium, magnesium en PTH concentraties
Tzanakis 2008 ⁵	gerandomiseerd	46	minstens 6 maanden hemodialyse, wasuitperiode van 4 weken voor aanvang studie.	Naast hemodialyse en overige medicaties werden calciumcarbonaat of magnesium-carbonaat toegediend	6 maanden	fosfaat, calcium, magnesium, PTH en Ca*P produkt concentraties

Tabel 1b. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Delmez et al. 1996	Dit is een studie met kleine opzet (15 patiënten), waarin patiënten werden behandeld met calciumcarbonaat/magnesiumcarbonaat. De behandelduur van deze studie (=10 weken) is te kort om als representatief te beschouwen.
Zellweger et al. 1989	In deze studie wordt de behandeling van een andere stof dan calciumacetaat/magnesiumcarbonaat, nl. calciumcarbonaat/magnesiumcarbonaat vergeleken met de laatste keuze fosfaatbinder. Dit is niet de juiste vergelijking.
Burscheid et al. 2001	Dit is geen klinisch vergelijkend onderzoek en wordt daarom niet meegenomen in de therapeutische waardebeoordeling.

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
Richtlijn voor de behandeling van patiënten met Chronische Nierschade (CNS) ⁶	NfN 2009
KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease ²	NKF KDOQI Guidelines 2003

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (CaAc/MgCO₃) is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Uitkomstmaten. De primaire uitkomstmaat om werkzaamheid bij hyperfosfatemie te meten is het effect op de fosfaatspiegel in het serum. Daarnaast is het van belang dat het Ca x P produkt voldoende laag blijft, zodat geen calcificaties in de aderen plaatsvinden. Verder is een semi-hard eindpunt het meten van het gehalte van cardiovasculaire calcificaties. Harde eindpunten van effectiviteit zijn de progressie van renale botziekten en vermindering in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Dit laatste eindpunt is nog niet bepaald bij fosfaatbindende middelen.

Tabel 3. Streef- en grenswaarden

hyperfosfatemie als serum fosfaatspiegel	>1,78 mmol/L	>5,5 mg/dL
streefwaarde Ca x P produkt		<55 mg ² /dL ²
hypercalciëmie als serum calciumspiegel	>2,54 mmol/L	>10,5 mg/dL
hypermagnesiëmie als serum magnesiumspiegel	>1,02 mmol/L	>3,5 mg/dl
streefwaarden iPTH plasmaspiegels voor patiënten met stadium 5 chronische nierschade	16,5-33 pmol/L	150-300 pg/mL

uit de Richtlijn Chronische Nierschade 2009⁶, de NKF KDOQI guidelines², Navarro et al. 2007⁹,

3a Gunstige effecten

Deuber et al. 2004⁴

Na 12 maanden voorbehandeling met calciumcarbonaat (CaCO_3) werden patiënten gerandomiseerd en 36 maanden behandeld met of calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (CaAc/MgCO_3) of calciumcarbonaat (CaCO_3 =actieve controle). Het aantal tabletten per dag was $\pm 6,2$ voor CaCO_3 en $\pm 7,9$ voor CaAc/MgCO_3 (wat overeenkomt met ofwel 1240 mg Ca ofwel 869 mg Ca plus 474 mg Mg).

Kenmerken onderzoek: 50 dialyse patiënten met terminaal nierfalen (stadium 5), gem.leeftijd 62,2 jaar. Fosfaatconcentratie was op tijdstip -12 maanden 2,07 en bij randomisatie 2,15 mmol/l.

Primair eindpunt: reductie in serumfosfaatconcentratie (grens hyperfosfatemie $< 2,1$ mmol/l).

Secundaire eindpunten: de gem. calcium spiegel (normaalwaarden 2,20-2,65 mmol/l), de magnesiumconcentratie (normaalwaarden 0,65-1,06 mmol/l) en de iPTH niveaus (iPTH streefwaarden zijn 16,5-33 pmol/l voor stadium 5 chronische nierschade⁶).

Resultaten (tabel 4a): Na 36 maanden daalden de gem. fosfaatspiegel, gem calciumspiegel en gem. iPTH spiegel significant in de CaAc/MgCO_3 arm ten opzichte van de CaCO_3 therapie ($p < 0,05$). De iPTH spiegel bereikte bij de CaAc/MgCO_3 arm de streefwaarden. De Mg-concentratie nam toe bij de de CaAc/MgCO_3 therapie maar bleef binnen de normaalwaarden.

