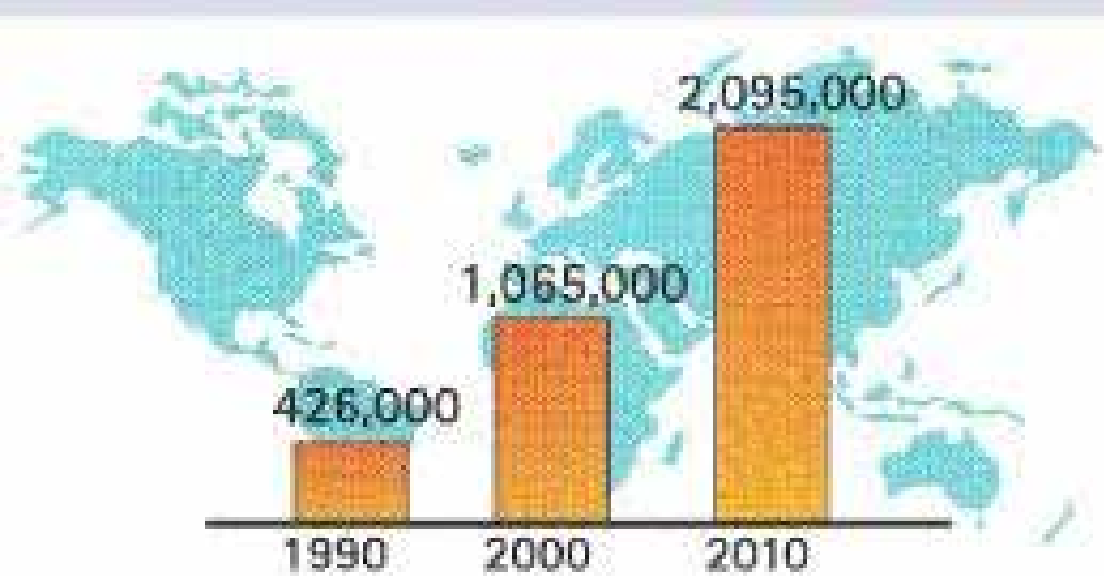


Κατευθυντήριες Οδηγίες και αποτελεσματικός έλεγχος του φωσφόρου: Ο ρόλος του Σουκροφερικού Οξυ-Υδροξειδίου



Δημήτριος Β. Βλαχάκος
Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας
Υπεύθυνος Νεφρολογικής Μονάδας
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
«ΑΤΤΙΚΟΝ»

Για την παρούσα εκδήλωση έλαβα χρηματική
αμοιβή από την Genesis Pharma ΑΕ



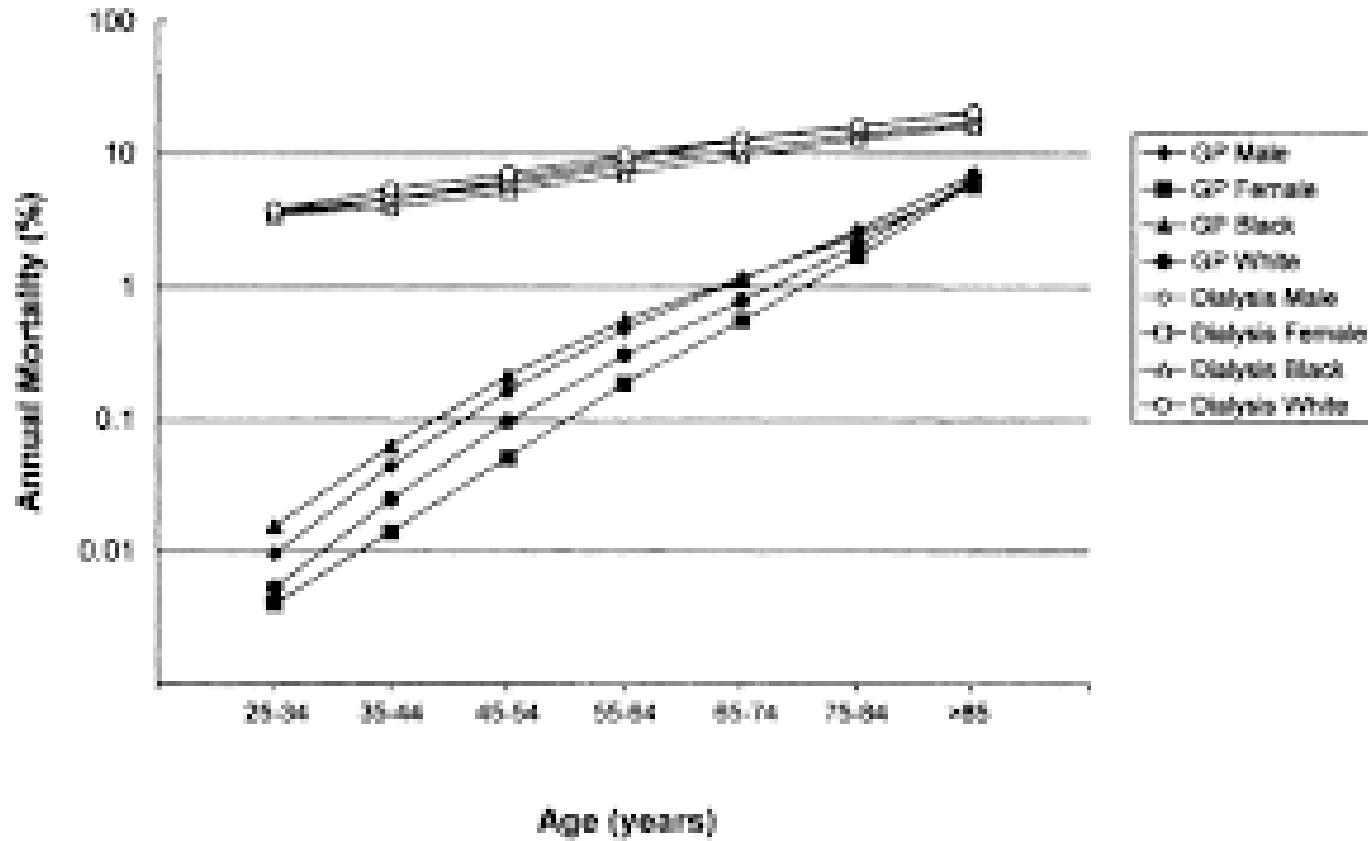
Αριθμός νέων ασθενών στην Α/Κ

Global maintenance dialysis population from 1990 to 2010

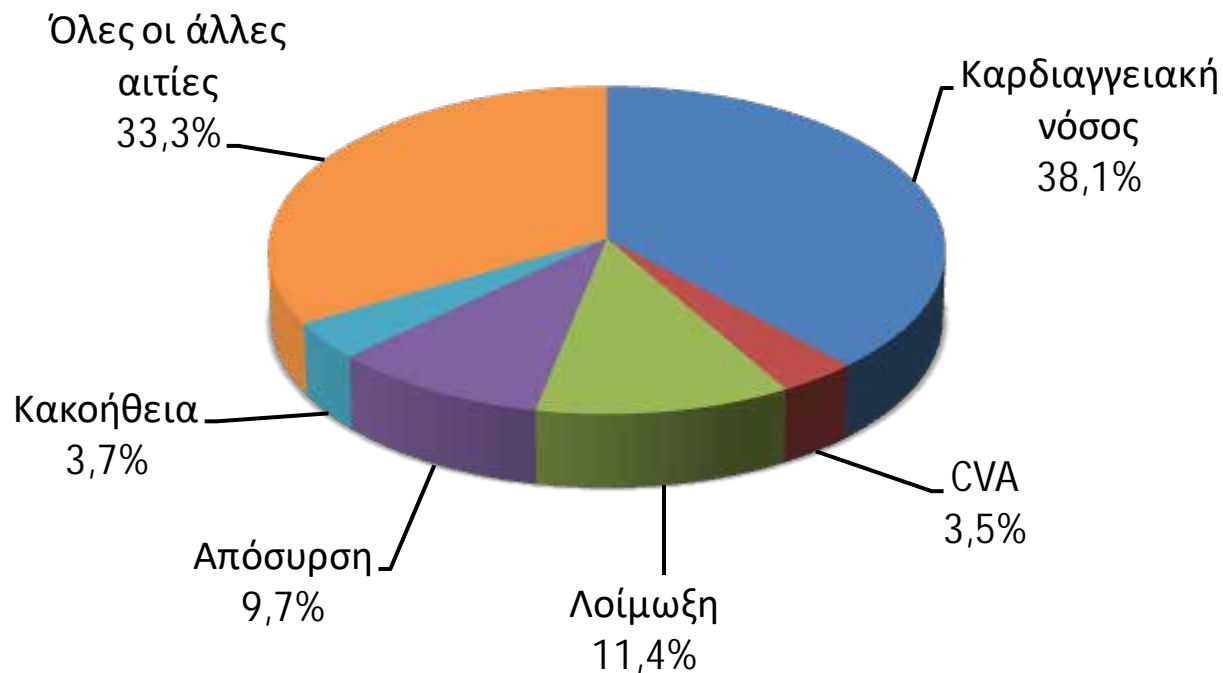
Lysaght, J Am Soc Nephrol, 2007



Θνησιμότητα στην Α/Κ



Η Καρδιαγγειακή Νόσος είναι ο Παράγοντας που Συμβάλλει Περισσότερο στη Θνησιμότητα των Ασθενών που Υποβάλλονται σε Εξωνεφρική Κάθαρση



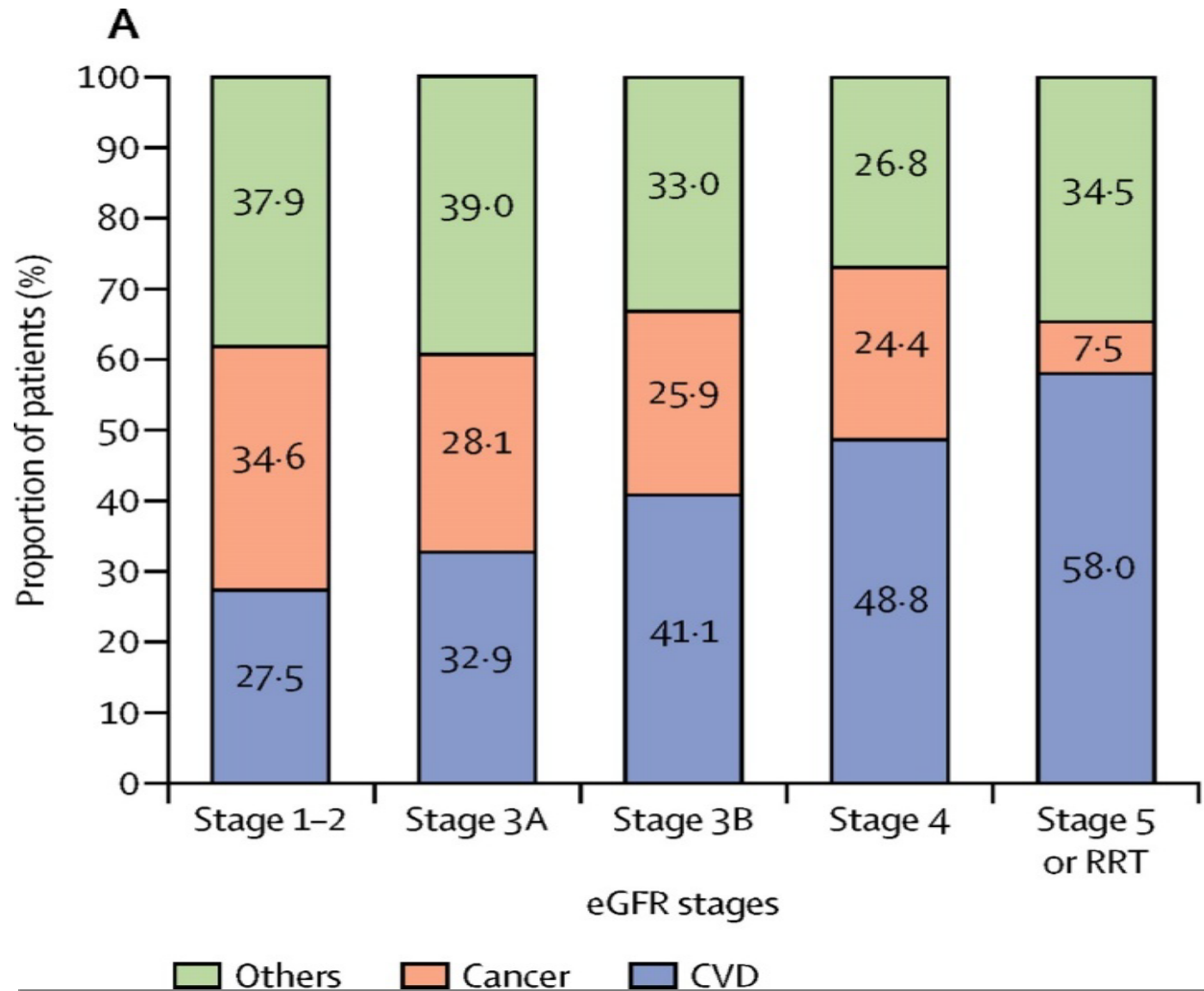
"Συνιστούμε στο Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη και σε άλλες ομάδες να συμπεριλάβουν τη ΧΝΝ στην ομάδα μέγιστου κινδύνου για συστάσεις πρόληψης, ανίχνευσης και αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου." — Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία

CVA = Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

1. US Renal Data System. *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. 2011.

2. Sarnak MJ, et al. *Circulation*. 2003;108:2154-2169.

Καρδιαγγειακή Νόσος: Κύριο αίτιο θανάτου σε ασθενείς με ΧΝΝ

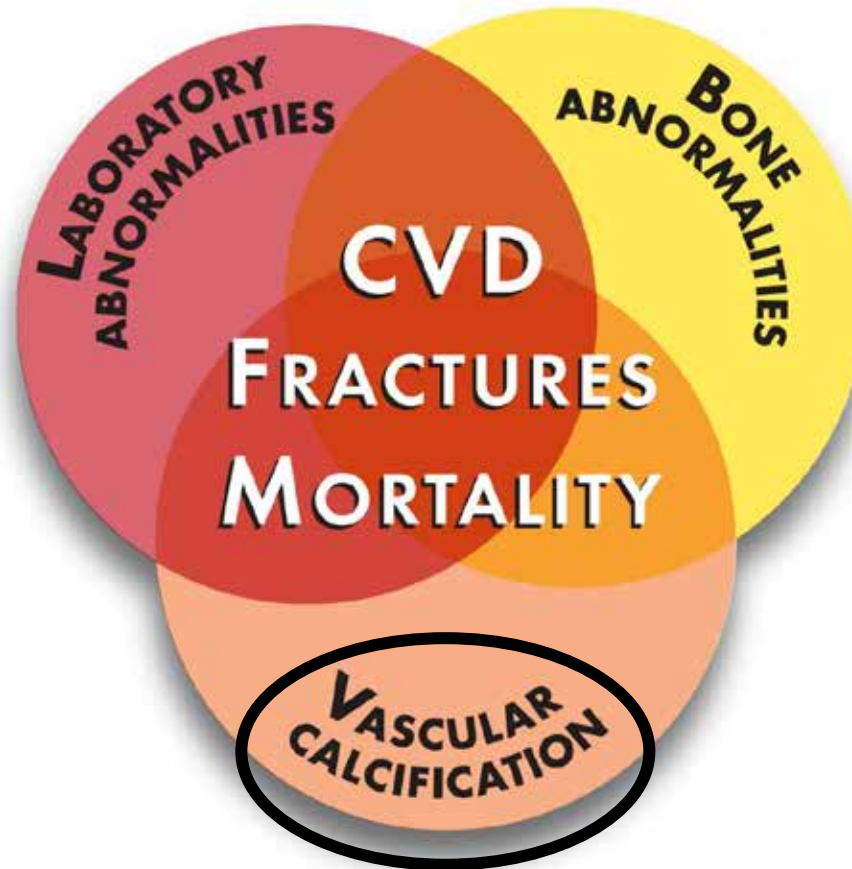


Population Attributable Risk of All Cause Mortality in CKD 5D

- 17.5% Mineral metabolism abnormalities (Phosphorus > 5.0 mg/dl, Calcium > 10 mg/dl, intact PTH > 600 pg/ml)
- 11.3% Anemia (hgb < 11 g/dl)
- 5.1% Inefficient Dialysis (URR < 65%)

We should be able to significantly improve mortality of CKD patients by improving control of mineral metabolism

CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER



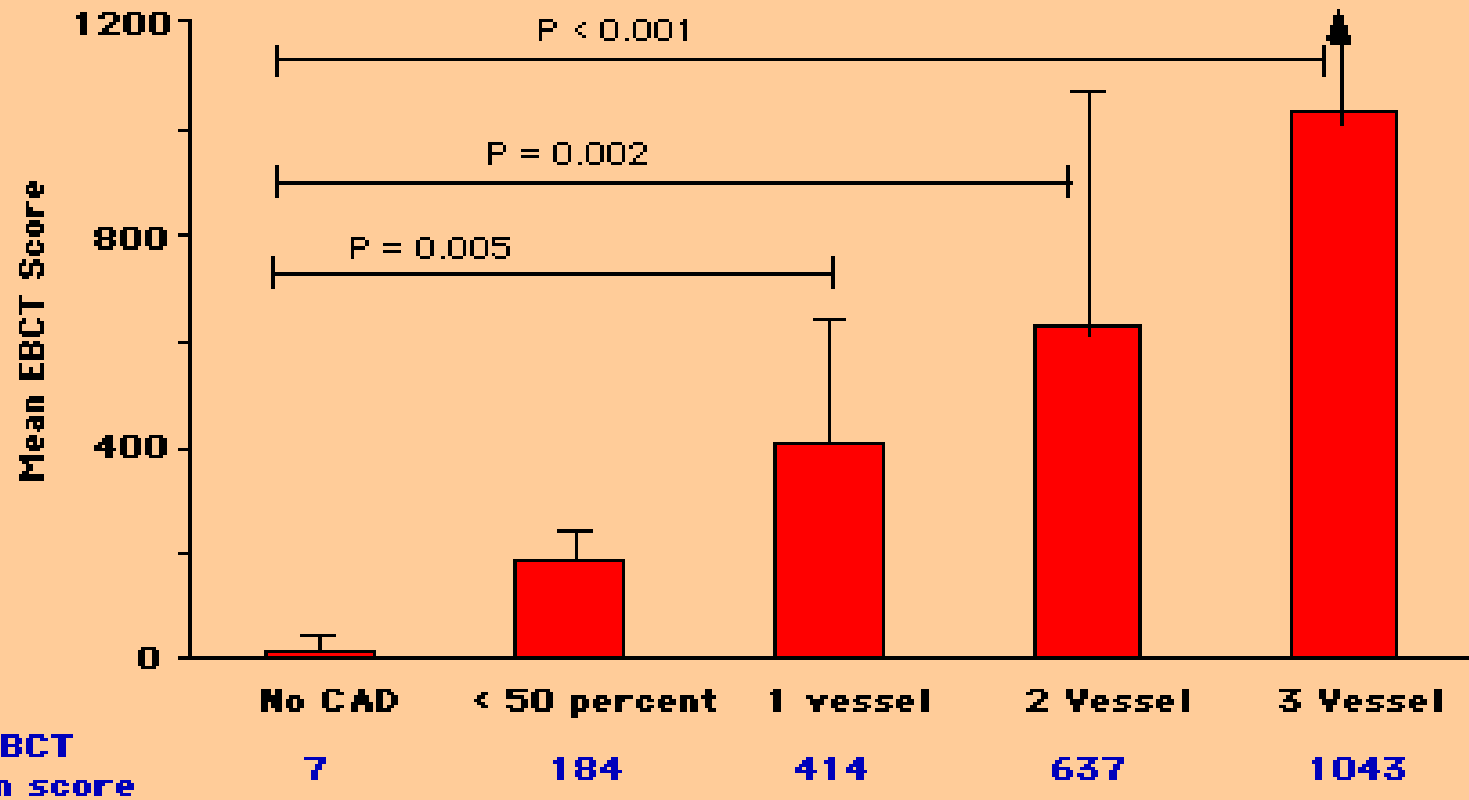
CKD-MBD

Ο Επιπολασμός της Ασβέστωσης των Στεφανιαίων Αρτηριών Αυξάνεται Όσο Μειώνεται η Νεφρική Λειτουργία



* Προϋπόθεση για να θεωρηθεί ότι οι ασθενείς εμφάνιζαν ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών ήταν η ανίχνευση ενδείξεων αρτηριακής ή βαλβιδικής ασβέστωσης μέσω υπολογιστικής τομογραφίας με δέσμη ηλεκτρονίων ή ελικοειδούς υπολογιστικής τομογραφίας.

1. Προσαρμογή από: Russo D, et al. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:1024-1030
2. Προσαρμογή από: Spiegel DM, et al. *Hemodial Int.* 2004;8:265-272
3. Προσαρμογή από: Raggi P, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701

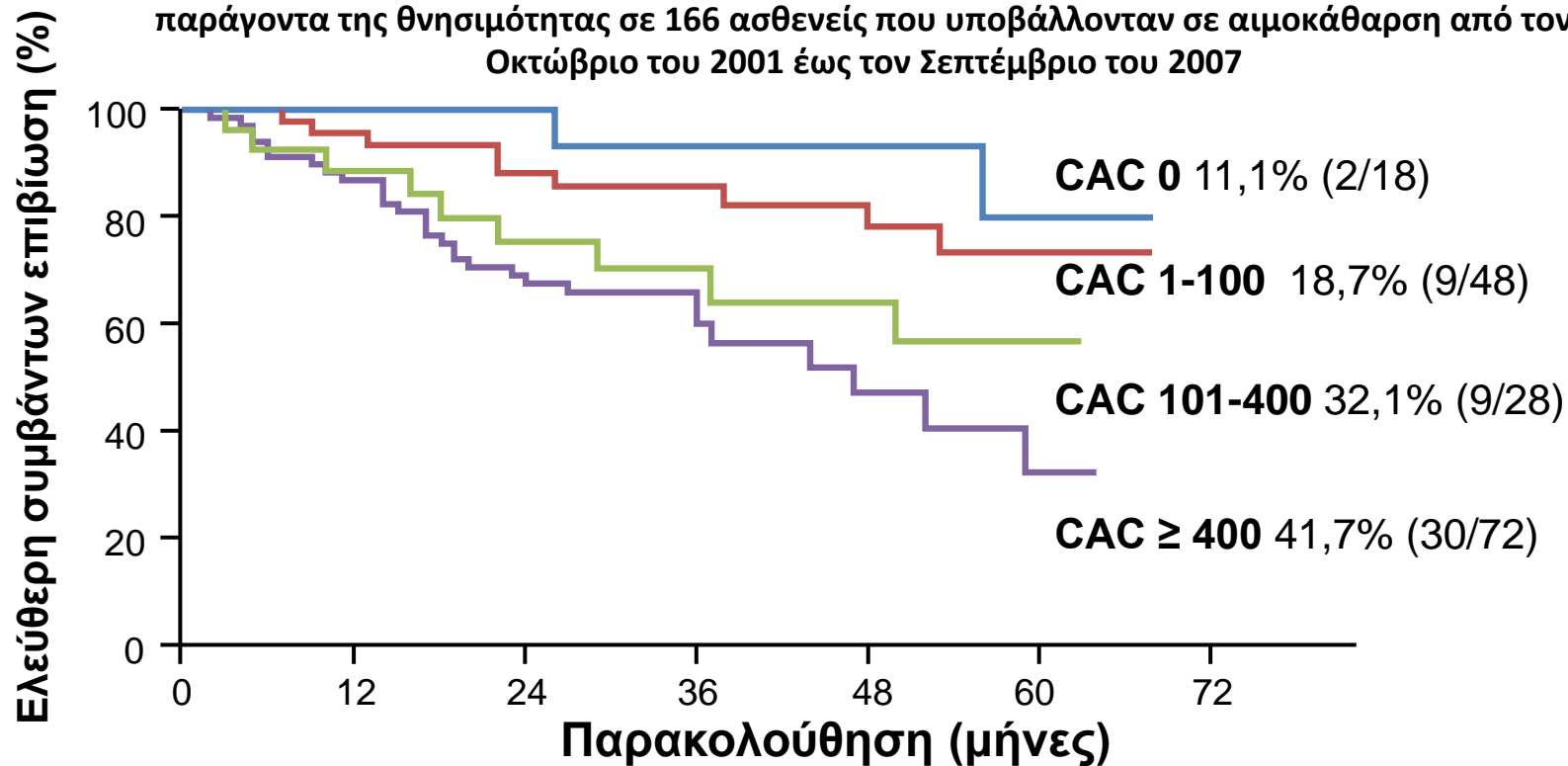


EBCT calcium scores correlate with extent of coronary disease

Correlation of electron beam computed tomography (EBCT) calcium scores and the extent of coronary artery disease (CAD) as determined by angiography. The EBCT scores generally correlated with the amount of angiographic disease, with the highest scores in those patients with three-vessel disease by angiography. Patients with nonischemic cardiomyopathy (no CAD or <50 percent by angiography) had the lowest calcium scores. (Data from Budhoff, MJ, Georgiou, D, Brody, A. et al, Circulation 1996; 93:898.)

Οι Βαθμολογίες Ασβέστωσης Στεφανιαίων Αρτηριών Αποτελούν Ανεξάρτητους Προγνωστικούς Παράγοντες της Θνησιμότητας σε Ασθενείς που Υποβάλλονται σε Αιμοκάθαρση

Ανάλυση των βαθμολογιών ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών ως προγνωστικού παράγοντα της θνησιμότητας σε 166 ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση από τον Οκτώβριο του 2001 έως τον Σεπτέμβριο του 2007



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

CAC 0	18	16	15	10	9	5	3
CAC 1-100	48	42	35	26	18	6	1
CAC 101-400	28	21	17	10	8	2	0
CAC 400+	72	59	44	16	9	2	0

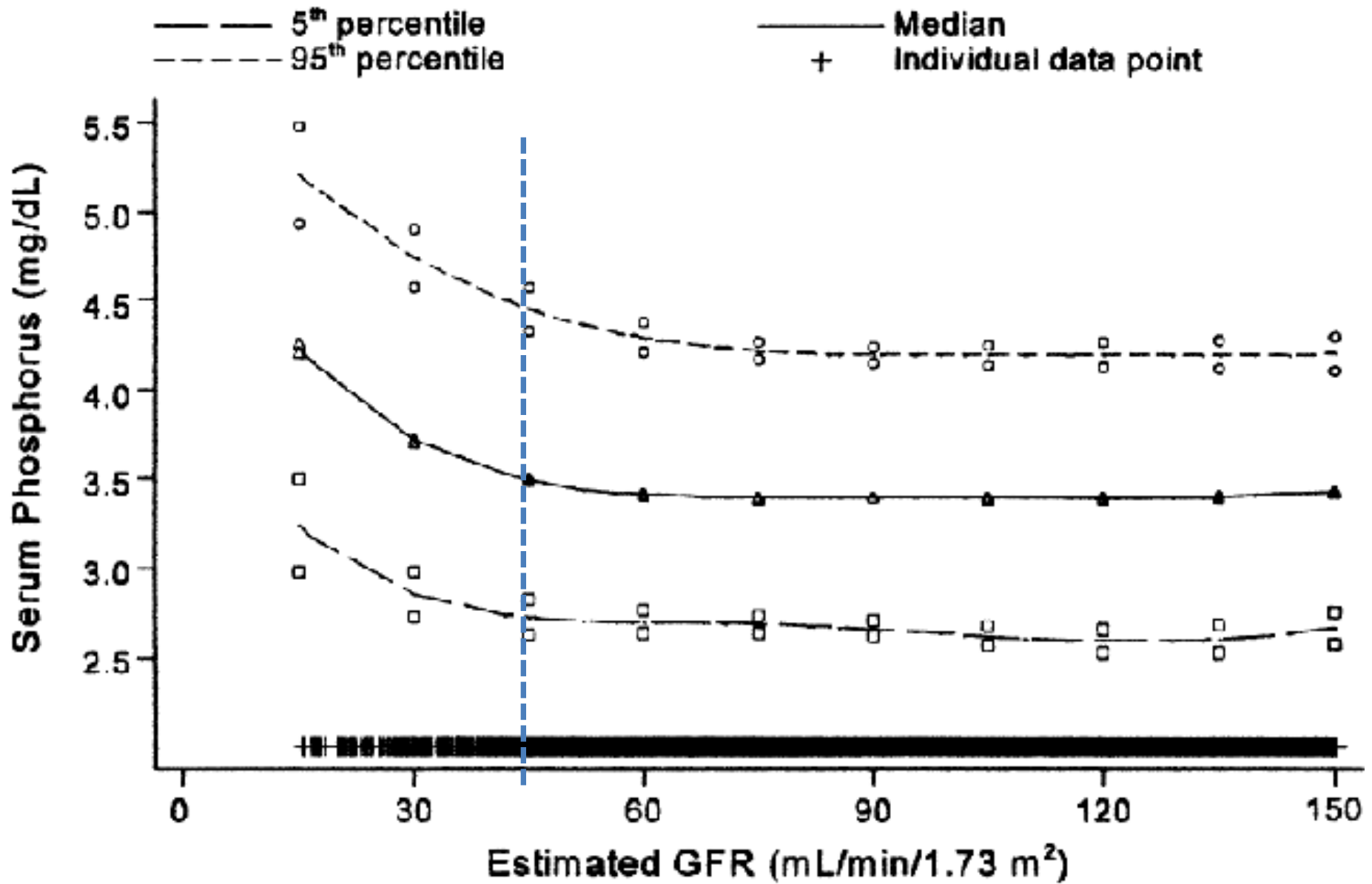
Κίνδυνος ανάπτυξης
δυσνητικά θανατηφόρων επιπλοκών



