



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ
ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«The efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide versus sevelamer carbonate in dialysis patients: A meta-analysis of randomized controlled trials»

«Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του σουκροφερρικού όξυ-υδροξειδίου εναντίον της καρβονικής σεβελαμέρης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση: Μία μέτα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών»

Χρήστος Γεωργόπουλος

Υπεύθυνος ΠΜΣ: Ζιντζαράς Ηλίας

Τριμελής Επιτροπή:

1. Δαρδιώτης Ευθύμιος (Επιβλέπων)
2. Δοξάνη Χρυσούλα
3. Ζιντζαράς Ηλίας

Φεβρουάριος, 2023

[0]

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
A. Περιλήψεις	2
1. Abstract	2
2. Περίληψη	3
B. Εισαγωγή	4
Γ. Μέθοδοι	6
Γ.1 Πηγές Δεδομένων και Στρατηγική αναζήτησης	6
Γ.2 Δεδομένα	8
Γ.3 Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο	8
Γ.4 Στατιστική Ανάλυση	8
Δ. Αποτελέσματα	9
Δ.1 Επιλογή Μελετών και βασικών χαρακτηριστικών	9
Δ.2 Παράμετροι της οστικής νόσου-διαταραχή οστών και μετάλλων	10
Δ.3 Ασφάλεια	12
Δ.4 Σφάλμα Δημοσίευσης (publication bias)	14
E. Συμπεράσματα-Συζήτηση	15
E1. Περιορισμοί της Μελέτης	17
E2. Σύγκρουση συμφερόντων	17
ΣΤ. Αναφορές	18

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

1. Abstract

Introduction: Phosphate binders are commonly used in patients receiving RRT, aiming to reduce and maintain serum phosphorus. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder has been linked to reduced lifespan and worsened quality of life.

Scope: This study aims to examine the efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide versus sevelamer carbonate in patients receiving RRT.

Methods: Data sources examined were MEDLINE(PubMed), Scopus, and the Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials from September 2014 to March 2021. We examined RCTs that compared sucroferric oxyhydroxide versus sevelamer carbonate in the adult population receiving RRT.

Results: The inclusion criteria were met by 5 studies. There was a statistically significant difference in the reduction of serum phosphorus between the two groups {MD: -0.05 mmol/l, 95% CI common(fixed)effect: -0.1 to 0.00, p-value:0.035}. A statistically significant difference was observed in serum i-PTH reduction between the two drugs {MD: -2.84 mmol/l, 95% CI common(fixed)effect: -3.54 to -2.14, p-value<0.001}. No statistically significant difference was observed in all adverse events between the two groups (OR:1.06, 95% CI:0.64-1.76, random effects model).

Conclusion: The meta-analysis of RCTs proved that Sucroferric oxyhydroxide controls serum phosphorus as effectively as sevelamer without any increase in the adverse event ratio. Sucroferric oxyhydroxide is another option for patients receiving RRT with hyperphosphatemia.

Keywords: meta-analysis, sevelamer carbonate, sucroferric oxyhydroxide, renal replacement therapy

2. Περίληψη

Εισαγωγή: Τα φωσφοροδεσμευτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση, με στόχο τη μείωση και τη διατήρηση του φωσφόρου του ορού. Η χρόνια νεφρική νόσος - διαταραχή μετάλλων και οστών έχει συνδεθεί με μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης και ποιότητας ζωής.

Στόχος: Η μελέτη στοχεύει στο να εξετάσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σουκροφερρικού όξυ-υδροξειδίου έναντι της καρβονικής σεβελαμέρης σε ασθενείς που λαμβάνουν εξωνεφρική κάθαρση.

Μέθοδοι: Οι πηγές δεδομένων περιλάμβαναν τη MEDLINE(PubMed), τη Scopus και το Κεντρικό Μητρώο Ελεγχόμενων Κλινικών Δοκιμών της Cochrane από τον Σεπτέμβριο του 2014 έως τον Μάρτιο του 2021. Αναζητήσαμε ΤΚΔ που συνέκριναν το σουκροφερρικό όξυ-υδροξείδιο με την καρβονική σεβελαμέρη σε ενήλικο πληθυσμό υπό εξωνεφρική κάθαρση.