Tabel 4a. Effectiviteit van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat en calciumcarbonaat, bij volwassen patiënten met terminaal nierfalen, na 36 maanden behandeling (Deuber et al. 2004)

	calciumacetaat/ magnesiumcarbonaat aantal patiënten = 25 \pm standaarddeviatie (spreiding)		calciumcarbonaat aantal patiënten = 25 \pm standaarddeviatie (spreiding)		<i>p</i> -waarde voor verschil voor en na toediening van CaAc/MgCO_3 in vergelijking tot CaCO_3
	voor	na	voor	na	
primaire uitkomstmaat					
gem. serum fosfaatspiegel (in mmol/l)	2,18 \pm 0,27 (1,80-2,70)	1,80 \pm 0,09 (1,60-2,00)	2,11 \pm 0,37 (1,70-3,20)	1,96 \pm 0,18 (1,80-2,40)	< 0,05
secundaire uitkomstmaten					
gem. serum calciumspiegel (in mmol/l)	2,41 \pm 0,15 (2,14-2,68)	2,27 \pm 0,12 (2,04-2,51)	2,41 \pm 0,19 (2,15-2,90)	2,39 \pm 0,07 (2,17-2,49)	< 0,05
gem. serum magnesiumspiegel (in mmol/l)	0,85 \pm 0,11 (0,69-1,05)	0,96 \pm 0,06 (0,81-1,13)	0,87 \pm 0,12 (0,65-1,06)	0,86 \pm 0,05 (0,77-0,95)	< 0,05
gem. iPTH plasmaspiegel (in pmol/l)	31,01 \pm 23,70 (10,0-117,0)	26,03 \pm 10,64 (20,0-74,0)	30,02 \pm 15,55 (12,3-83,0)	37,01 \pm 8,33 (25,0-62,0)	< 0,05

De publicatie van Deuber 2004, gaf geen harde cijfers voor de uitkomsten en bevatte fouten in tabel 2 (aangezien de waarden voor fosfaat en iPTH niet overeen kwamen met de staafdiagrammen). Daarom is voor tabel 4a gebruik gemaakt van het studierapport.

Tzanakis et al. 2008⁵

In deze 6 maanden durende, gerandomiseerde studie werd magnesium carbonaat ($MgCO_3$) als fosfaatbinder ingezet en vergeleken met calciumcarbonaat ($CaCO_3$). Het aantal tabletten per dag was gem. 6,76 voor $CaCO_3$ en 6,21 voor $MgCO_3$ (wat overeenkomt met 1136 mg calcium en 441 mg magnesium).

Kenmerken onderzoek: 46 stabiele hemodialyse patiënten, gemiddelde leeftijd 64 jaar, vooraf al behandeld met $CaCO_3$. Fosfaatconcentratie was bij randomisatie $\pm 6,6$ mg/dl.

Primair eindpunt: reductie in serum fosfaatconcentratie tot streefwaarde $\leq 5,5$ mg/dl.

Secundaire eindpunten: verandering in gem Ca x P produkt, calciumconcentratie (hypercalciëmie is $Ca > 10,5$ mg/dl), magnesiumconcentratie (hypermagnesia is $Mg > 3,5$ mg/dl) en iPTH niveaus.

Resultaten (tabel 4a): Na 6 maanden daalden de fosfaatspiegel, het Ca x P produkt en de gem. iPTH spiegel in de $MgCO_3$ arm vergelijkbaar met de $CaCO_3$ arm. De gem. calciumspiegel daalde i.p.v. steeg en de gem. magnesiumspiegel steeg meer in de $MgCO_3$ arm t.o.v. de $CaCO_3$ arm.

Tabel 4b. Effectiviteit van magnesiumcarbonaat en calciumcarbonaat, bij volwassen hemodialyse patiënten, na 6 maanden behandeling (Tzanakis et al. 2008)

uitkomstmaten	magnesiumcarbonaat aantal patiënten = 25 \pm standaarddeviatie		calciumcarbonaat aantal patiënten = 21 \pm standaarddeviatie		p-waarde voor verschil tussen uitkomsten bij $MgCO_3$ vs $CaCO_3$
	voor	na	voor	na	
gem. serum fosfaatspiegel (in mmol/l)	2,14 \pm 0,28	1.69 \pm 0.23	2.12 \pm 0.28	1.70 \pm 0,24	ns
Ca x P produkt (mg/dl) ²	62,62 \pm 10,36	46,04 \pm 7,65	60,08 \pm 8,35	51,38 \pm 7,75	ns
gem. serum calciumspiegel (in mmol/l)	2.36 \pm 0,14	2.24 \pm 0,14	2.29 \pm 0,11	2.43 \pm 0,11	< 0,05
gem. serum magnesiumspiegel (in mmol/l)	1.19 \pm 0,14	1.30 \pm 0,22	1.18 \pm 0,15	1.20 \pm 0,21	ns
gem. iPTH plasmaspiegel (in pmol/l)	34,76 \pm 20,02	27,61 \pm 18,48	32,56 \pm 17,27	32,32 \pm 21,78	ns