Αγγειακές επασβεστώσεις
Ασβεστώσεις μαλακών μορίων

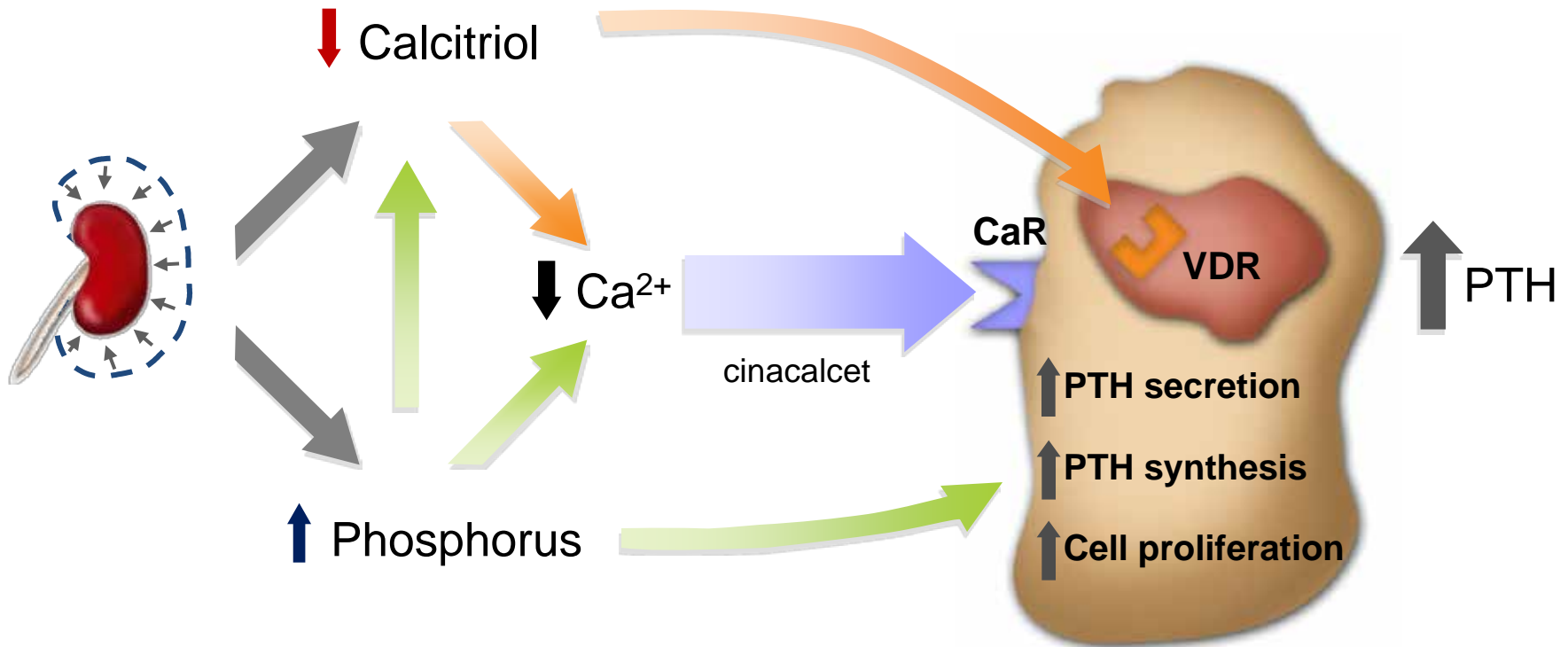




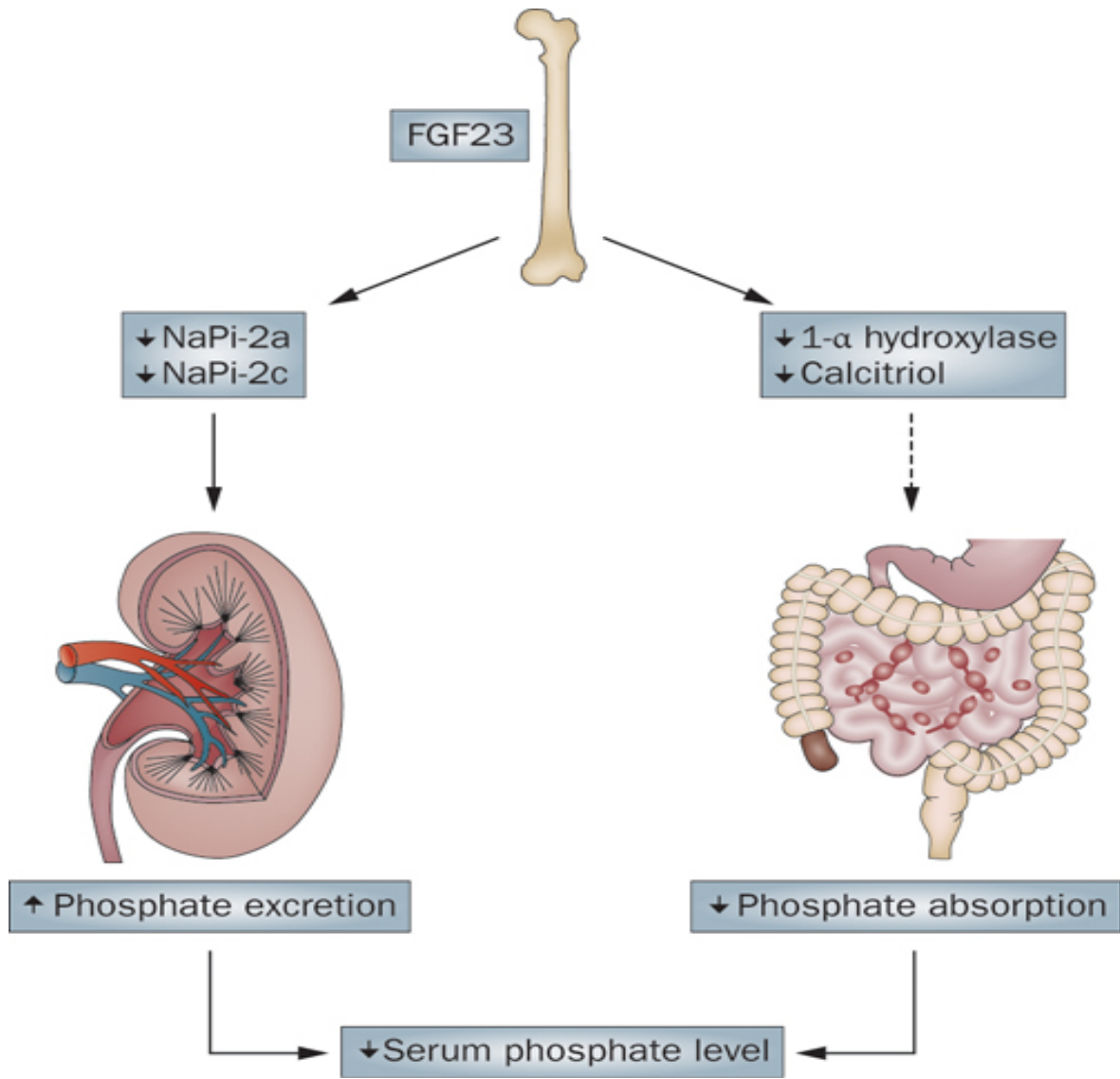


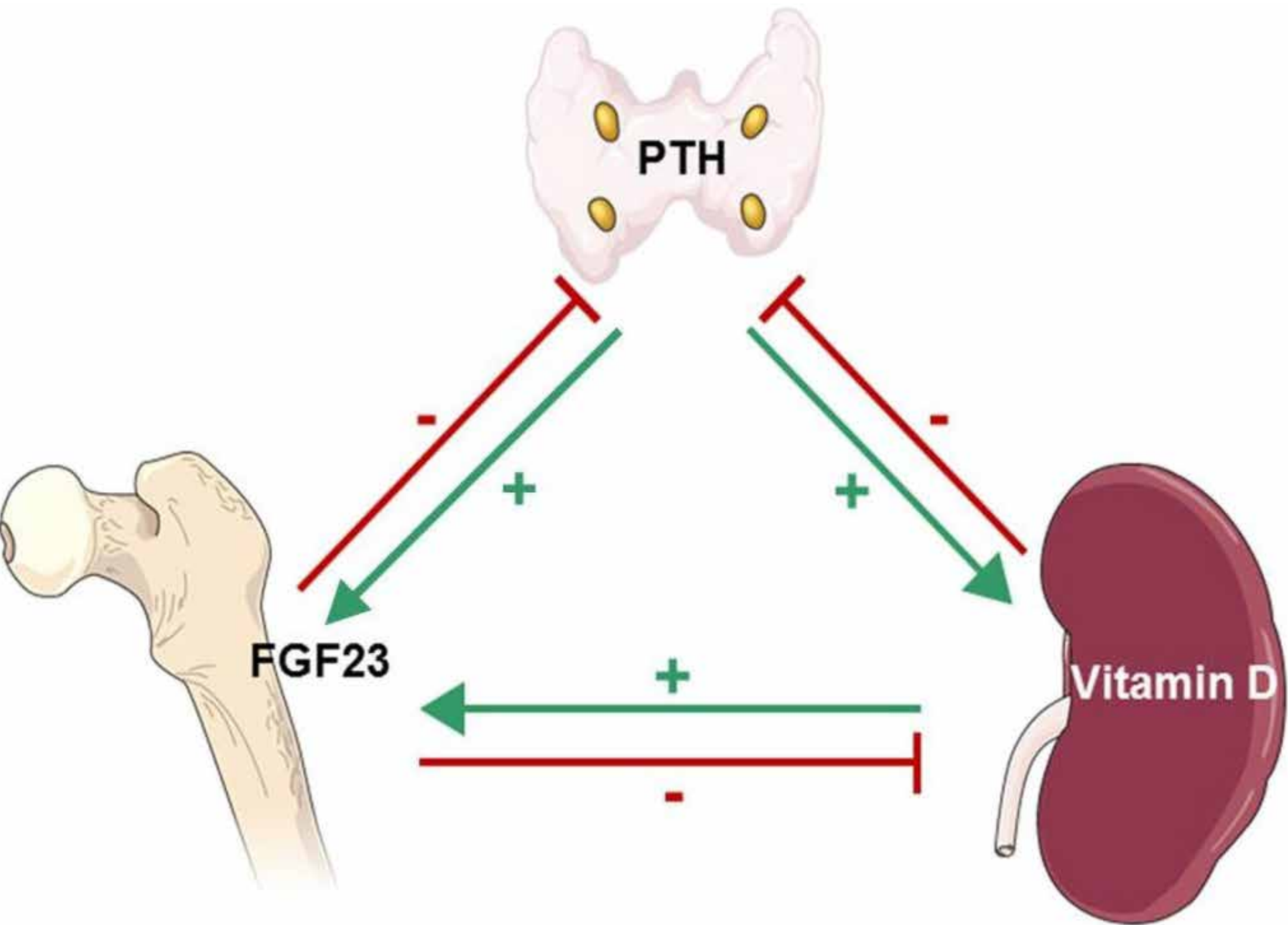
Overview of SHPT pathogenesis

- Ergocalciferol
- calcitriol or a synthetic analog



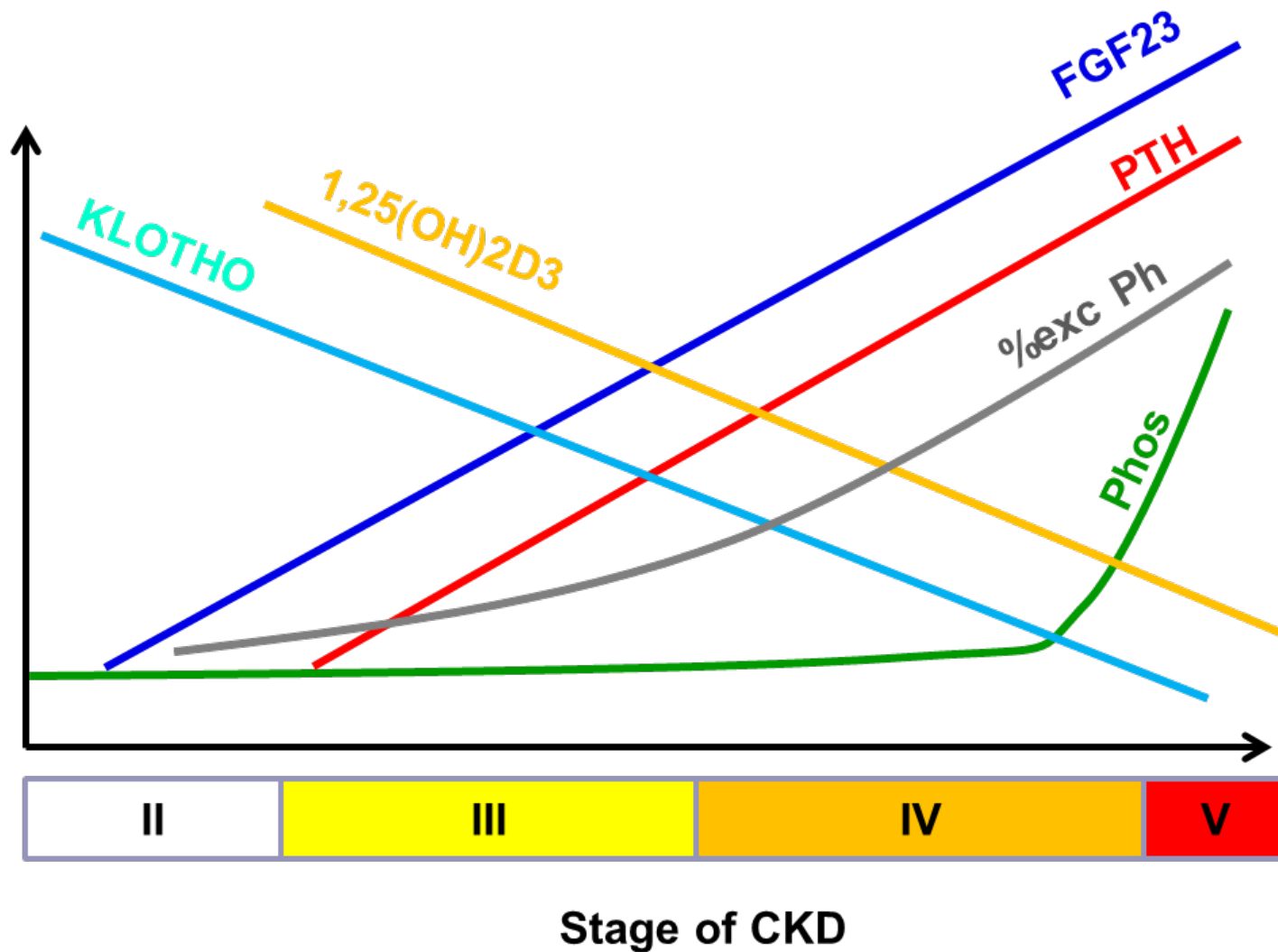
- limit phosphate intake to 900 mg/day
- calcium- and non-calcium-based phosphate binders

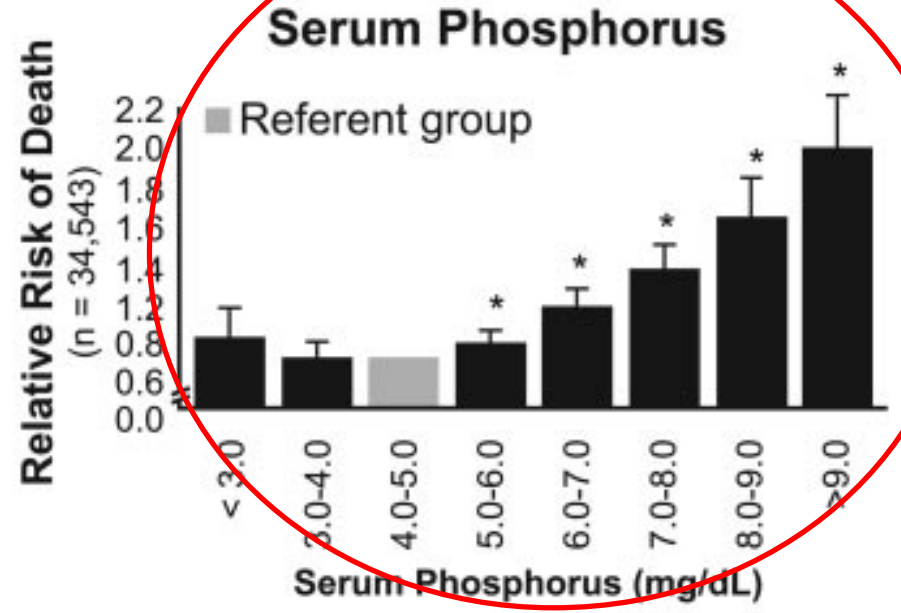
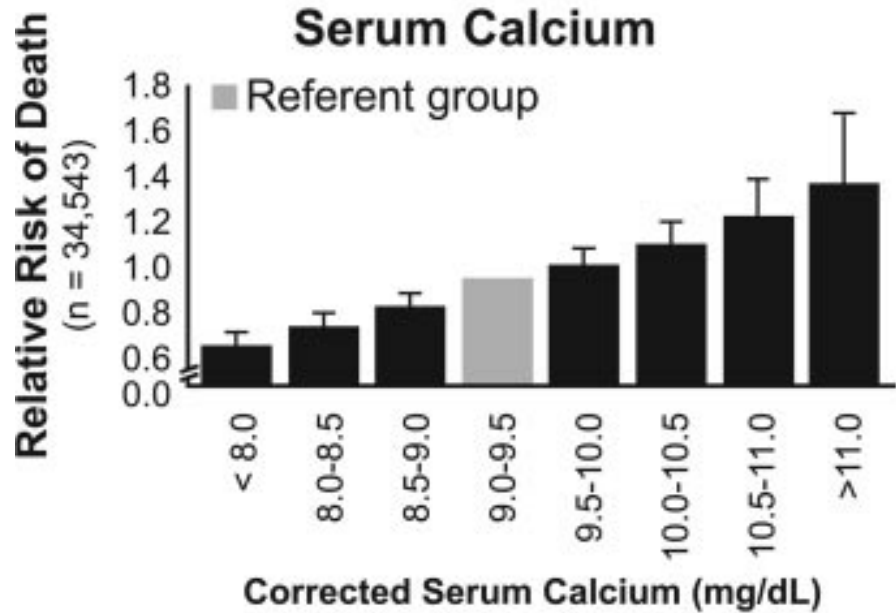
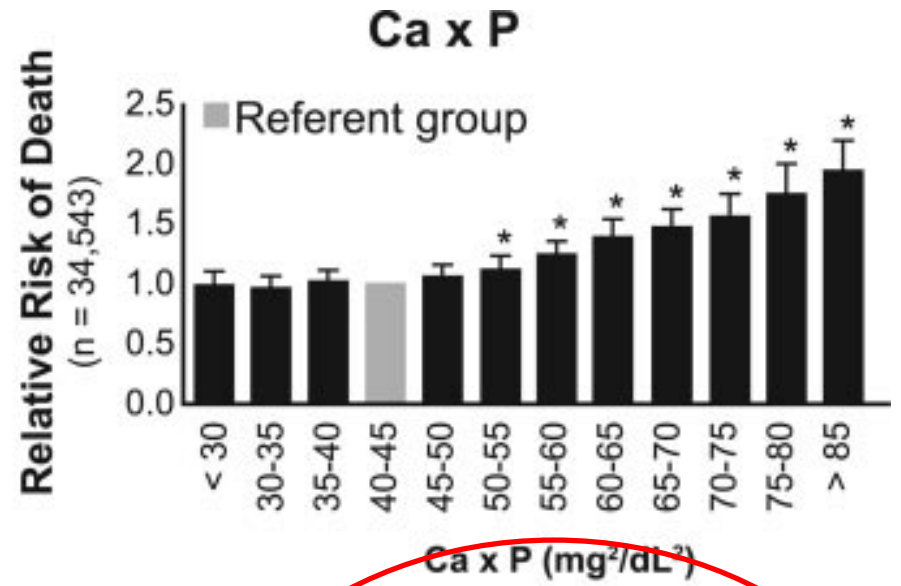
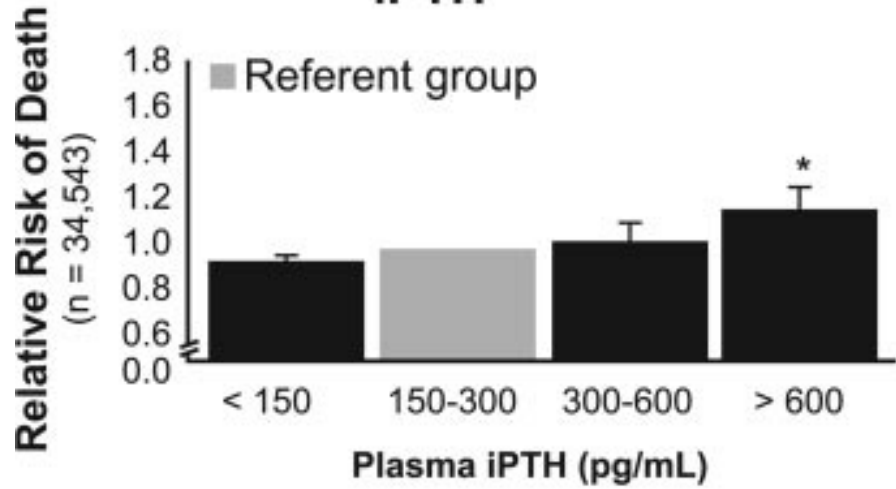