Αποτελέσματα: Συνολικά 5 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Ανευρίσκεται στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση του φωσφόρου του ορού μεταξύ των δύο ομάδων {MD: -0,05 mmol/l, 95% CI μοντέλο σταθερών επιδράσεων: -0,1 έως 0,00, p-value: 0,035}. Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στην μείωση της i-PTH ορού μεταξύ των δύο φαρμάκων {MD: -2,84 mmol/l, 95% CI -μοντέλο σταθερών επιδράσεων: -3,54 έως -2,14, p<0,001}. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην

εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων μεταξύ των δύο ομάδων (OR:1,06, 95% CI:0,64-1,76, μοντέλο τυχαίων επιδράσεων).

Συμπέρασμα: Το σουκροφερρικό όξυ-υδροξείδιο μειώνει τον φώσφορο του ορού εξίσου αποτελεσματικά με τη σεβελαμέρη χωρίς να αυξάνει την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων. Το σουκροφερρικό όξυ-υδροξείδιο είναι μια άλλη πολύτιμη επιλογή για ασθενείς που λαμβάνουν εξωνεφρική κάθαρση, με υπερφωσφαταιμία.

Λέξεις-κλειδιά:Μέτα-ανάλυση, καρβονική σεβελαμέρη, σουκροφερρικό όξυ-υδροξείδιο, εξωνεφρική κάθαρση

B. Εισαγωγή

Οι ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο αναπτύσσουν μειωμένη νεφρική απέκκριση του φορτίου φωσφόρου που λαμβάνουν διατροφικά κάτι που οδηγεί σε αυξημένο ισοζύγιο φωσφόρου στον οργανισμό. Η υπερφωσφαταιμία οδηγεί σε αύξηση του παράγοντα FGF-23, με αποτέλεσμα να προκαλείται αντιρροπιστική έκκριση φωσφόρου στο σωληνάριο. Παρόλαυτα καθώς η χρόνια νεφρική νόσος εξελίσσεται οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί απέκκρισης του φωσφόρου από του νεφρούς τείνουν να αποτύχουν με αποτέλεσμα την αντιρροπιστική έκκριση της παραθορμόνης του ορού(i-PTH). Στα τελικά στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου, ο μηχανισμός απέκκρισης του φωσφόρου αλλά και ο μηχανισμός επαναρρόφησης του ασβεστίου στο σωληναριακό κύτταρο φθίνουν με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για υπασβεστιαμία και υπερφωσφαταιμία¹. Αυτή η διαταραχή με τη σειρά της προκαλεί ακόμα μεγαλύτερη αύξηση της i-PTH του ορού κάτι που σταδιακά οδηγεί στην σε μία κατάσταση που περιγράφεται

¹ Ruospo M., "Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD), 2018

ως χρόνια νεφρική νόσος-διαταραχή των οστών και των μετάλλων. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με διαταραχή των οστών και των μετάλλων(συνηθώς ΧΝΝ σταδίου IIIα-V) έχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ειδικότερα τα κατάγματα ισχίου σε αυτή τη κατηγορία ασθενών σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα². Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του KDIGO-CKD-MBD (2017) συστήνεται ότι η απόφαση για έναρξη θεραπείας για μείωση του φωσφόρου του ορού θα πρέπει να εφαρμόζεται όταν υπάρχει εμμένουσα ή επιδεινούμενη υπερφωσφαταιμία ενώ δίνεται αυστηρή σύσταση για μείωση των επιπέδων του φωσφόρου του ορού προς τα φυσιολογικά επίπεδα. Παρ' όλα αυτά η εξωνεφρική κάθαρση καθώς και ο περιορισμός της ημερήσιας πρόσληψης φωσφόρου συνήθως δεν επαρκούν για την μείωση των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό. Τα φωσφοροδεσμευτικά μπορούν να βελτιώσουν τα επίπεδα φωσφόρου του ορού σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση και να βοηθήσουν στην επίτευξη των ιδανικών επιπέδων φωσφόρου του ορού για αυτή την κατηγορία ασθενών³. Η καρβονική σεβελαμέρη αποτελεί το πρώτο μη απορροφήσιμο, μη ασβεστούχο φωσφοροδεσμευτικό φάρμακο το οποίο έχει αποδείξει ικανοποιητικό έλεγχο του φωσφόρου του ορού και καλύτερο έλεγχο της i-PTH σε σχέση με τα παλαιότερα ασβεστούχα φωσφοροδεσμευτικά⁴. Το σουκροφερρικό οξύ-υδροξείδιο αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή ενός σιδηρούχου φωσφοροδεσμευτικού το οποίο πλεονεκτεί έναντι της σεβελαμέρης στο ότι απαιτεί λιγότερη ημερήσια πρόσληψη δόσεων για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου, επομένως θα μπορούσε να αποτελέσει μια εναλλακτική επιλογή στη

² Ketteler, Executive summary of the 2017 KDIGO (CKD-MBD) Guideline Update 2017

³ Isakova, Phosphorus binders and survival on hemodialysis, 2009

⁴ DI IB, 2013

διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση⁵. Πραγματοποιήσαμε μία μέτα-ανάλυση η οποία συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σουκροφερρικού όξυ-υδροξειδίου έναντι της σεβελαμέρης.