Deze studie is gedaan met magnesiumcarbonaat, niet met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat.

Bij de dialyse werd in de $MgCO_3$ groep 0,30 mmol/L en in de $CaCO_3$ groep 0,48 mmol/L magnesium gegeven.

Extrapolatie. Slechts 1 RCT is uitgevoerd met het product $CaAc/MgCO_3$, nl. de Deuber studie.

Hierin is de dagelijkse calciuminname lager voor de $CaAc/MgCO_3$ dan voor de $CaCO_3$ patiënten. Dit leidt tot de grotere daling van de serumcalciumspiegel bij $CaAc/MgCO_3$ t.o.v. $CaCO_3$. Verder is het middel $CaAc/MgCO_3$ effectiever dan $CaCO_3$ in het reduceren van de serum fosfaatspiegel. Of de combinatie van grotere dalingen in zowel calcium als fosfaat spiegels leidt tot minder Ca x P precipitatie en daardoor mogelijk minder cardiovasculaire calcificaties is niet gemeten in deze studie. $CaAc/MgCO_3$ was in staat de iPTH spiegel te reduceren tot binnen de de streefwaarden. Ondanks de lichte stijging van de magnesiumspiegel, blijf deze binnen de normaalwaarden. Een groot minpunt van de Deuber studie is het ontbreken van harde getallen en standaarddeviaties voor de uitkomsten en verder de foutieve weergave van de beginwaarden in de publicatie.

Gezien de geringe informatie over de aan $CaAc$ gevoegde component $MgCO_3$ is de Tzanakis studie meegenomen. Hieruit blijkt dat $MgCO_3$ op zichzelf al in staat is om zowel de fosfaat- en iPTH concentraties als het Ca x P produkt net zo goed te reduceren als $CaCO_3$. Let wel dat de duur van deze studie vrij kort is; de effecten zijn mogelijk anders na behandeling van 1 à 2 jaar.

In de NKF KDOQI guideline "Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease" wordt aangegeven dat calciumcarbonaat tot meer hypercalciëmie leidt dan

andere fosfaatbinders zoals bijvoorbeeld calciumacetaat. Daarom is het de vraag of calciumcarbonaat de juiste controle is.

Conclusie. In een directe vergelijking met 50 patiënten is het middel calciumacetaat/magnesiumcarbonaat effectiever dan calciumcarbonaat in het reduceren van de serum fosfaatspiegel. Daarnaast stijgt de calciumspiegel niet bij calciumacetaat/magnesiumcarbonaat toediening, maar er zijn geen gegevens beschikbaar die laten zien dat hypercalciëmie minder vaak optreedt dan bij calciumcarbonaat toediening. De onderzoeksgegevens met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat zijn zeer beperkt en in de praktijk wordt gekozen voor de niet-calciumhoudende fosfaatbinders indien het serumcalcium hoog is.

3b Ongunstige effecten

Evidentie. De Deuber publicatie maakt geen opmerkingen over de veiligheid en mogelijke uitval in de studie. In de 1B tekst komen de volgende ongunstige effecten naar voren. Vaak (1-10%): diarree, irritatie van maag/darmkanaal, hypercalciëmie, asymptomatische hypermagnesiëmie. Zeer zelden (<0,001%): hyperkaliëmie, magnesium geïnduceerde stoornis van de botmineralisatie. Een artikel maakt melding van de volgende nadelen van magnesiumcarbonaat: de kans op hypermagnesiëmie en het daarom verplicht frequent monitoren van magnesium, verder dat het moeilijk is om de diarree die wordt veroorzaakt door magnesium te voorkomen of te behandelen.⁷

Calciumhoudende fosfaatbinders hebben als groot nadeel dat ze episoden van hypercalciëmie veroorzaken, waardoor meer cardiovasculaire calcificaties ontstaan. Daarnaast kan calcium de PTH verlagen. Een te laag gehalte aan PTH kan adynamisch botweefsel veroorzaken, wat een aandoening is waardoor sneller botfracturen ontstaan.⁸ Verdere bijwerkingen van overige calciumhoudende fosfaatbinders zijn misselijkheid, maagdarmklachten en obstipatie.