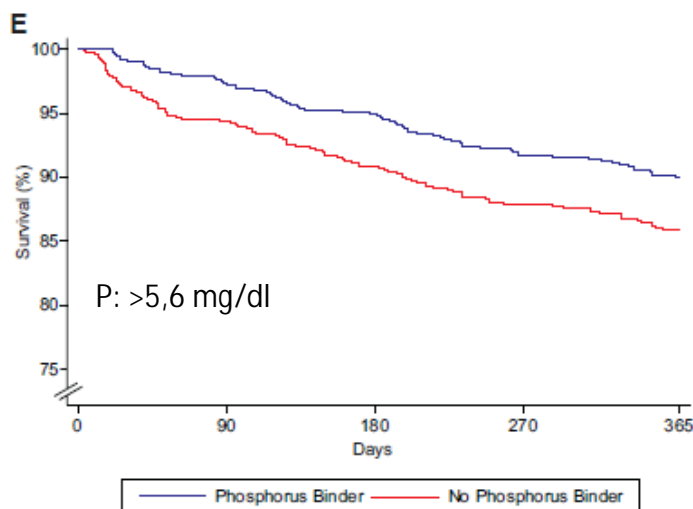
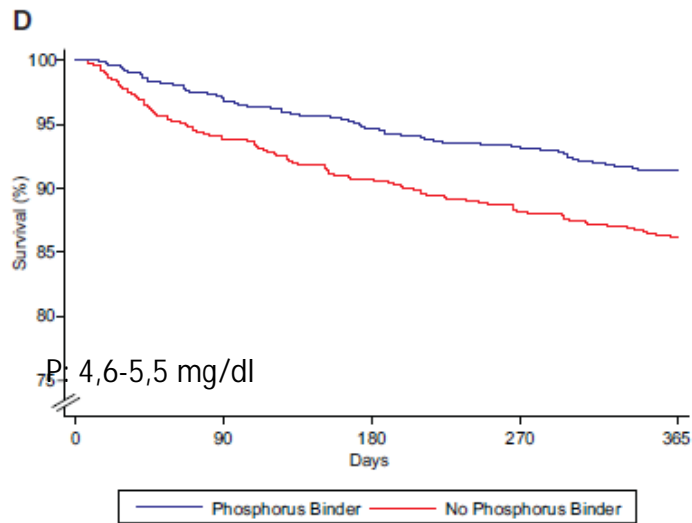
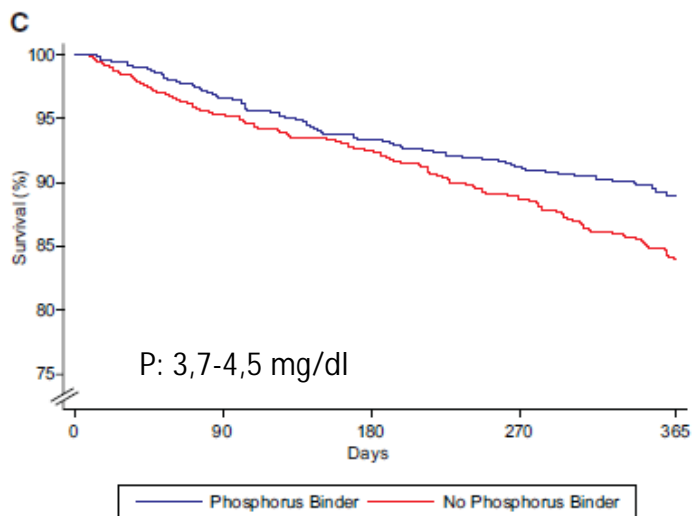
FGF-23 is raised early in kidney disease, before PTH and serum P





* $P < 0.05$ vs Referent Group

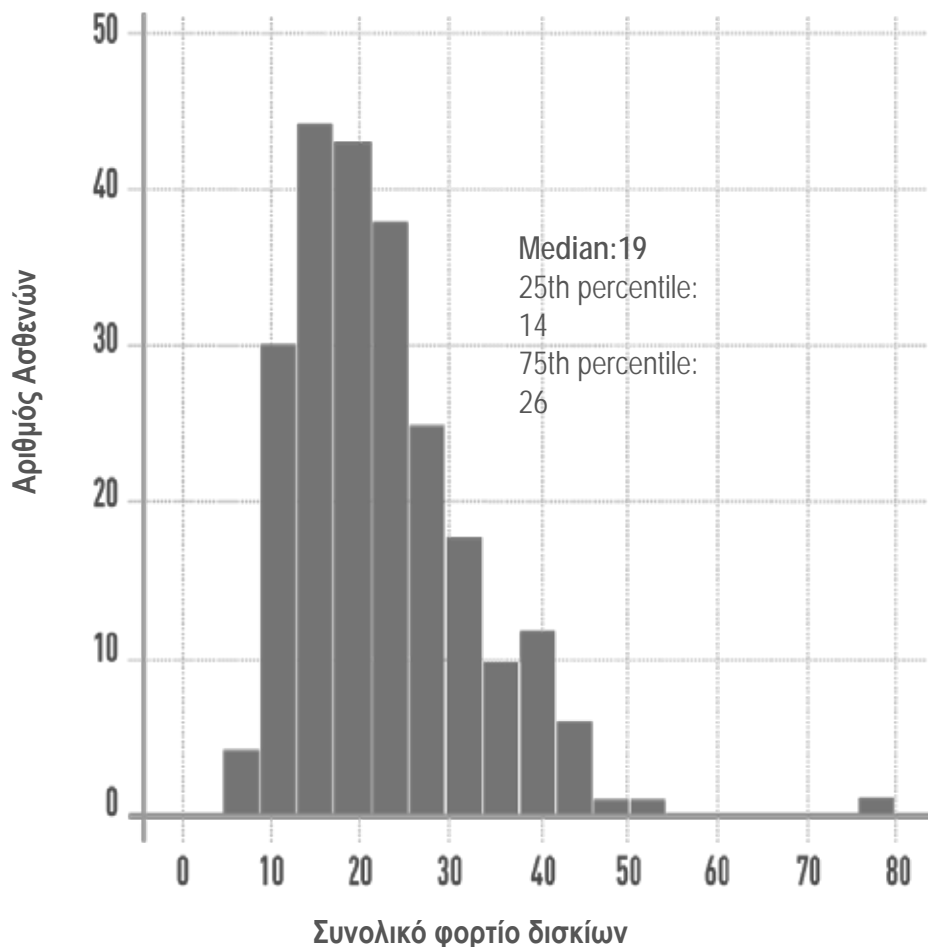
Η χορήγηση φωσφοροδεσμευτικών σχετίζεται με βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση ανεξάρτητα από τα επίπεδα P



Προοπτική μελέτη με
10044 ασθενείς υπό Α/Κ
Μελέτη θνητότητας στο 1^ο έτος

Οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υποφέρουν από ένα υψηλό φορτίο δισκίων σε ημερήσια βάση

Κατά μέσο όρο, ο κάθε ασθενής λαμβάνει περίπου 20 δισκία ημερησίως



- Μελέτη διασταυρούμενου σχεδιασμού σε 233 ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου από 3 κέντρα αιμοκάθαρσης στην Αμερική
- Αξιολογήθηκε το συνολικό ημερήσιο φορτίο δισκίων καθώς και αυτό που αφορά τη θεραπεία με Φ.Π.
- **Το διάμεσο ολικό ημερήσιο φορτίο ήταν 19 δισκία** (interquartile range 12)

Οι Φ.Π. αντιπροσωπεύουν το υψηλότερο φορτίο δισκίων στο σύνολο των φαρμάκων, που ένας ασθενής με ΧΝΝ τελικού σταδίου λαμβάνει ημερησίως

Ένας Φ.Π. με υψηλό φορτίο δισκίων μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη συμμόρφωση

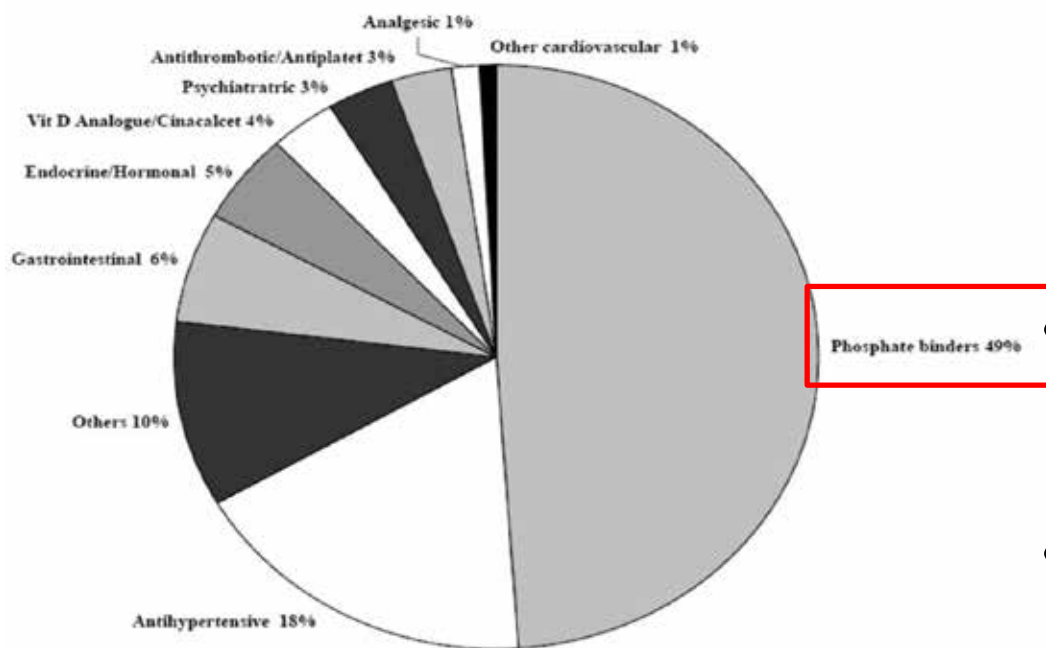
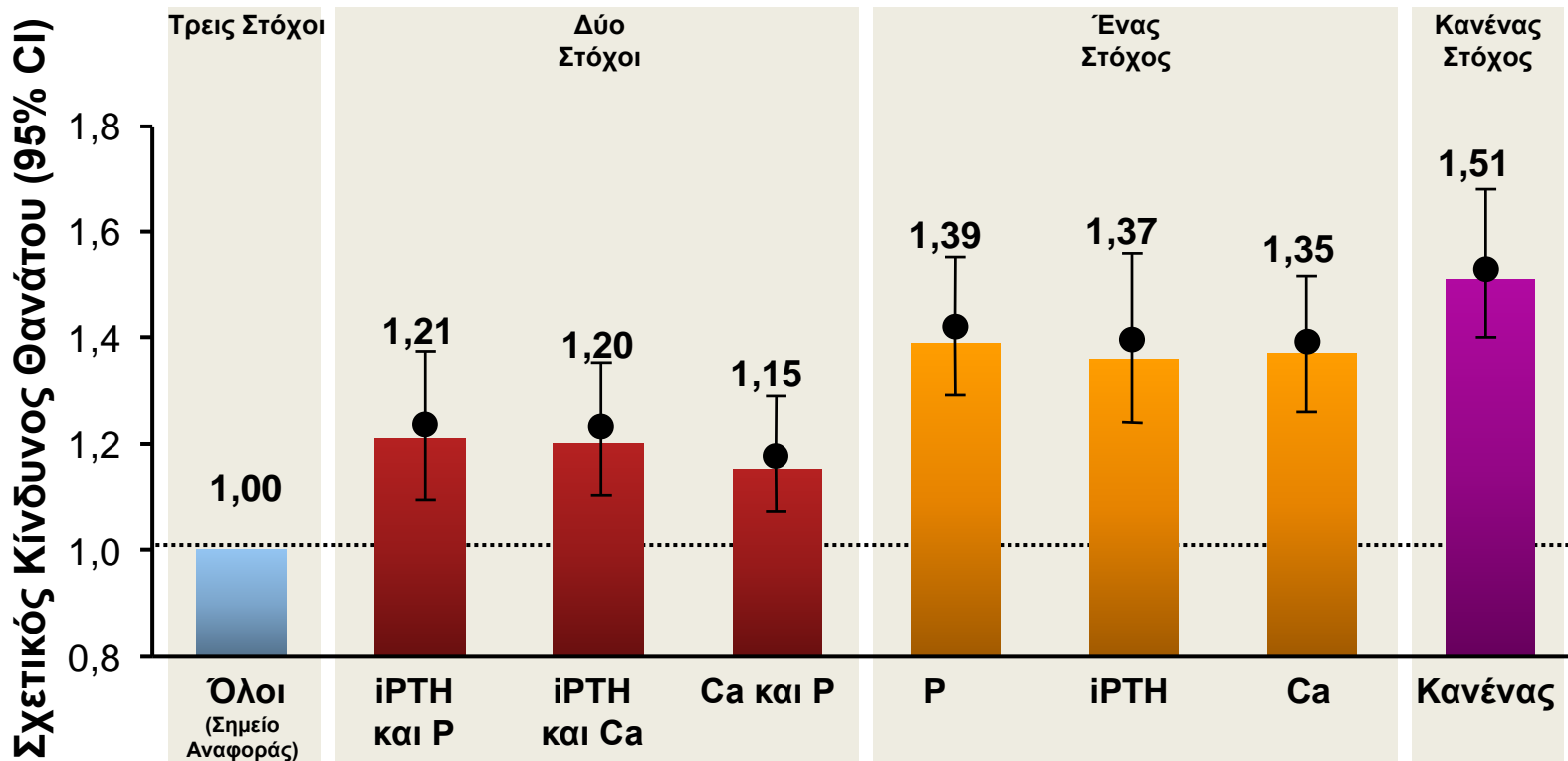


Figure 2. Percentage of pill burden from different classes of medications.

- **Σχεδόν το 50% του συνολικού ημερήσιου φορτίου δισκίων που λαμβάνει ένας ασθενής με ΧΝΝ τελικού σταδίου αφορά τη θεραπεία με Φ.Π. (9 δισκία σε σύνολο 19/ημέρα)**
- Το φορτίο των δισκίων σχετίστηκε αντιστρόφως με τη συμμόρφωση στη θεραπεία
- Το υψηλότερο φορτίο δισκίων σχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου ορού

Ο Κίνδυνος Θνησιμότητας Σχετίζεται με τον Αριθμό των Επιτευχθέντων Στόχων*



Το KDOQI™ αποτελεί εμπορικό σήμα του National Kidney Foundation, Inc.

N = 22.937

*Οι στόχοι καθορίστηκαν με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της KDOQI™ του 2003, οι οποίες περιλάμβαναν επίπεδα ΠΘΟ από 150 έως 300 pg/mL, επίπεδα Ca εντός του φυσιολογικού εύρους (ιδιαίτερα το κατώτερο όριο από 8,4 έως 9,5 mg/dL), επίπεδα φωσφόρου από 3,5 έως 5,5 mg/dL και $Ca \times P < 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$.

Προσαρμογή από: Danese MD, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1423-1429.

Οι διαθέσιμοι φωσφοροδεσμευτικοί παράγοντες

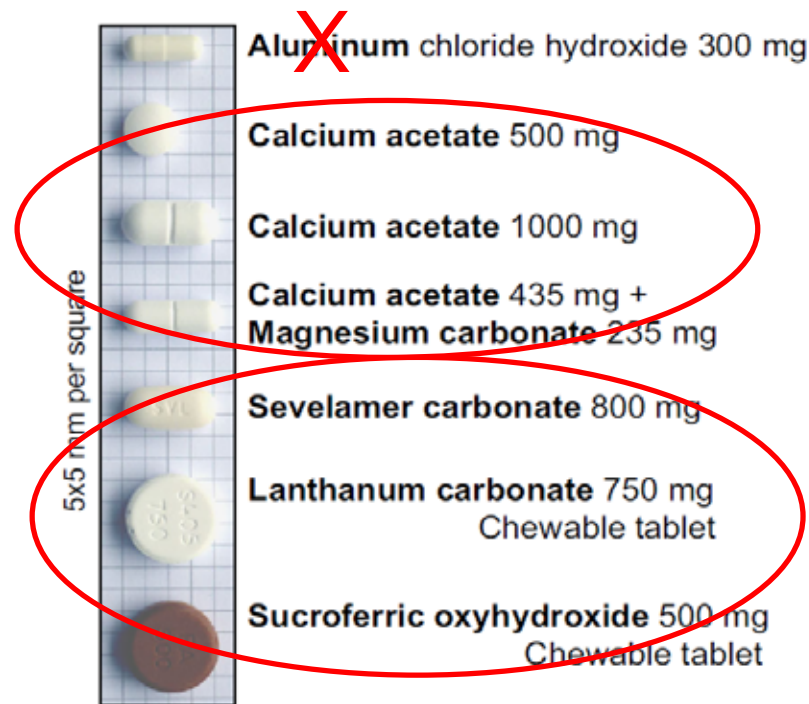


Fig. 1 Phosphate-binder pills. Visual comparison of currently available phosphate binders demonstrates marked differences in pill size and volume