Γ. Μέθοδοι

Γ.1 Πηγές Δεδομένων και Στρατηγική αναζήτησης

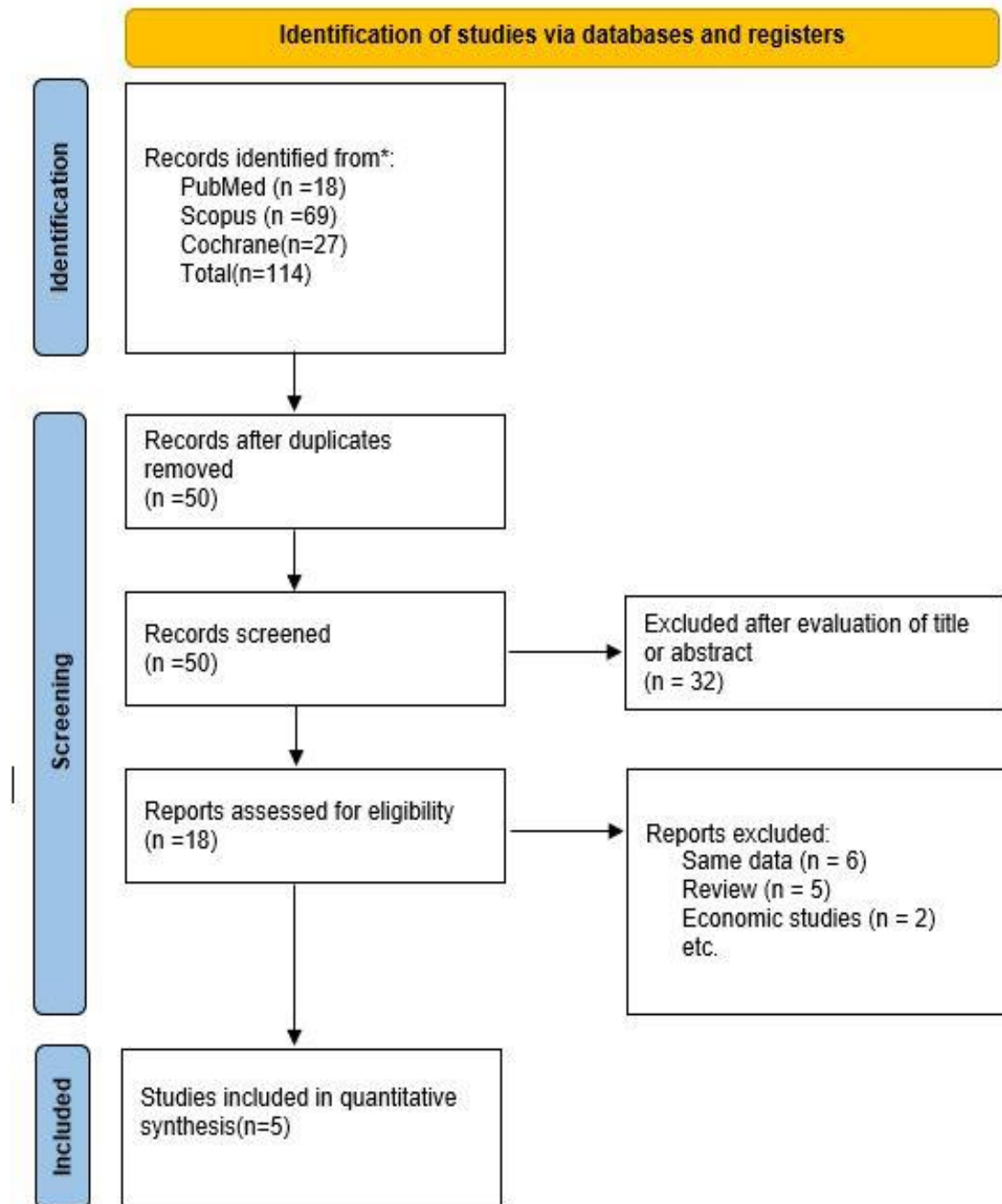
Οι βάσεις δεδομένων που διερευνήθηκαν ήταν η MEDLINE(PubMed), το Scopus και το Κεντρικό Μητρώο Ελεγχόμενων Κλινικών Δοκιμών της Cochrane από τον Σεπτέμβριο του 2014 έως τον Μάρτιο του 2021. Η αναζήτηση περιλάμβανε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν το σουκροφερρικό όξυ-υδροξείδιο με την καρβονική σεβελαμέρη σε ενήλικο πληθυσμό που υποβάλλεται σε εξωνεφρική κάθαρση. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε ήταν (Sucroferric oxyhydroxide **OR** velphoro) **AND** (sevelamer carbonate) **AND** (dialysis) σε συνδυασμό με τον αλγόριθμο της Cochrane για τον εντοπισμό τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών: **AND** ("Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[tiab]).

Πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση των τίτλων και των περιλήψεων των σχετικών άρθρων. Οποιαδήποτε μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή και συνέκρινε το σουκροφερρικό όξυ-υδροξείδιο έναντι της καρβονικής σεβελαμέρης σε ενήλικο πληθυσμό που υποβαλλόταν σε

⁵ Koiwa, a PHASE II Study, 2016

εξωνεφρική κάθαρση, πληρούσε τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



Γ.2 Δεδομένα

Πραγματοποιήθηκε απόσπαση των δεδομένων και των χαρακτηριστικών των μελετών. Κάθε μελέτη αξιολογήθηκε για τον κίνδυνο σφάλματος με τη χρήση του εγχειριδίου της Cochrane για τις συστηματικές ανασκοπήσεις και τις παρεμβάσεις⁶.

Γ.3 Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο

Το πρωτεύων καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή στα επίπεδα φωσφόρου του ορού από την έναρξη έως το τέλος της θεραπείας ενώ δευτερεύοντα σημεία ήταν η μεταβολή στα επίπεδα της i-PTH από την έναρξη έως το τέλος της θεραπείας καθώς και η ασφάλεια μεταξύ των 2 φαρμάκων που αξιολογήθηκε με τα συνολικά ανεπιθύμητα συμβάντα καθώς και στη συνέχεια με τα ανεπιθύμητα συμβάντα γαστρεντερολογικού χαρακτήρα.

Γ.4 Στατιστική Ανάλυση

Το μέγεθος του αποτελέσματος εκτιμήθηκε με σταθμισμένες διαφορές μέσων όρων (WMD) για τα συνεχή δεδομένα και με λόγο αναλογιών (OR) για τα διχότομα δεδομένα (ανεπιθύμητα συμβάντα). Επίσης έγινε εκτίμηση της ετερογένειας με χρήση του δείκτη I^2 καθώς και του Q στατιστικού. Με βάση τους δείκτες αυτούς αποφαιζόταν ανάλογα η επιλογή είτε του μοντέλου σταθερών η τυχαίων επιδράσεων αντίστοιχα. Και τα 2 μοντέλα παρουσιάζονται στην ανάλυση καθώς και τα διαστήματα πρόβλεψης τους. Όλα τα δεδομένα αναλύθηκαν με

⁶ Cumpston M., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2019

τη χρήση του προγράμματος R-studio και της χρήσης των βιβλιοθηκών “meta” και “metafor”⁷.