Extrapolatie.

Of het nieuwe middel in vergelijking tot de bestaande middelen minder cardiovasculaire calcificaties of adynamisch botweefsel veroorzaakt is niet gemeten. In bijgevoegde artikelen staat dat hypermagnesiëmie een negatieve invloed heeft op het PTH niveau en dat dit daarom een risicofactor is op adynamisch botweefsel.⁹ Wegens gebrek aan data is het niet mogelijk een uitspraak te doen over het effect van dit nieuwe middel op de vorming van adynamisch botweefsel. Wat betreft cardiovasculaire calcificaties zijn verschillende studies aan het dossier toegevoegd. Hierin staat dat magnesiumspiegels omgekeerd gerelateerd zijn aan de aanwezigheid van perifere vasculaire calcificaties. Verder dat magnesiumtoevoeging bij hemodialyse patiënten de wanddikte van slagaders verbetert.¹⁰ Hogere magnesiumnivaus zouden dus het optreden van cardiovasculaire calcificaties (atherosclerose) verminderen.

Conclusie. Op basis van het beschikbare onderzoek is het bijwerkingenpatroon van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat vergelijkbaar met andere calciumhoudende fosfaatbinders. De meest voorkomende bijwerkingen van deze middelen waren hypercalciëmie en irritatie van het maag/darmkanaal. Specifieke bijwerkingen voor calciumacetaat/magnesiumcarbonaat zijn hypermagnesiëmie en diarree. Onderzoeksgegevens over het effect van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat op cardiovasculaire calcificaties en botziekten ontbreken.

3c1 Ervaring

Tabel 5. Ervaring met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat en vergeleken behandelingen*

	<i>calciumacetaat/ magnesium- carbonaat (tabletten)</i>	<i>calciumcarbonaat (Calci-Chew, kauwtabletten)</i>	<i>calciumcarbonaat/ calciumlactogluconaat (Sandoz bruisttabletten)</i>	<i>calciumacetaat (Phos-Ex, tabletten)</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	wordt sinds 2007 in Duitsland vergoed en is sinds februari 2008 in NL op de markt.			
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>				
<i>ruim: > 10 jaar op de</i>		op de NL markt	op de NL markt sinds	op de NL markt

markt	sinds 1965	1996	sinds 1992
-------	------------	------	------------

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

De individuele componenten van Osvaren (calciumacetaat en magnesiumcarbonaat) zijn wel al meer dan 10 jaar op de markt, maar niet in deze combinatie. Magnesiumcarbonaat in combinatie met calciumcarbonaat staat geregistreerd voor een andere indicatie, nl. hyperaciditeit.

Conclusie. De ervaring met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is beperkt, met overige middelen (calciumacetaat, calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat) is de ervaring ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contraindicaties.

Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat heeft als contraïndicaties: hypofosfatemie, hypercalciëmie, hypercalciurie en calcium-nefritis, verhoogde serum Mg-spiegel van meer dan 2 mmol/l en of bijpassende symptomen, 3e graads AV-block en myastenia gravis.

Hypercalciëmie en hypercalciurie zijn ook gecontraïndiceerd bij calciumacetaat, calciumcarbonaat en bij calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat. Daarnaast moet rekening worden gehouden met nefrolithiase en nefrocalcinose.

Specifieke groepen.

Bij jongeren, zwangerschap en lactatie zijn onvoldoende gegevens bekend voor Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat.

Bij calciumacetaat zijn ook onvoldoende gegevens bekend bij deze groepen.

Calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat zijn beide toegestaan bij kinderen en hebben een lagere dosislimiet bij zwangerschap. Bij calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat zijn er geen neveneffecten bij neonaten.

Interacties.

Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat kan de absorptie van veel stoffen beïnvloeden (tetracyclines, doxycycline, bifosfonaten, fluorides, enkele quinolonen (gyraseremmers), zoals ciprofloxacine en norfloxacine, enkele cefalosporines, zoals cefpodoxime, cefuroxim, ketoconazol, estramustine-producten, anticholinergica, zink, uro- en chenodesoxycholzuur, en halofantrine). Daarom wordt aangeraden geen orale geneesmiddelen te gebruiken binnen 2 uur voor of 3 uur na inname. Gelijktijdige inname kan absorptie van ijzer beïnvloeden. Bij gelijktijdige inname van thiaziden of vitamine D derivaten is controle van calciumspiegels van belang. Door verhoogde calciumspiegels neemt de gevoeligheid voor glycosides toe wat tot ernstige aritmieën kan leiden. Mogelijk verhoogde absorptie van levothyroxine bij gelijktijdig gebruik met hydroxide en aluminiumhydroxide en levothyroxine. Verder kan gelijktijdig gebruik van oestrogenen de calciumabsorptie verhogen. Magnesiumzouten kunnen de absorptie en biologische beschikbaarheid van digoxine, nitrofurantoin, en penicillamine verminderen.

De interacties komen merendeels overeen met die van calciumacetaat, calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat.

Conclusie. De toepasbaarheid van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat en calciumacetaat, calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat komen grotendeels overeen. Specifiek voor calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is het risico op hypermagnesiëmie en de contraïndicaties 3e graads AV-block en myastenia gravis.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 6. Gebruiksgemak van calciumacetaat/magnesium-carbonaat en vergeleken behandelingen

	<i>calciumacetaat/ magnesium- carbonaat (tabletten)</i>	<i>calciumcarbonaat (kauwtabletten)</i>	<i>calciumcarbonaat/ calciumlactogluconaat (bruistabletten)</i>	<i>calciumacetaat (tabletten)</i>
Toedieningswijze	oraal	oraal, kauwen	oraal, opgelost in water	oraal

Conclusie. Het gebruiksgemak van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is vergelijkbaar met dat van calciumacetaat, calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/calciumlactogluonaat.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van hyperfosfatemie bij chronisch nierfalen ondersteund door dialyse en een laag gehalte van serumcalcium heeft calciumacetaat/magnesiumcarbonaat veel overeenkomsten met overige calciumhoudende fosfaatbinders. Er zijn aanwijzingen dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat mogelijk effectiever is dan calciumcarbonaat in het reduceren van de fosfaatspiegel zonder verhoging van de calciumspiegel. De onderzoeksgegevens zijn echter zeer beperkt en lange termijneffecten op vasculaire calcificaties of botziekten zijn onbekend. Bij de behandeling van hyperfosfatemie heeft calciumacetaat/magnesiumcarbonaat een gelijke therapeutische waarde als calciumacetaat, calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/calciumlactogluonaat.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant: “De werkzaamheid van OsvaRen voor de behandeling van hyperfosfatemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan is aangetoond in een prospectieve, gerandomiseerde vergelijkende studie met calciumcarbonaat. OsvaRen scoorde in deze direct vergelijkende studie op alle parameters (serumfosfaatspiegel, calciumfosfaatproduct, serumcalciumspiegel, iPTH-spiegel en magnesiumspiegel) statistisch significant beter dan calciumcarbonaat.

De bijwerkingen van OsvaRen verschillen niet noemenswaardig van de bijwerkingen van calciumacetaat en calciumcarbonaat - met uitzonderingen van de bijwerkingen die betrekking hebben op het toegevoegde magnesium (hypermagnesiëmie, magnesium geïnduceerde stoornis van de botmineralisatie). Ook de toepasbaarheid van OsvaRen is grotendeels vergelijkbaar met die van andere calciumhoudende fosfaatbinders. De verschillen zijn terug te voeren op de magnesium component. Dit betekent dat de patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor therapie met OsvaRen identiek is aan de patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor therapie met een andere calciumhoudende fosfaatbinder, mits de magnesiumspiegel niet verhoogd is.

OsvaRen wordt net als de meeste andere fosfaatbinders oraal ingenomen tijdens de maaltijd. Het gemiddelde aantal tabletten OsvaRen per dag is relatief laag wat een voordeel in gebruiksgemak kan zijn. De ervaring met OsvaRen is voornamelijk beperkt.