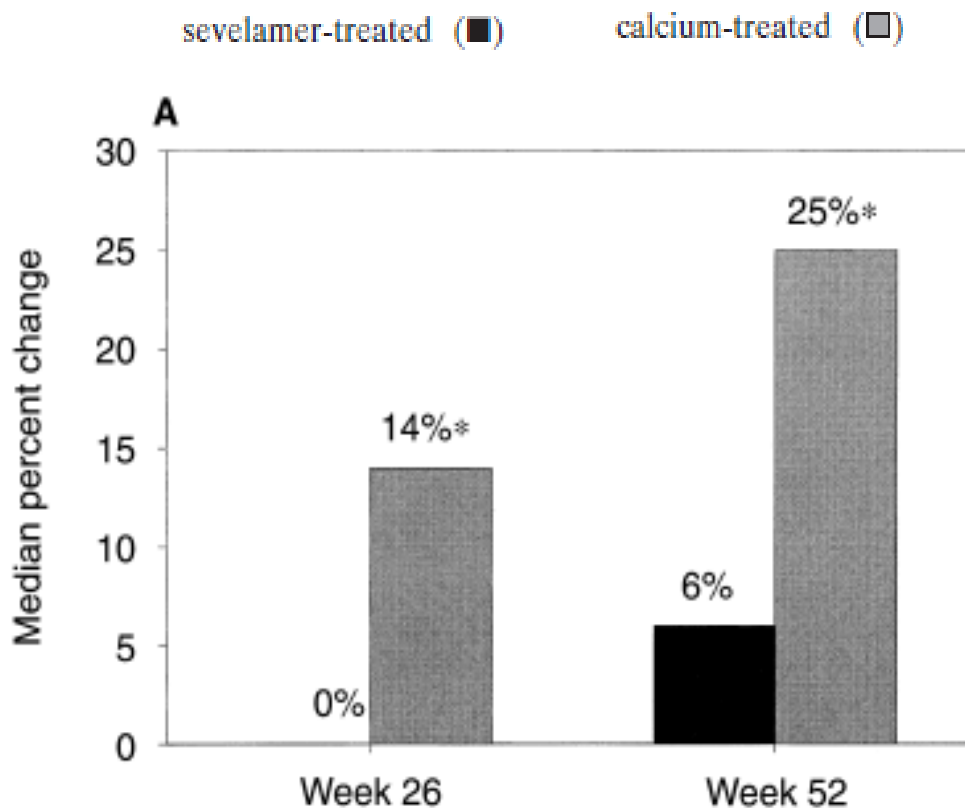
KDIGO CKD-MBD recommendations, 2017

- **Chapter 4.1: Treatment of CKD-MBD targeted at lowering high serum phosphate and maintaining serum calcium**
- 4.1.1: In patients with CKD G3a–G5D, treatments of CKD-MBD should be based on serial assessments of phosphate, calcium, and PTH levels, considered together (Not Graded).
- 4.1.2: In patients with CKD G3a–G5D, **we suggest lowering elevated phosphate levels toward the normal range (2C).**
- 4.1.3: In adult patients with CKD G3a–G5D, **we suggest avoiding hypercalcemia (2C).** In children with CKD G3a–G5D, we suggest maintaining serum calcium in the age-appropriate normal range (2C).
- 4.1.4: In patients with CKD G5D, we suggest using a dialysate calcium concentration between 1.25 and 1.50 mmol/l (2.5 and 3.0 mEq/l) (2C).
- 4.1.5: In patients with CKD G3a–G5D, decisions about phosphate-lowering treatment should be based on progressively or persistently elevated serum phosphate (Not Graded).
- 4.1.6: In adult patients with CKD G3a–G5D receiving phosphate-lowering treatment, **we suggest restricting the dose of calcium-based phosphate binders (2B).** In children with CKD G3a–G5D, it is reasonable to base the choice of phosphate-lowering treatment on serum calcium levels (Not Graded).
- 4.1.7: In patients with CKD G3a–G5D, **we recommend** avoiding the long-term use of aluminum-containing phosphate binders and, in patients with CKD G5D, avoiding dialysate aluminum contamination to **prevent aluminum intoxication (1C).**
- 4.1.8: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest limiting dietary phosphate intake in the treatment of hyperphosphatemia alone or in combination with other treatments (2D). It is reasonable to consider phosphate source (e.g., animal, vegetable, additives) in making dietary recommendations (Not Graded).

Φωσφοροδεσμευτικά & Αγγειακές επασβεστώσεις

Σεβελαμέρη vs Φωσφοροδεσμευτικά με ασβέστιο

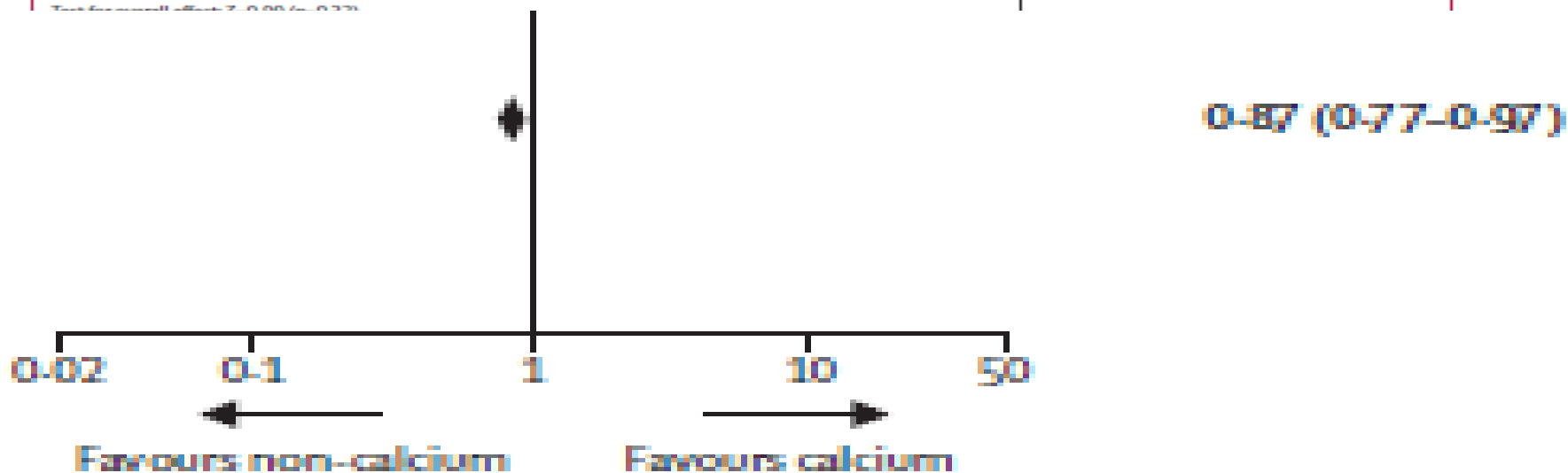
Επιβράδυνση εξέλιξης αγγειακών επασβεστώσεων



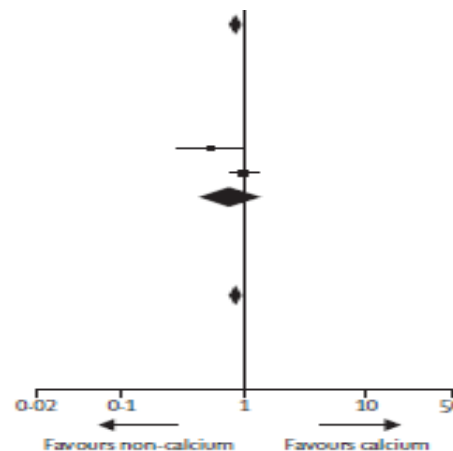
Επασβεστώσεις στεφανιαίων αγγείων

Μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων μελετών (4622 ασθενείς)

	Non-calcium binders		Calcium binders		Weight	Risk ratio (95% CI)
	Events	Total patients	Events	Total patients		
6 months						
Sadek et al (2003) ⁴	1	21	3	21	0.3%	0.33 (0.04-2.95)
Subtotal	1	21	3	21	0.3%	0.33 (0.04-2.95)
Heterogeneity: NA Test for overall effect: Z=0.00 (p=0.97)						



Subtotal	357	1579	555	2006	54.3%	0.86 (0.76-0.96)
Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2=0.68$, df=2 (p=0.71); $I^2=0\%$ Test for overall effect: Z=2.62 (p=0.009)						
36-42 months						
Di Iorio et al (2012) ²²	12	107	22	105	3.0%	0.54 (0.28-1.03)
Jean et al (2011) ²⁹	62	247	109	432	12.7%	0.99 (0.76-1.30)
Subtotal	74	354	131	537	15.7%	0.79 (0.43-1.42)
Heterogeneity: $\tau^2=0.13$; $\chi^2=3.00$, df=1 (p=0.08); $I^2=67\%$ Test for overall effect: Z=0.80 (p=0.42)						
Total	720	3409	1007	4026	100.0%	0.87 (0.77-0.97)
Heterogeneity: $\tau^2=0.01$; $\chi^2=13.88$, df=10 (p=0.18); $I^2=28\%$ Test for overall effect: Z=2.40 (p=0.02) Test for subgroup differences: $\chi^2=1.64$, df=4 (p=0.80), $I^2=0\%$						



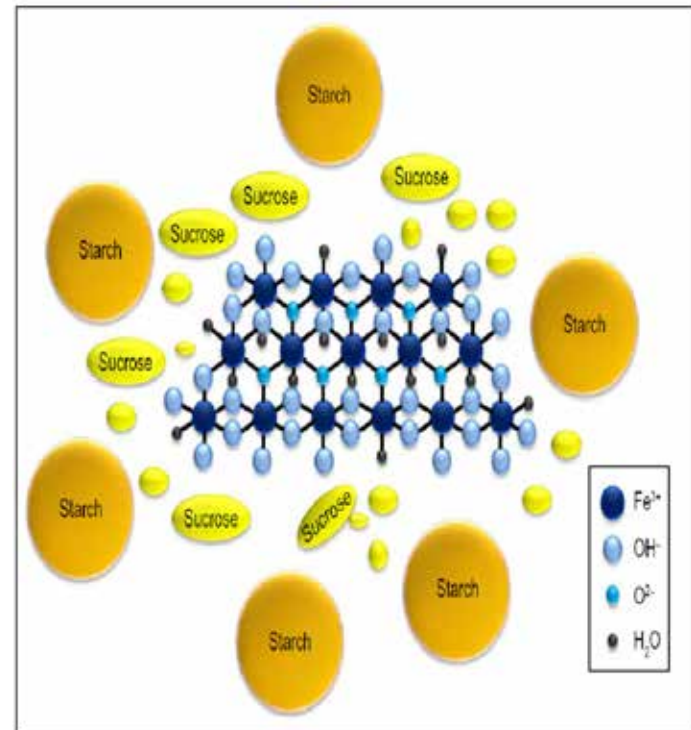
Το σουκροφερικό οξυ-υδροξειδιο (SO), είναι ένας μη-ασβεστούχος Φ.Π. με βάση το σίδηρο

● ~33% (m/m) ~μίγμα τρισθενούς σιδήρου
- οξυ-υδροξειδίου (pn-FeOOH)

● ~30% (m/m) σουκρόζη

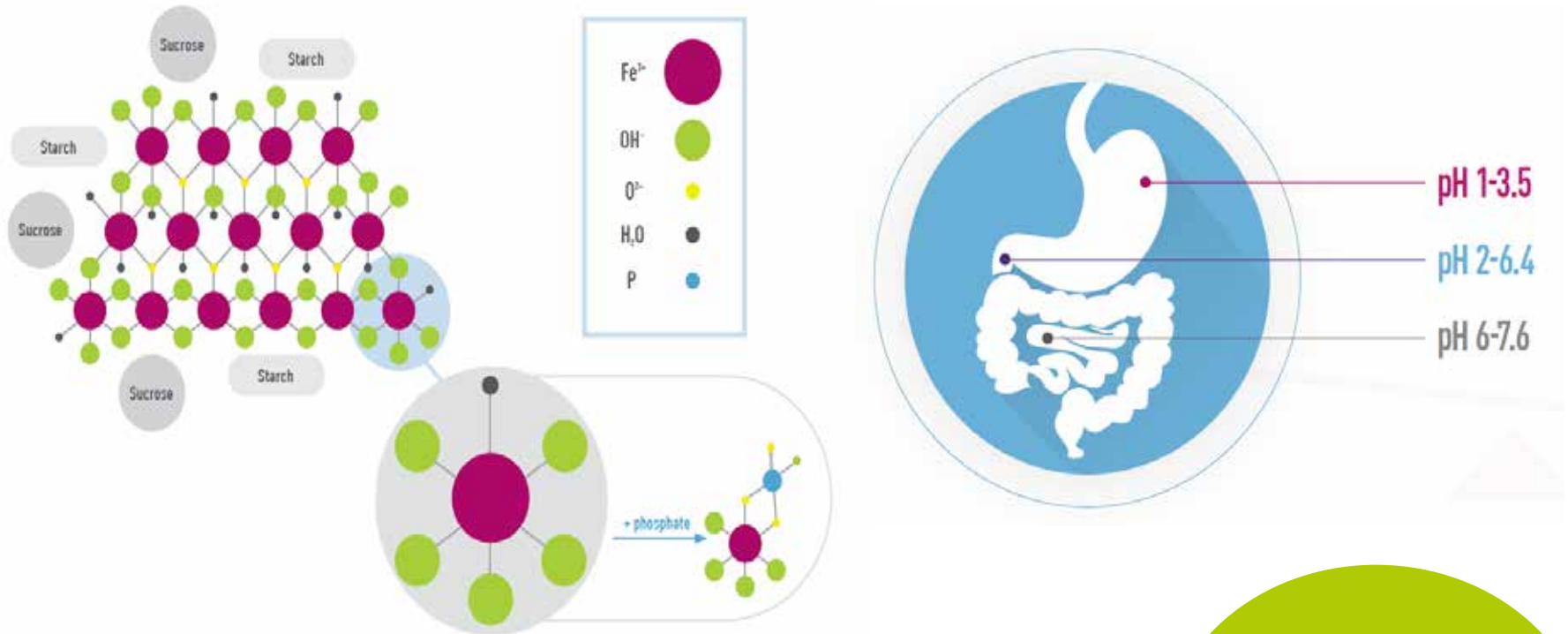
● ~28% (m/m) άμυλα

● ≤10% (m/m) νερό



- Μίγμα πολυπυρηνικού τρισθενούς σιδήρου - οξυ-υδροξειδίου (pn-FeOOH), στο οποίο η προσθήκη της σουκρόζης παρεμποδίζει τη γήρανση του συμπλόκου pn-FeOOH και διατηρεί την φωσφοροδεσμευτική του ικανότητα

Το SO έχει υψηλή φωσφοροδεσμευτική ικανότητα σε όλο το φάσμα pH της γαστρεντερικής οδού



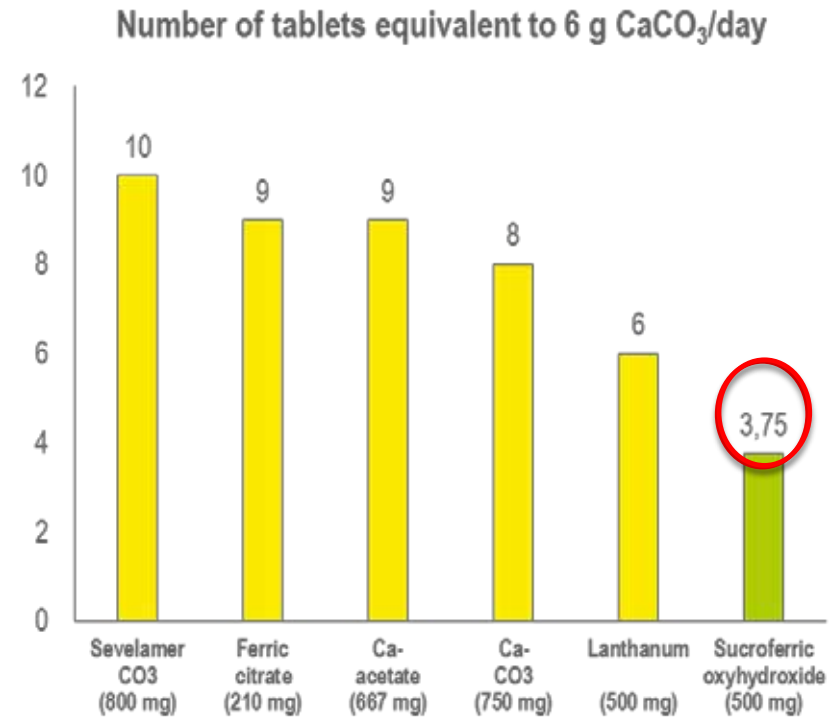
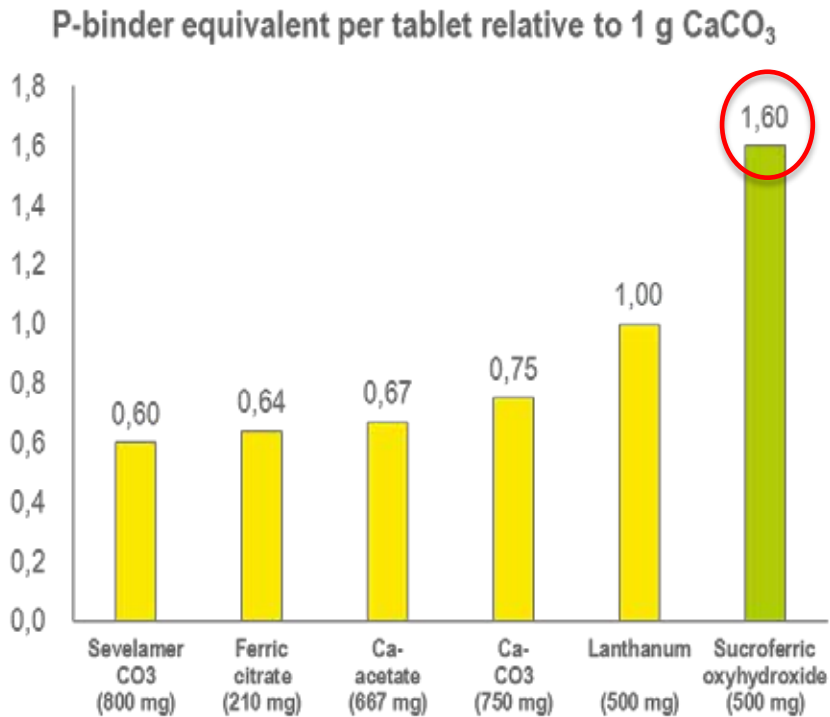
Λαμβάνοντας υπόψη ότι 1 mg σιδήρου δεσμεύει 0.26 mg P
Το 1 δισκίο SO (500 mg σιδήρου) μπορεί να δεσμεύσει 130 mg P

TA 3 ΔΙΣΚΙΑ SO
ΔΕΣΜΕΥΟΥΝ
390 MG P

1. Wilhelm M, et al. *Clin Nephrol* 2014;81(4):251-258, 2. Geisser P, et al. *Clin Nephrol* 2010;74(1):4-11

3. Floege J, et al. *Kidney Int* 2014;86(3):638-647.

Το SO είναι ένας πολύ ισχυρός Φ.Π.