Δ. Αποτελέσματα

Δ.1 Επιλογή Μελετών και βασικών χαρακτηριστικών

Οι σχετικές δημοσιεύσεις που αναγνωρίστηκαν στη αρχική αναζήτηση ήταν 114. Στη συνέχεια 64 δημοσιεύσεις αφαιρέθηκαν καθώς ήταν αντίγραφα. Η περαιτέρω αξιολόγηση των τίτλων και των περιλήψεων των άρθρων οδήγησε στην αφαίρεση 32 επιπλέον δημοσιεύσεων με αποτελέσματα να παρέμειναν 18 δημοσιεύσεις που πληρούσαν τα κριτήρια αξιολόγησης. Αφαιρέθηκαν επιπλέον δημοσιεύσεις που παρουσίαζαν τα ίδια δεδομένα(6), τις μελέτες που ήταν συστηματικές ανασκοπήσεις(5) και 2 μελέτες οικονομικού χαρακτήρα. 5 μελέτες πληρούσαν τελικά τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη με ένα σύνολο 2473 ασθενών και πρόσφεραν τη δυνατότητα σύνθεσης των αποτελεσμάτων τους. Ο κίνδυνος σφάλματος αξιολογήθηκε με τη χρήση του εγχειριδίου της Cochrane για τις συστηματικές ανασκοπήσεις και τις παρεμβάσεις⁸. Και οι 5 μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. 2 από τις 5 μελέτες παρουσίαζαν πλήρως τον τρόπο της τυχαιοποίησης. Η μέση διάρκεια θεραπείας κυμαίνονταν από 6-28 εβδομάδες και όλες οι μελέτες παρουσίαζαν τους λόγους απόσυρσης και εγκατάλειψης των ασθενών από τη μελέτη. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών μεταξύ των μελετών(ηλικία, φύλο, λόγος ένταξης στην αιμοκάθαρση, συννοσηρότητες, χώρα προέλευσης). Οι μελέτες περιλάμβαναν ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση καθώς και σε περιτοναϊκή

⁷ Balduzzi How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial, 2019

⁸ Cumpston M., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2019

κάθαρση. Η μελέτη του Koiwa⁹ αφορούσε αμιγώς πληθυσμό από την Ιαπωνία ενώ η μελέτη του Sprague (2018)¹⁰ αφορούσε άφρο-αμερικανούς, ενώ οι υπόλοιπες μελέτες αφορούσαν λευκό-καυκάσιο πληθυσμό. Η δοσολογία της καρβονικής σεβελαμέρης κυμαινόταν από 4.8-14.4g ανά ημέρα σε όλες τις μελέτες ενώ η δοσολογία του σουκροφερρικού οξύ-υδροξειδίου κυμαινόταν από 1-3g ανά ημέρα με εξαίρεση τη μελέτη του Wuthrich¹¹ όπου χρησιμοποιήθηκαν πέντε διαφορετικά δοσολογικά σχήματα (1.25g, 5 g, 7.5g, 10.0g, 12.5g) και αναλύθηκαν ξεχωριστά στην ανάλυση.

Δ.2 Παράμετροι της οστικής νόσου-διαταραχή οστών και μετάλλων

Και οι 5 μελέτες παρουσίασαν τα αποτελέσματα όσον αφορά τη μεταβολή των επιπέδων του φωσφόρου ανάμεσα στα 2 φάρμακα. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβολή του φωσφόρου του ορού ανάμεσα στα 2 φάρμακα {MD: -0,05 mmol/l, 95% CI μοντέλο σταθερών επιδράσεων: -0,1 έως 0,00, p-value: 0,0347}. Καθώς δεν ανευρίσκεται σημαντικού βαθμού ετερογένεια ($I^2 = 46\%$ και $\tau^2=0.0045$, p-value Q-στατιστικού=0.06) επιλέγουμε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Παρότι η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική, δεν είναι στην πραγματικότητα κλινικά σημαντική, καθώς μεταβολή κατά 0.1 mmol/l στα επίπεδα φωσφόρου του ορού δεν θεωρείται αξιολογήσιμη κλινικά. Το ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα 2 φάρμακα όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων του φωσφόρου επιβεβαιώνεται και από το διάστημα πρόβλεψης (-0.25 έως 0.12) κάτι που δείχνει ότι