De combinatie van calciumacetaat en magnesiumcarbonaat (OsvaRen) heeft een therapeutische meerwaarde boven de bestaande calciumhoudende fosfaatbinders (calciumacetaat en calciumcarbonaat) omdat:

- De totale fosfaatbindingscapaciteit significant hoger is door de combinatie van twee werkzame fosfaatbindende stoffen met als gevolg een lagere dagdosering en dus een lagere calciumbelasting en een lager risico op hypercalciëmie.
- Bovendien heeft het toevoegen van magnesium naast het verhogen van het fosfaatbindend effect nog als voordeel dat er een significante relatie bestaat tussen magnesiumspiegel en serum PTH en dat er een omgekeerde relatie bestaat tussen vasculaire calcificaties en de magnesiumspiegel.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De gerandomiseerde studie van Deuber et al. 2004 toonde aan dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat het fosfaatgehalte kan reduceren. De gegevens uit onderzoek zijn echter te beperkt om te kunnen concluderen dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat beter werkt dan calciumcarbonaat.

De bijwerkingen van calciumacetaat/ magnesiumcarbonaat komen overeen met de bijwerkingen van andere calciumhoudende fosfaatbinders.

In de Deuber et al. 2004 studie was het aantal tabletten dat patiënten in de calciumacetaat/ magnesiumcarbonaat arm innamen hoger dan het aantal tabletten in de calciumcarbonaat groep. Er is daarom geen voordeel in het gebruiksgemak.

Het is correct dat een lagere calciumbelasting waarschijnlijk het risico op hypercalciëmie reduceert. Maar wegens beperkte gegevens en gebreken in de publicatie van de klinische studie is geen therapeutische meerwaarde vast te stellen. Er zijn in de publicatie geen gegevens opgenomen die laten zien dat hypercalciëmie minder vaak voorkomt in de calciumacetaat/magnesiumcarbonaat behandelde patiënten. De uitkomstmaten vasculaire calcificaties en vermindering van botziekten door verandering van serum PTH zijn niet in de studie meegenomen. Wegens gebrek aan gegevens is het niet mogelijk hier een uitspraak over te doen. De ervaring met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is beperkt en in de praktijk wordt gekozen voor de niet-calciumhoudende fosfaatbinders indien het serumcalcium hoog is.

5. Literatuur

1. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics eleventh edition. 2006. by Brunton LL, Lazo JS, Parker KL.
 2. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. National Kidney foundation 2002.
 3. <http://www.nierstichting.nl/nieren/onzenieren/feiten-en-cijfers>
 4. Deuber HJ. Long-term efficacy and safety of an oral phosphate binder containing both calcium acetate and magnesium carbonate in hemodialysis patients.
 5. Tzanakis IP, Papadaki AN, Wei M, et al. Magnesium carbonate for phosphate control inpatients on hemodialysis. A randomized control trial. Int. Urol Nephrol 2008; 40:193-201.
 6. Richtlijn voor de behandeling van patiënten met Chronische Nierschade (CNS) 2009.
 7. Emmett M, A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. Kidney International. 2004; 66(s90):S25-S32.
 8. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol™) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. Kidney Int Suppl 2003; [85]:S73-8.
 9. Navarro JF, Mora C, Garcia J et al. Hypermagnesemia in CAPD. Relationship with parathyroid hormone levels. Peritoneal Dialysis Int 1998;18(1):77-80.
 10. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, et al. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. Clinical Nephrology 2007; 68(4):222-227.
- Turgut F, Kanbay M, Rusen Metin M, et al. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. Int Urol Nephrol 2008; 40(4):1075-1082.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 april 2010.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 8 A 10 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>calciumacetaat/ magnesium- carbonaat (tabletten)</i>	<i>calciumcarbonaat (tabletten)</i>	<i>calciumcarbonaat/ calciumlactogluconaat (tabletten)</i>	<i>calciumacetaat (tabletten)</i>
prijs*	€48,00 per 180 435mg/235mg	€28,58 per 100 500mg/400ie	€5,70 per 20 600mg/400ie	€45,12 per 180 tabletten (250 mg Ca)
kosten per 28 dagen	€42,27	€79,80	€63,84	€35,09

*Bron: Z-index. [december, 2009.]

CFH-advies

Voor de behandeling van hyperfosfatemie bij patiënten met lage gehalten van serumcalcium die dialyse ondergaan, gaat de voorkeur uit naar calciumhoudende fosfaatbinders.

Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat heeft mogelijk een grotere effectiviteit op het serumfosfaatgehalte met minder effect op de calciumspiegel dan de overige calciumhoudende fosfaatbinders, maar op grond van meer ervaring gaat de voorkeur uit naar de laatste groep. Bij patiënten met hoge gehalten van serumcalcium, lage serum PTH concentratie, of met cardiovasculaire calcificaties komen alleen niet-calciumhoudende fosfaatbinders in aanmerking.