- Η μεγαλύτερη ισοδύναμη δόση ανά δισκίο SO* ελαχιστοποιεί το απαιτούμενο ημερήσιο φορτίο δισκίων για τον έλεγχο του φωσφόρου

* Ως βάση θεωρήθηκε το 1g ανθρακικού ασβεστίου. Οι Φ.Π. με βάση το αλουμίνιο και το μαγνήσιο δεν αξιολογήθηκαν στην ανάλυση λόγω των γνωστών τοξικών δράσεων ή λόγω έλλειψης μακροχρόνιων δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας

Το δισκίο του SO διαλύεται γρήγορα και είναι εύκολο στη μάσηση



Start



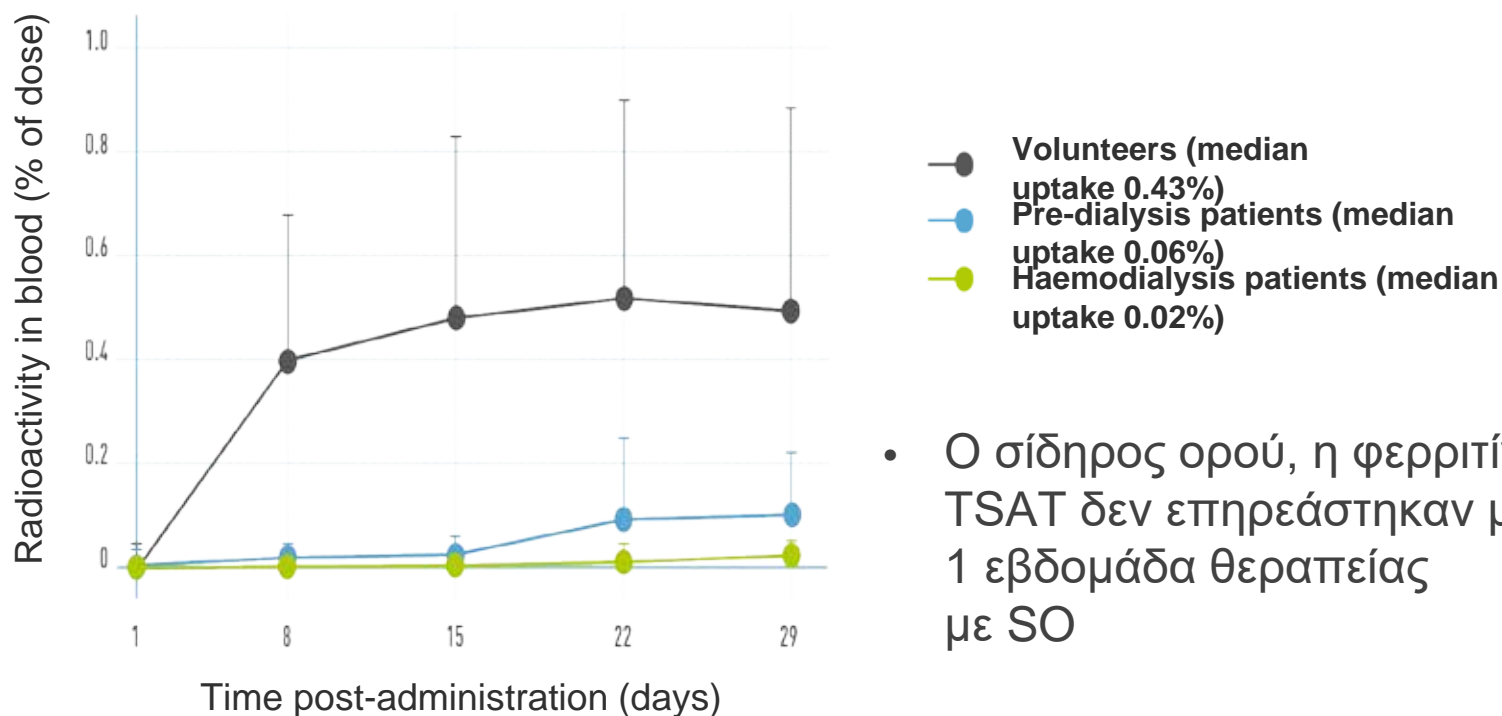
10 minutes after adding water

Fig. 3 Chewable phosphate-binder pills. As compared to the lanthanum carbonate pill, which does not disintegrate spontaneously after contact with water, the sucroferric oxyhydroxide pill rapidly falls apart

- Το δισκίο του SO διαλύεται γρήγορα κατά την επαφή με το νερό ή το σάλιο
- Μπορεί να μασηθεί ή να συνθλιβεί πριν την κατάποση προσφέροντας ευελιξία στη χορήγηση
- Το δισκίο του SO είναι εύκολο στη μάσηση. Εάν η μάσηση δεν ολοκληρωθεί, η πλήρης και γρήγορη διάλυση του δισκίου SO διευκολύνει τη συμμόρφωση του ασθενούς

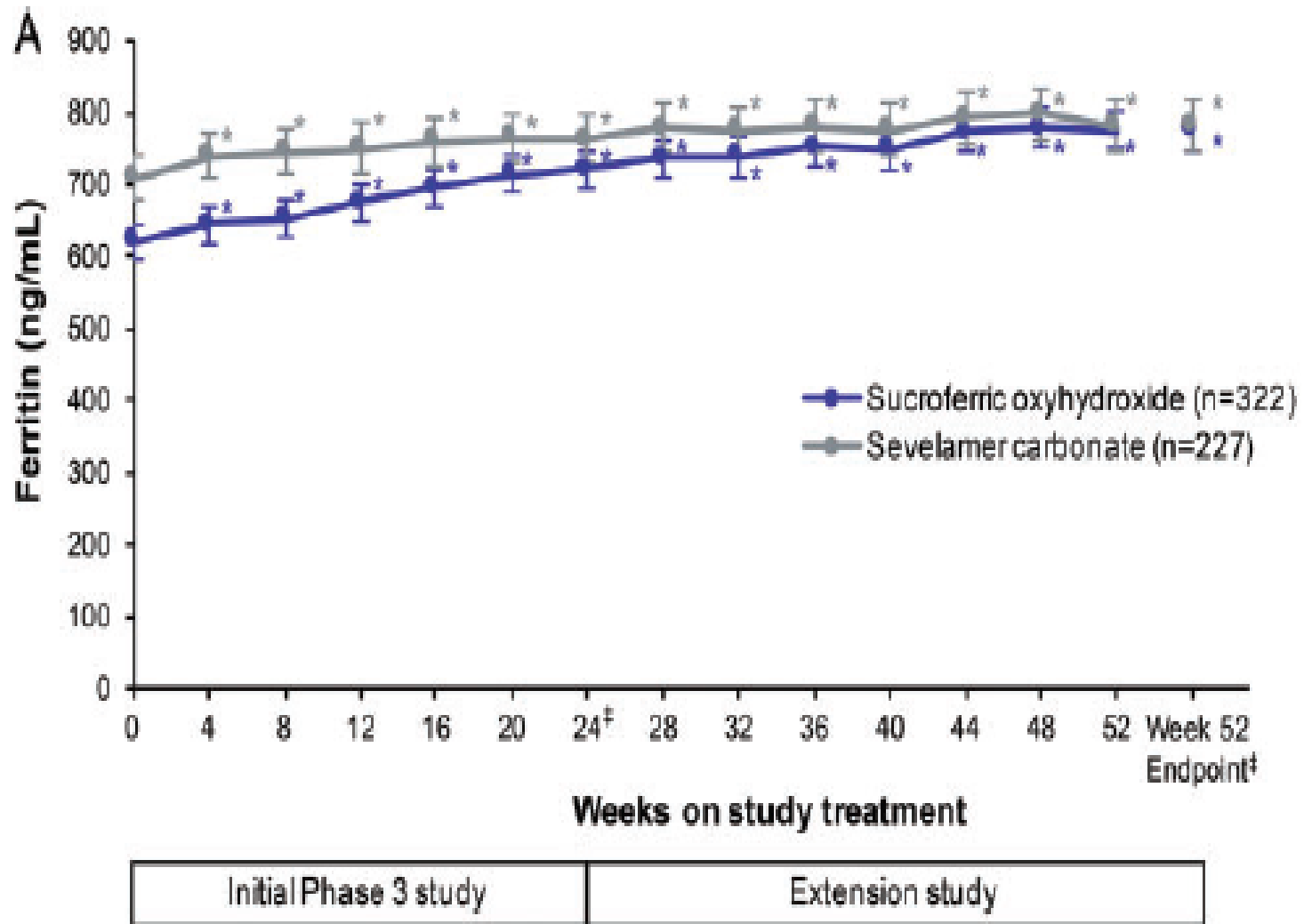
Η πρόσληψη σιδήρου με το SO είναι ελάχιστη

Η μέση πρόσληψη ραδιοεπισημασμένου σιδήρου σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι περίπου 10 φορές μικρότερη συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές



- Ο σίδηρος ορού, η φερριτίνη και το TSAT δεν επηρεάστηκαν μετά από 1 εβδομάδα θεραπείας με SO

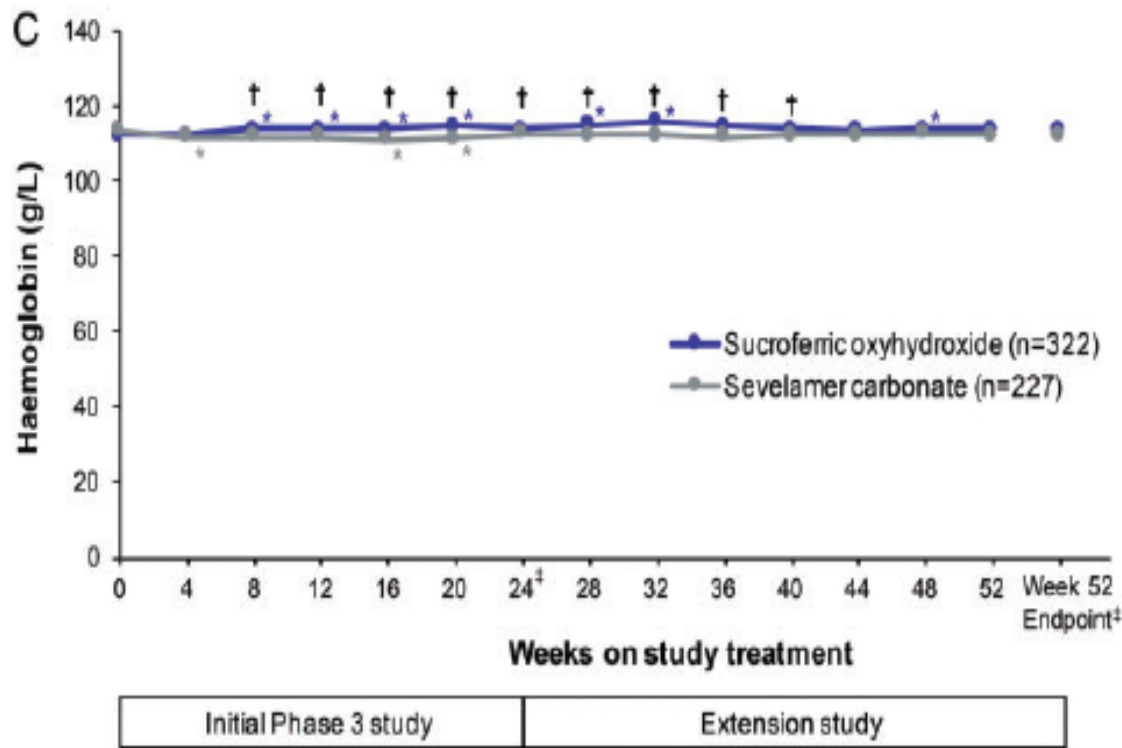
SO και επίδραση στις παραμέτρους σιδήρου: Δεδομένα 52 εβδομάδων



*p < 0.05 vs. baseline

SO και επίδραση στις παραμέτρους σιδήρου: Δεδομένα 52 εβδομάδων

- Post-hoc ανάλυση της μελέτης φάσης 3 του SO και της μελέτης επέκτασης με συνολική διάρκεια 52 εβδομάδες, για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας επίδρασης του SO στις παραμέτρους σιδήρου



*p<0.05 vs. baseline; †p<0.05 for comparison of changes from baseline (Week 0) between treatments

Πίνακας 1. Μεταβολές των παραμέτρων σιδήρου σε ασθενείς που έλαβαν ή δεν έλαβαν θεραπεία με IV σίδηρο (N = 424)

Measure	Baseline	F1	F2	Overall Comparison
Anemia and Iron Indices in Patients on IV Iron (n = 393)^b				
Ferritin (ng/ml)	984.1 ± 484.6	1070.7 ± 512.2	1070.7 ± 510.1*	0.0012
TSAT (%)	34.3 ± 11.1	35.3 ± 10.9	35.7 ± 12.4	0.08
Hemoglobin (g/dl)	10.9 ± 1	10.9 ± 1.1	10.9 ± 1.1	0.8
Anemia and Iron Indices in Patients Not on IV Iron (n = 31)^b				
Ferritin (ng/ml)	1161.1 ± 673.8	985.6 ± 608.5	926.5 ± 572.9	0.01
TSAT (%)	38.3 ± 15.3	40.6 ± 14.9	38.9 ± 16	0.4
Hemoglobin (g/dl)	12 ± 1.7	12.1 ± 1.5	12.1 ± 1.7	0.7

Values are expressed as mean ± SD

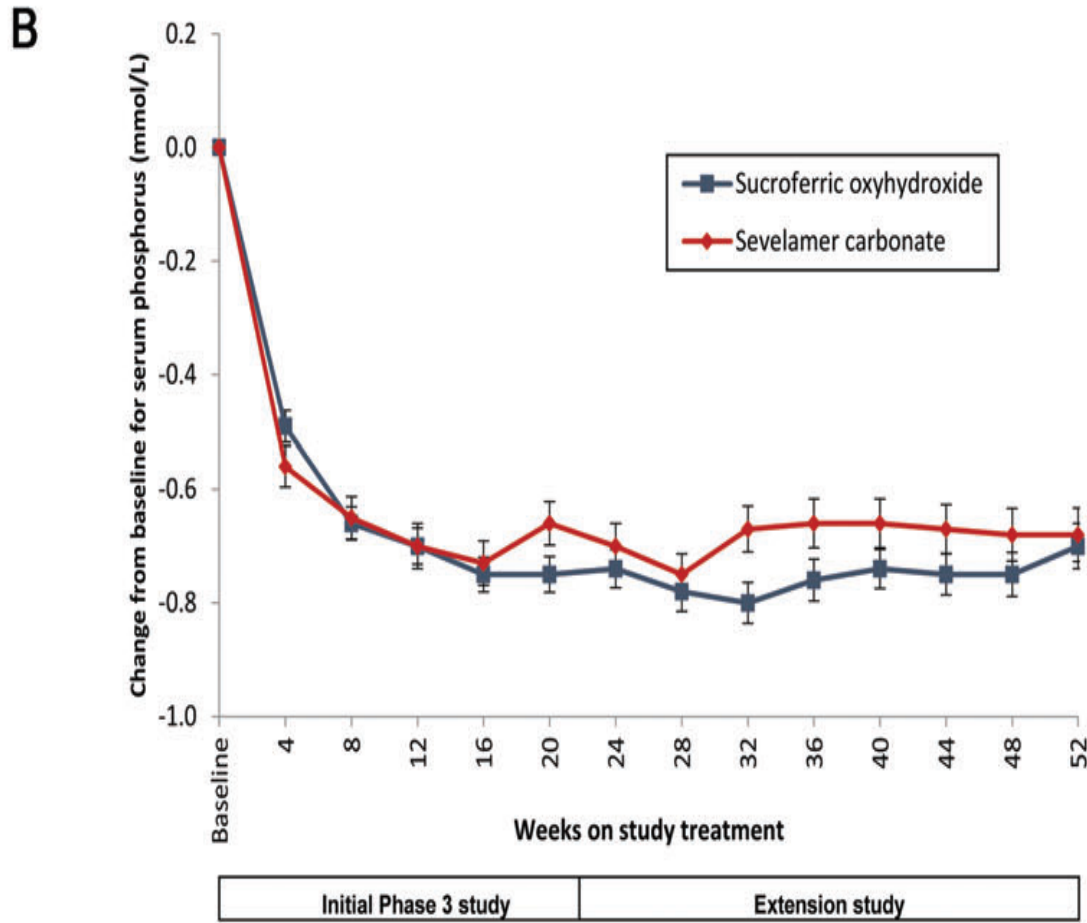
^a Overall comparisons were carried out using repeated measures ANOVA.