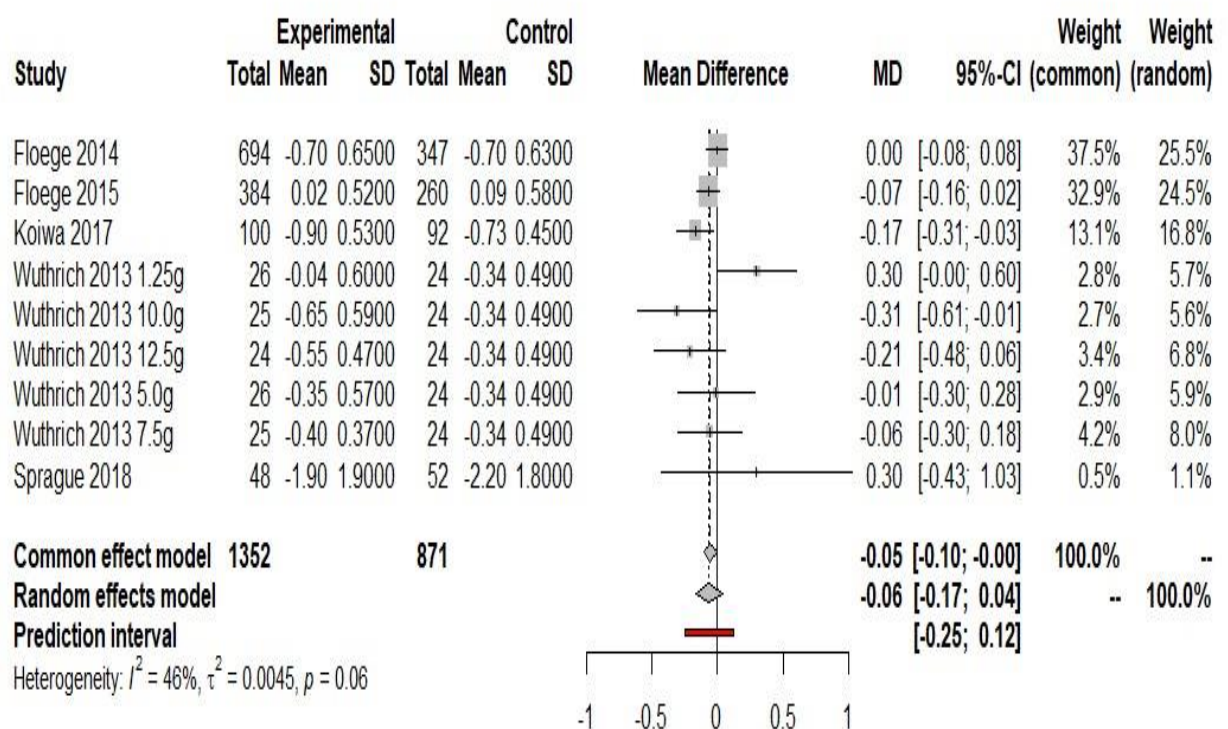
⁹ Koiwa F., 2017

¹⁰ Sprague, S., Long-term efficacy, and safety of sucroferric oxyhydroxide in African American dialysis patients, 2018

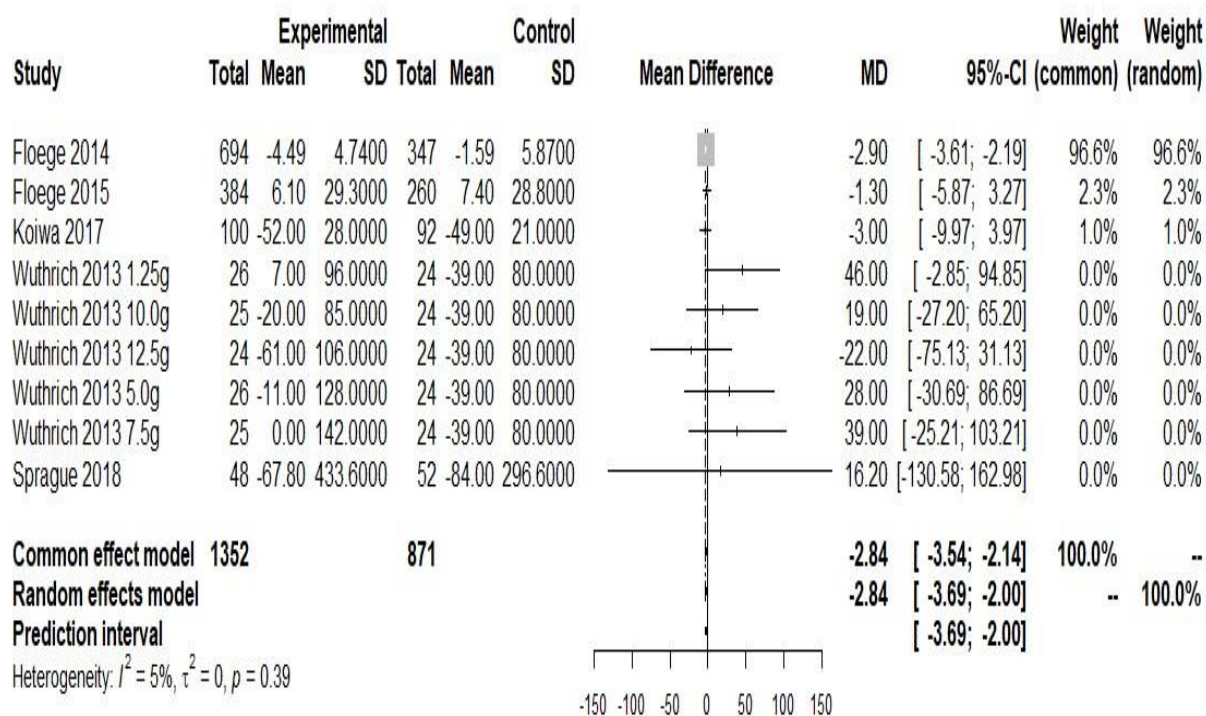
¹¹ Wuthrich, R.P., Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients, 2013