^b IV iron treatment included iron sucrose, ferumoxytol, and sodium ferric gluconate

* p < 0.0001 compared to baseline (paired t-test)

‡ p < 0.05 compared to baseline (paired t-test)

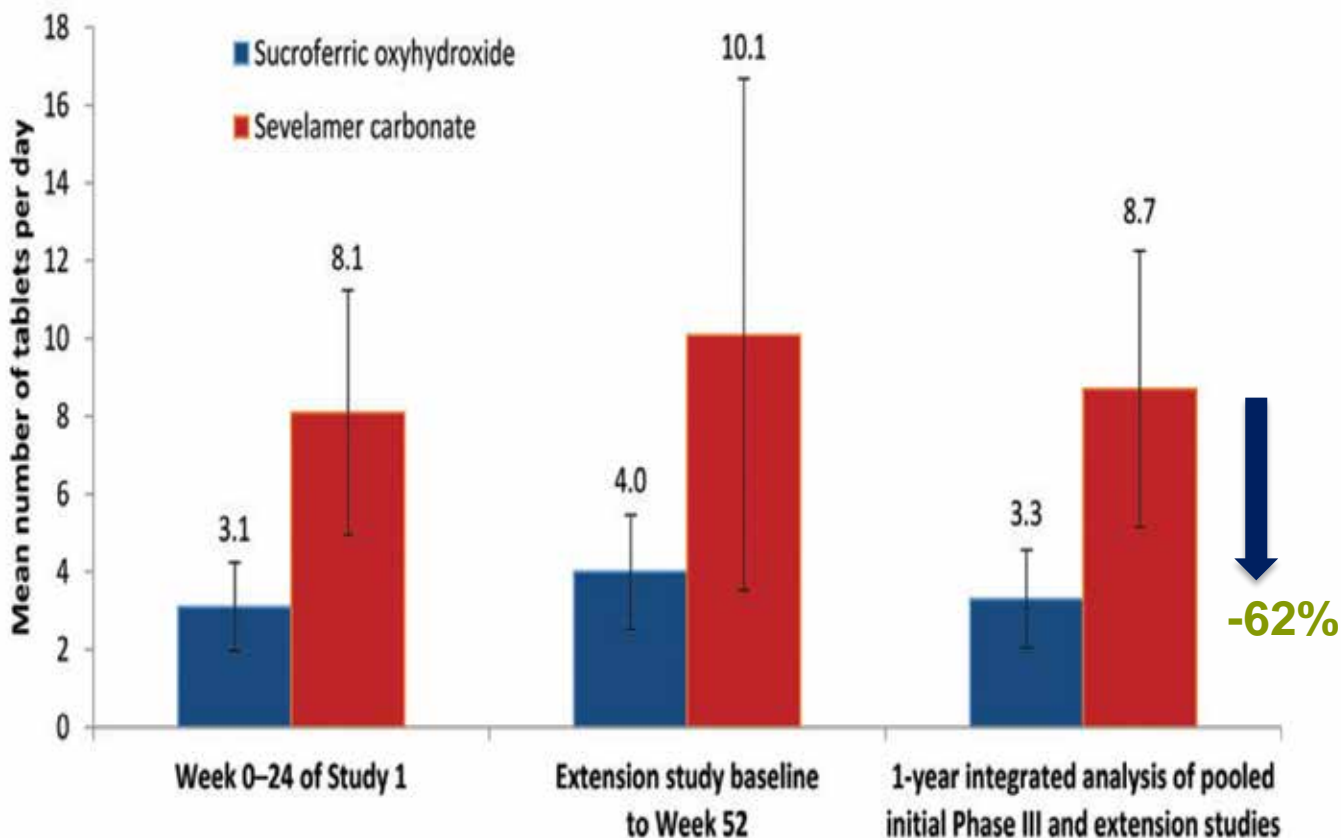
Το σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο προσφέρει αποτελεσματικό και μακροχρόνιο έλεγχο των επιπέδων φωσφόρου....



(B) Mean change (\pm standard error of the mean) from baseline in serum phosphorus concentrations over 1 year (FAS-ext; N = 644).

Το SO προσφέρει αποτελεσματικό έλεγχο του φωσφόρου με μικρό φορτίο δισκίων

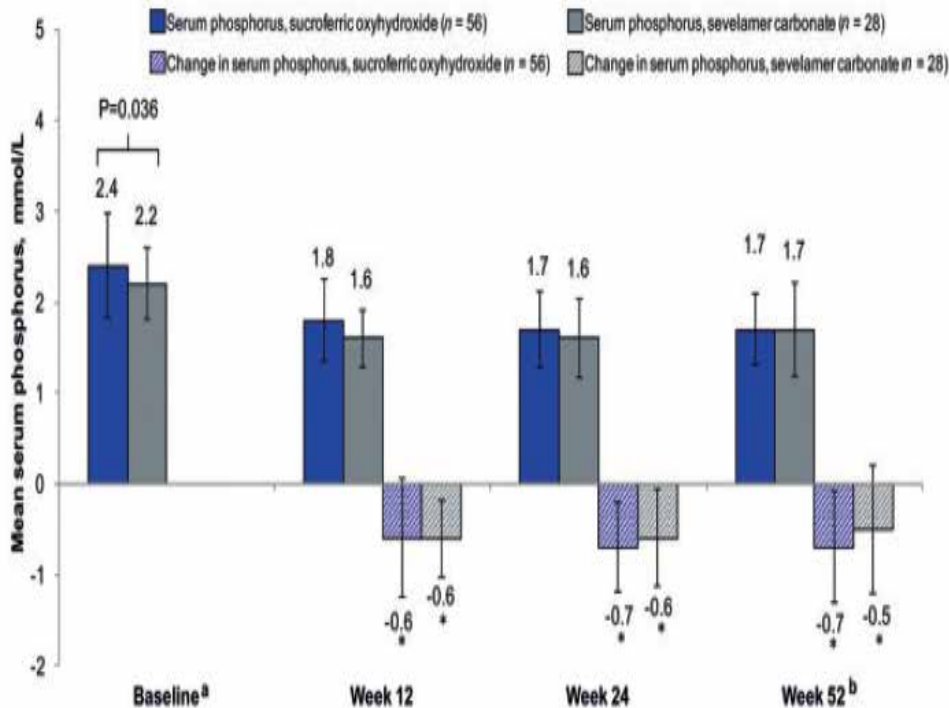
Κατά μέσο όρο 2.000 λιγότερα δισκία ετησίως συγκριτικά με την ανθρακική σεβελαμέρη



One-year efficacy and safety of the iron-based phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in patients on peritoneal dialysis

Jürgen Floege¹, Adrian C. Covic², Markus Ketteler³, Johannes Mann⁴, Anjay Rastogi⁵, Bruce Spinowitz⁶, Viatcheslav Rakov⁷, Laura J. Lisk⁷ and Stuart M. Sprague⁸

¹RWTH University Hospital Aachen, Germany, ²Gr.T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania, ³Coburg Clinic and KfH-Dialysis Center, Coburg, Germany, ⁴Munich General Hospital, Munich, Germany, ⁵University of California, Los Angeles, CA, USA, ⁶New York–Presbyterian Hospital Queens, Flushing, NY, USA, ⁷Vifor Pharma, Glattbrugg, Switzerland and ⁸NorthShore University Health System, University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Evanston, IL, USA



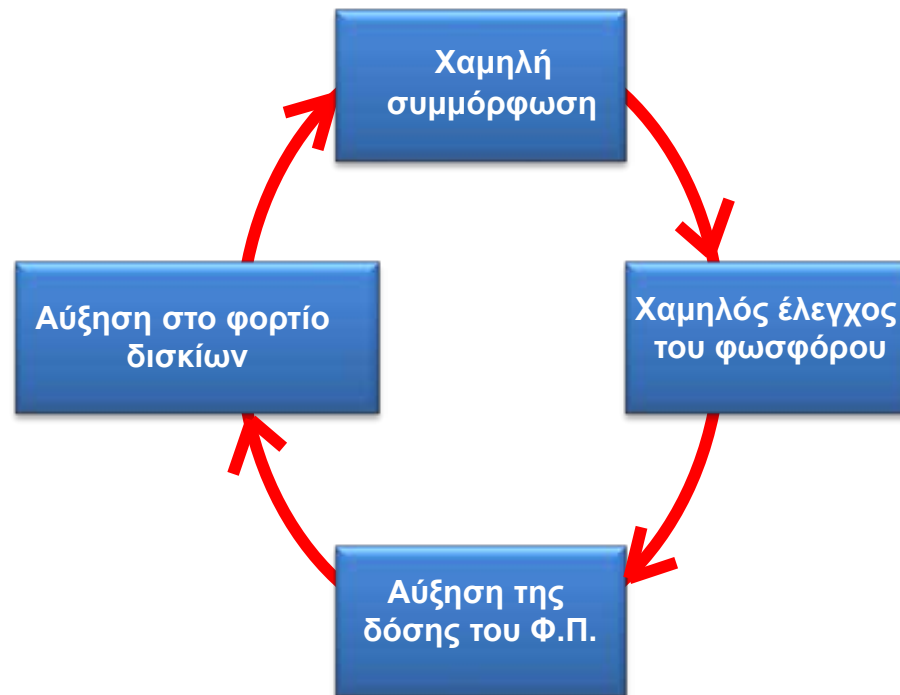
- Το SO μείωσε αποτελεσματικά και διατήρησε τα επίπεδα φωσφόρου εντός των επιθυμητών στόχων σε διάστημα 1 έτους (η αρχική τιμή του φωσφόρου ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα του SO έναντι της ομάδας της σεβελαμέρης)

- § Με μικρότερο φορτίο δισκίων συγκριτικά με την ανθρακική σεβελαμέρη (3.4 vs 8.1 δισκία/ημέρα)
- § Με υψηλή συμμόρφωση στη θεραπεία (91.2%)

- Το SO ήταν καλά ανεκτό με παρόμοιο προφίλ ασφάλειας συγκριτικά με την ανθρακική σεβελαμέρη

Ο φαύλος κύκλος της μη-συμμόρφωσης στη θεραπεία με Φ.Π.

- Στους ασθενείς με χαμηλή συμμόρφωση είχαν συνταγογραφηθεί περισσότεροι Φ.Π. και η λήψη τους ήταν μικρότερη, συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν καλή συμμόρφωση στη θεραπεία



Οι ασθενείς που δεν συμμορφώθηκαν στη θεραπεία και εμφάνισαν υψηλά επίπεδα φωσφόρου λάμβαναν μεγάλες δόσεις Φ.Π.

Το SO είναι καλά ανεκτό

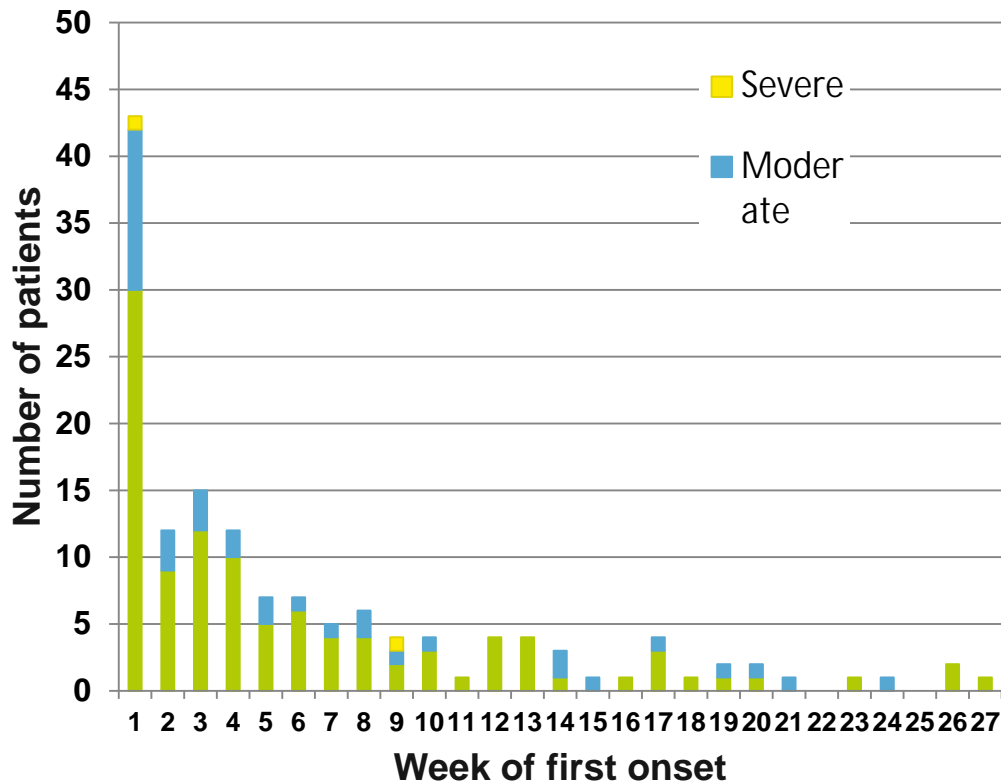
Το μακροχρόνιο προφίλ ασφάλειας του SO είναι συγκρίσιμο με εκείνο της ανθρακικής σεβελαμέρης

- Στη μελέτη φάσης III οι πιο συχνές ΑΕ, ήταν οι γαστρεντερικές διαταραχές και στις δύο ομάδες θεραπείας
- Οι πιο συχνές γαστρεντερικές διαταραχές με τη θεραπεία με SO, ήταν η διάρροια και η υπέρχρωση κοπράνων στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, των οποίων η επίπτωση μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου
- Η διάρροια προέκυψε στο 11.6% των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες
- Στις μακροχρόνιες μελέτες διάρκειας 55 εβδομάδων, η πλειοψηφία των περιστατικών διάρροιας ήταν παροδικές, προέκυψαν κατά τα πρώιμα στάδια της έναρξης της θεραπείας και κατέληξαν σε διακοπή της θεραπείας μόνο στο 3.1% των ασθενών

Το SO είναι καλά ανεκτό

Τα περιστατικά διάρροιας στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με SO ήταν ήπια και παροδικά (αναφέρθηκε ως μαλακά κόπρανα)

Χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση και χαρακτηριστικά της διάρροιας σε ασθενείς που έλαβαν SO (N=707)



- Η διάρροια γενικά εμφανίστηκε νωρίς στη διάρκεια της θεραπείας και υποχώρησε χωρίς να χρειαστεί ειδική θεραπευτική αγωγή ή αλλαγή της θεραπείας
- Η διάρροια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε μόνο 2.8% των ασθενών σε διάστημα 6 μηνών

Το απλό δοσολογικό σχήμα του SO μπορεί να βελτιώσει τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία

Περιγραφή μελέτης	Συμμόρφωση στη θεραπεία (%)	Sucroferic Oxyhydroxide
Πολυκεντρική, ανοιχτή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III και μελέτη επέκτασης σε 1.055 ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου και υπερφωσφαταιμία	0-24 εβδομάδες (Αρχική μελέτη)	83%
	25-52 εβδομάδες (Μελέτη επέκτασης)	86%
Ανάλυση δεδομένων της μελέτης φάσης III και της μελέτης επέκτασης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περιτοναϊκή κάθαρση για διάστημα 1 έτους	0-52 εβδομάδες (Ανάλυση δεδομένων σε περιτοναϊκούς ασθενείς)	91%

Floege J, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(6):1037–1046

Floege J, et al. *Kidney Int* 2014;86(3):638–647

Floege J et al. *Nephrol Dial Transplant* 2017;1-91

Το SO μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με διάφορα άλλα φάρμακα

ANTIBIOTICS	✓ Ciprofloxacin [†]	✓ Cephalexin [†]		
ANTI-PLATELET AGENTS	✓ Clopidogrel [†]	✓ Acetylsalicylic acid [†]	✓ Warfarin [†]	
HEART CONDITION AGENTS	✓ Quinidine [†]	✓ Digoxin [†]		
DIURETIC AGENTS	✓ Hydrochlorothiazide [†]	✓ Furosemide [†]		
ANTIHYPERTENSIVE AGENTS	✓ Enalapril [†]	✓ Metoprolol [†] §	✓ Nifedipine [†]	✓ Losartan [†]

[†] In vitro drug-drug interaction studies.¹

[‡] In vitro drug-drug interaction studies.¹

[§] Data from clinical studies.¹

Το SO μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με διάφορα άλλα φάρμακα

ANTIDIABETIC AGENTS	✓ Metformin †	✓ Pioglitazone †
PROTON PUMP INHIBITORS	✓ Omeprazole ‡	
STATINS	✓ Atorvasatin §	✓ Simvastatin §
CKD-MBD AGENTS	✓ Cinacalcet †	✓ Oral vitamin D analogues §
FAECAL OCCULT BLOOD TESTS	✓ Guaiac based (Haemocult)	✓ Immunological based (iColo Retal, Hexagon Obti)

† In vitro drug-drug interaction studies.