μελλοντικές μελέτες θα κινηθούν σε αυτό το φάσμα τιμών όσον αφορά τη μεταβολή της τιμής του φωσφόρου.

Παρατηρήθηκε μία σχετική υπεροχή του σουκροφερρικού οξύ-υδροξειδίου στη μεταβολή της τιμής της παραθορμόνης του ορού {MD: -2,84 mmol/l, 95% CI μοντέλο σταθερών επιδράσεων: -3,54 έως -2,14, p-value<0,001}. Καθώς δεν ανευρίσκεται σημαντικό βαθμό ετερογένεια ($I^2 = 5\%$ και $\tau^2=0$, p-value Q-στατιστικού=0.39) επιλέγουμε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Το διάστημα πρόβλεψης επιβεβαιώνει ότι το σουκροφερρικό οξύ-υδροξείδιο υπερτερεί έστω και οριακά της καρβονικής σεβελαμέρης στη μείωση της τιμής της i-PTH του ορού και για μελλοντικές μελέτες (-3.69 έως -2.0). Διενεργήθηκε επίσης ανάλυση ευαισθησίας αφαιρώντας τις μελέτες με το μεγαλύτερο βάρος στις 2 μέτα-αναλύσεις, χωρίς να αλλάζει σημαντικά το αποτέλεσμα της κάθε μέτα-ανάλυσης.



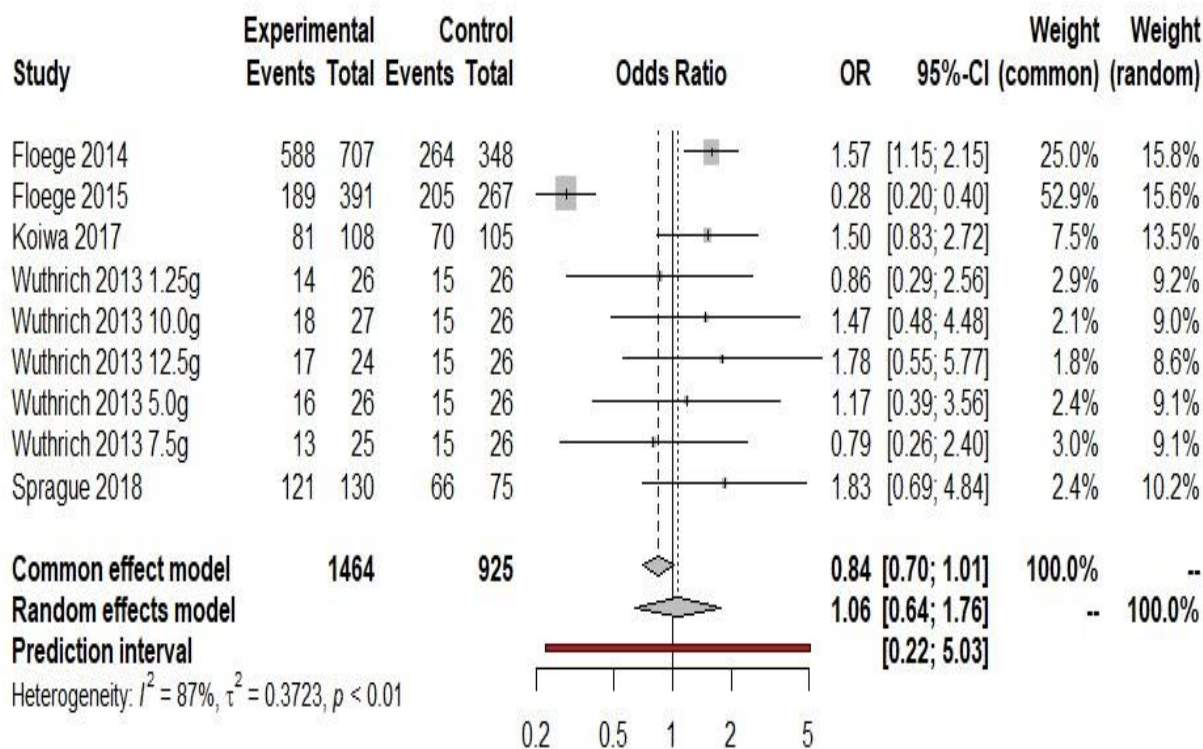
Εικόνα 1: Forest plot, μέση τιμή διαφοράς φωσφόρου ορού