‡ In vitro drug-drug interaction studies.¹

§ Data from clinical studies.¹



Real-world effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in patients on chronic hemodialysis: A retrospective analysis of pharmacy data

©2017 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0301-0430

DOI 10.5414/CN109021
e-pub: June 7, 2017

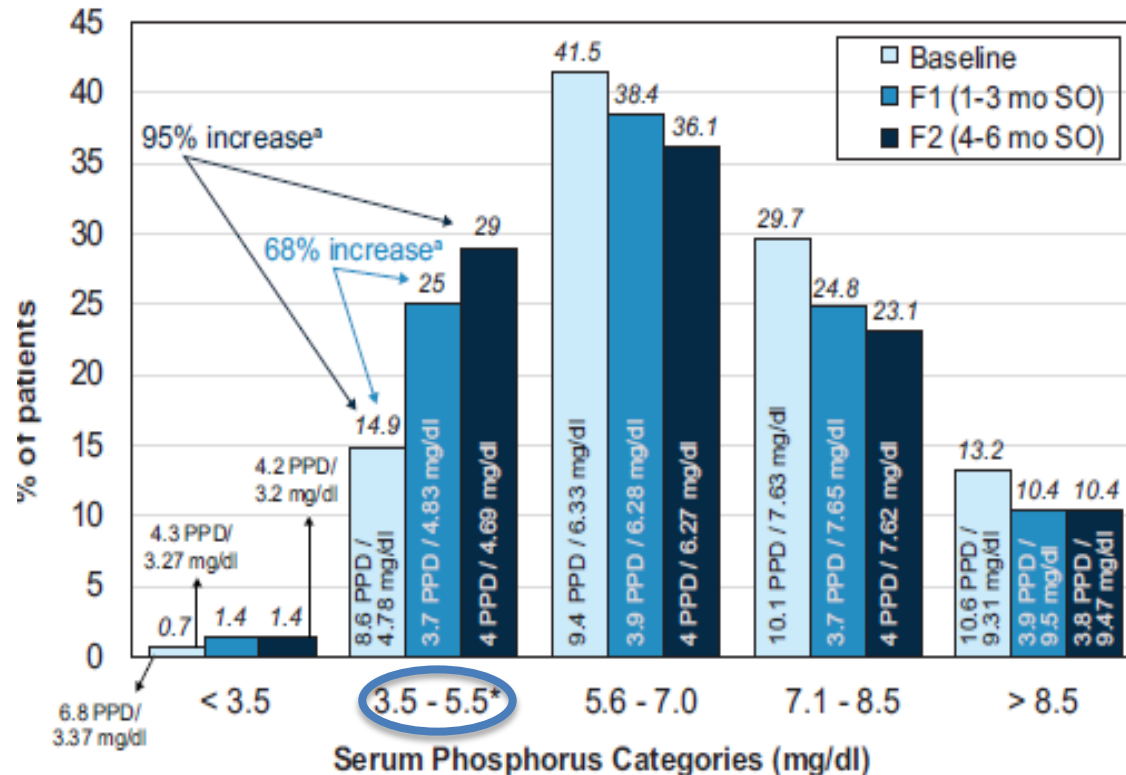
Daniel W. Coyne¹, Linda H. Ficociello², Vidhya Parameswaran², Ludmila Anderson², Sharanya Vemula², Norma J. Ofsthun², Claudy Mullon², Franklin W. Maddux², Robert J. Kossmann², and Stuart M. Sprague³

¹Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, ²Fresenius Medical Care North America, Waltham, MA, and ³NorthShore University Health System-University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Evanston, IL, USA

Serum Phosphorus and Pill Burden in Hemodialysis Patients Switched to Sucroferric Oxyhydroxide (SO) as Part of Routine Care

Linda H Ficociello, Vidhya Parameswaran, Clouly Mullon, Norma J Ostfurn, Carly R Von Zandt, Franklin W Moddus, Robert J Kossmann. Fresenius Medical Care North America, Waltham, MA, USA

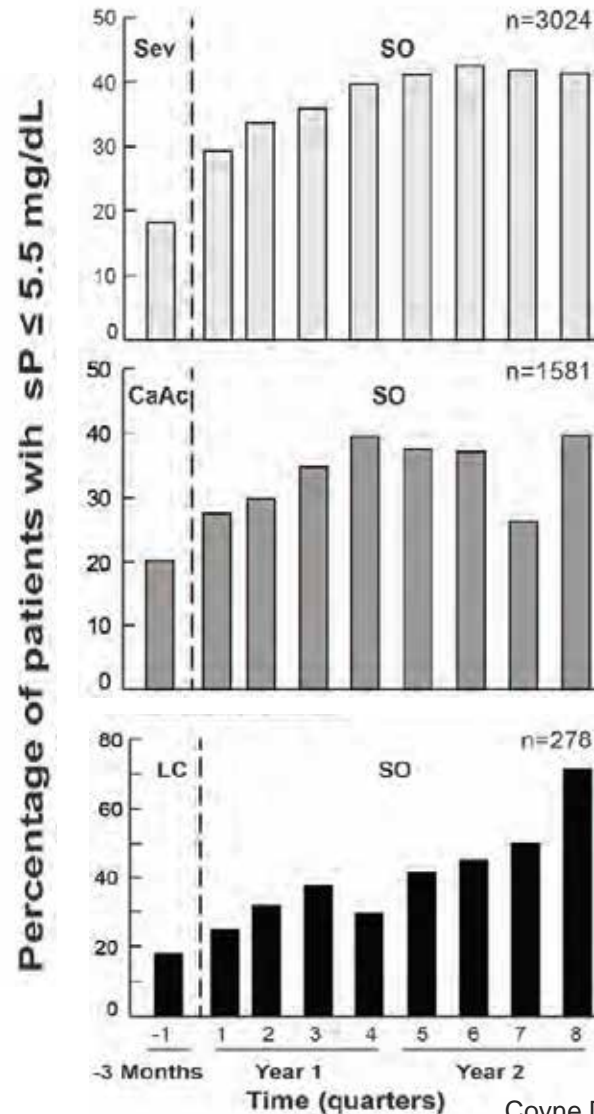
Figure 1. Distribution of Serum Phosphorus Among HD Patients



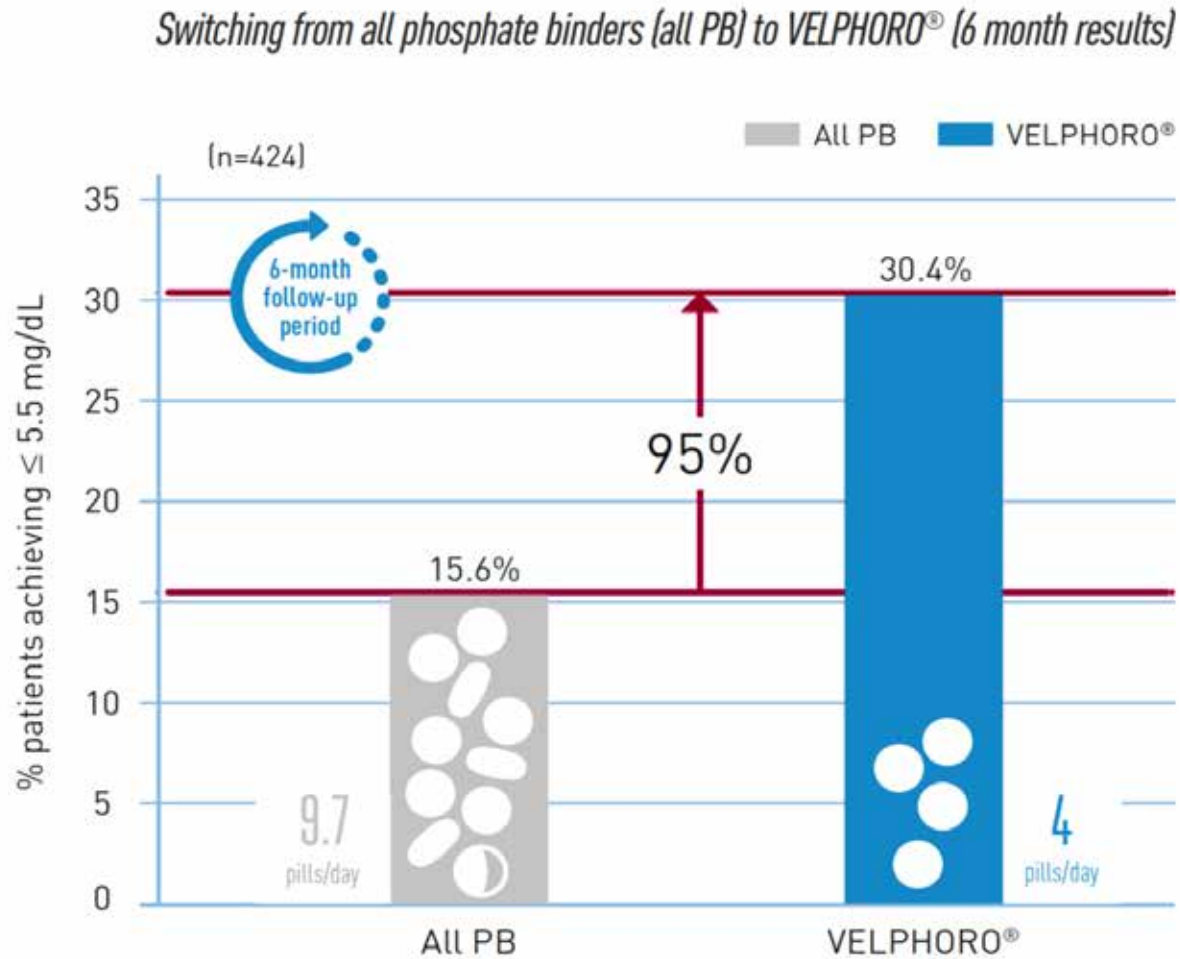
- * KDOQI-defined recommended range of serum phosphorus among hemodialysis patients
 - Comparison of % of patients with in-range serum phosphorus, overall and pair-wise $p < 0.0001$
- PPD = Pills per day

Real-world effectiveness (2 έτη σε μονοθεραπεία με SO)

- Σε αρρυθμιστους ασθενείς με υπερφωσφαταιμία, η αλλαγή της θεραπείας από άλλο Φ.Π. σε μονοθεραπεία με VELPHORO για διάστημα 2 ετών:
 - § **Αύξησε κατά 117%** το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε το στόχο του φωσφόρου ($P \leq 5.5$ mg/dl)
 - από 18.9% σε 41% ($p=0.001$)
 - § **Μείωσε το ημερήσιο φορτίο δισκίων > 50%** (4.2-4.7 δισκία/ημέρα)



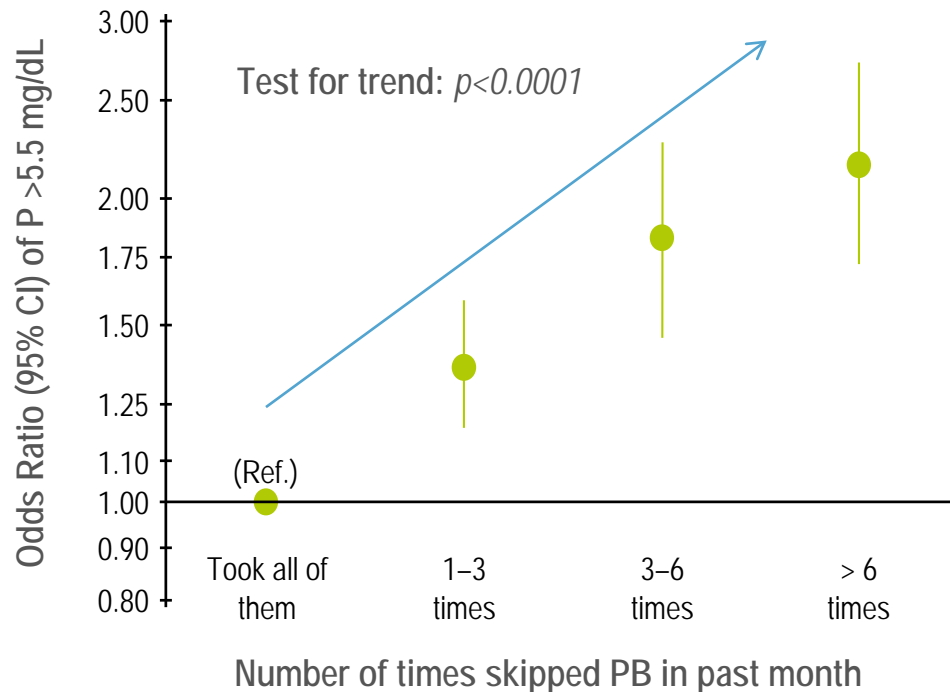
Real-world effectiveness: **Αλλαγή από άλλο Φ.Π σε SO**



Ο έλεγχος του φωσφόρου επηρεάζεται αρνητικά από τη χαμηλή συμμόρφωση στη θεραπεία

The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)

Οι ασθενείς που έχασαν συχνότερα δόσεις από τη θεραπεία με Φ.Π. είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν υψηλά επίπεδα φωσφόρου >5.5 mg/dL



Adjusted for case mix and PTH.

P=Phosphorus; PB=Phosphate binder; PTH=Parathyroid hormone.
Adapted from Fissell RB, et al. *Hemodial Int* 2016;20(1):38-49.



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Cost Effectiveness of Sucroferric Oxyhydroxide Compared with Sevelamer Carbonate in the Treatment of Hyperphosphataemia in Patients Receiving Dialysis, from the Perspective of the National Health Service in Scotland

Florian S. Gutzwiller¹ · Alena M. Pfeil¹ · Zanfina Ademi¹ · Patricia R. Blank¹ · Peter G. Braunhofer² · Thomas D. Szucs¹ · Matthias Schwenkglenks¹

Published online: 3 September 2015

© The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Background Hyperphosphataemia is common and harmful in patients receiving dialysis. Treatment options include noncalcium-based phosphate binders such as sevelamer carbonate (SC) and sucroferric oxyhydroxide (PA21).

Objective The aim of this study was to determine the health economic impact of PA21-based strategies compared with SC-based strategies, from the perspective of the Scottish National Health Service (NHS).

Conclusions The use of PA21 versus SC in hyperphosphataemic patients being intolerant of calcium-based phosphate binders may be cost saving and yields only very limited disadvantages in terms of quality-adjusted survival. PA21 appears to be cost-effective from the perspective of the Scottish NHS.

undiscounted survival was estimated to be 7.61 years per patient in both strategies. PA21 patients accrued less QALYs (2.826) than SC patients (2.835), partially due to differential occurrence of side effects. Total costs were £13,119 and £14,728 for PA21 and SC, respectively (difference per patient of £1609). By using PA21 versus SC,

✉ Florian S. Gutzwiller
fgutzwiller@gmx.ch

¹ Institute of Pharmaceutical Medicine (ECPM), University of Basel, Klingelbergstrasse 61, 4056 Basel, Switzerland

² Vifor Pharma AG, Glattpburg, Switzerland

one would save £174,999 (or £123,463 when including dialysis and transplantation costs) for one QALY forgone. A scenario modelling the nonsignificant reduction in mortality (relative risk 0.714) observed in the trial yielded an ICER for PA21 of £22,621 per QALY gained. In probabilistic sensitivity analysis of the base-case, PA21 was dominant in 11 %, and at least cost-effective in 53 %, of iterations, using a threshold of £20,000 per QALY gained.

Conclusions The use of PA21 versus SC in hyperphos-

phataemic patients being intolerant of calcium-based phosphate binders.

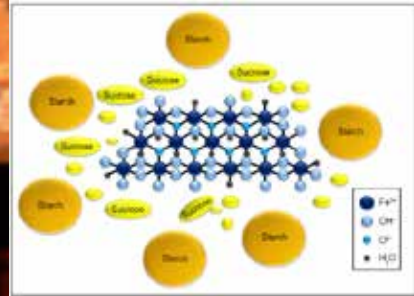
In patients receiving maintenance dialysis intolerant of calcium-based phosphate binders, compared with sevelamer carbonate treatment PA21 appears to be cost saving and appears to yield only very limited disadvantages in terms of quality-adjusted survival from the perspective of the Scottish National Health Service.

Due to lack of data, certain assumptions had to be made. Future studies are needed to provide evidence of long-term outcomes.

Συμπεράσματα

Η αλλαγή από άλλο Φ.Π. σε μονοθεραπεία με σουκροφερικό οξυ-υδροξείδιο (SO):

- § **Αυξάνει σημαντικά το ποσοστό των ασθενών, που επιτυγχάνουν το στόχο του φωσφόρου (KDOQI) κατά:**
 - Ø 68% στη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου ($p < 0.0001$)
 - Ø 95% στη διάρκεια του 1^{ου} εξαμήνου ($p < 0.0001$)
- § **Μειώνει το φορτίο των δισκίων κατά 60% ($p < 0.0001$)**
 - Ø Από 9.7 σε 3.8 δισκία ημερησίως στο 1^ο τρίμηνο θεραπείας με SO
 - Ø Από 9.7 σε 4 δισκία ημερησίως στο 2^ο εξάμηνο θεραπείας με SO
- § **Αυξάνει σημαντικά ($p < 0.0001$) το ποσοστό των ασθενών, που επιτυγχάνουν το στόχο του γινομένου Ca \times P κατά 41% στο 1^ο τρίμηνο και 65% αντίστοιχα στο 1^ο εξάμηνο.**



Ευχαριστώ πολύ
για την προσοχή σας