Εικόνα 2: Forest plot, μέση τιμή διαφοράς i-PTH ορού

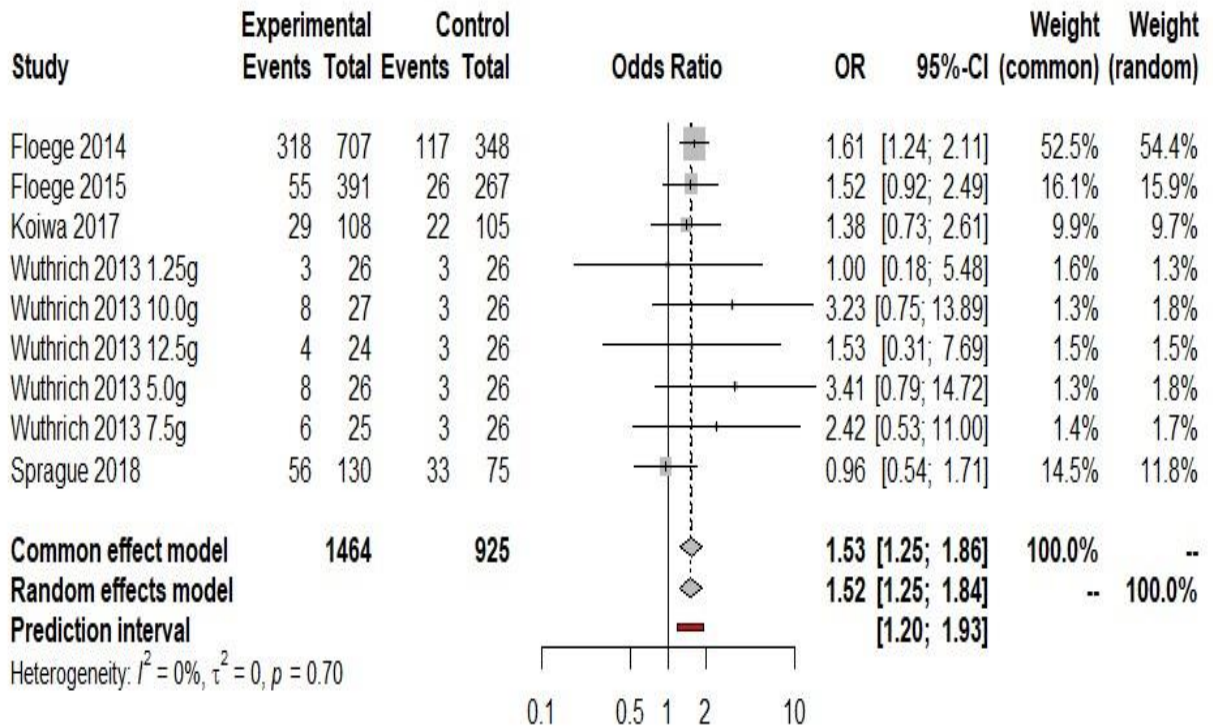
Δ.3 Ασφάλεια

Όσον αφορά την ασφάλεια διενεργήθηκε μετά-ανάλυση για διχότομα δεδομένα με χρήση του λόγου αναλογιών για το σύνολο των ανεπιθύμητων συμβάντων. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων μεταξύ των δύο ομάδων (OR:1,06, 95% CI:0,64-1,76, μοντέλο τυχαίας επίδρασης). Ανευρίσκεται σημαντικού βαθμού ετερογένεια ($I^2 = 87\%$, $\tau^2=0.37$, p-value Q-στατιστικού <0.0001) και επιλέγουμε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Λόγω της πολύ μεγάλης ετερογένειας το διάστημα πρόβλεψης είναι ιδιαίτερα ευρύ (0.22 έως 5.03) και περιλαμβάνει τη μονάδα δείχνοντας ότι και μελλοντικές μελέτες δεν θα αναδείξουν διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων μεταξύ των 2 φαρμάκων.



Εικόνα 3: Forest plot , σύνολο ανεπιθύμητων συμβάντων

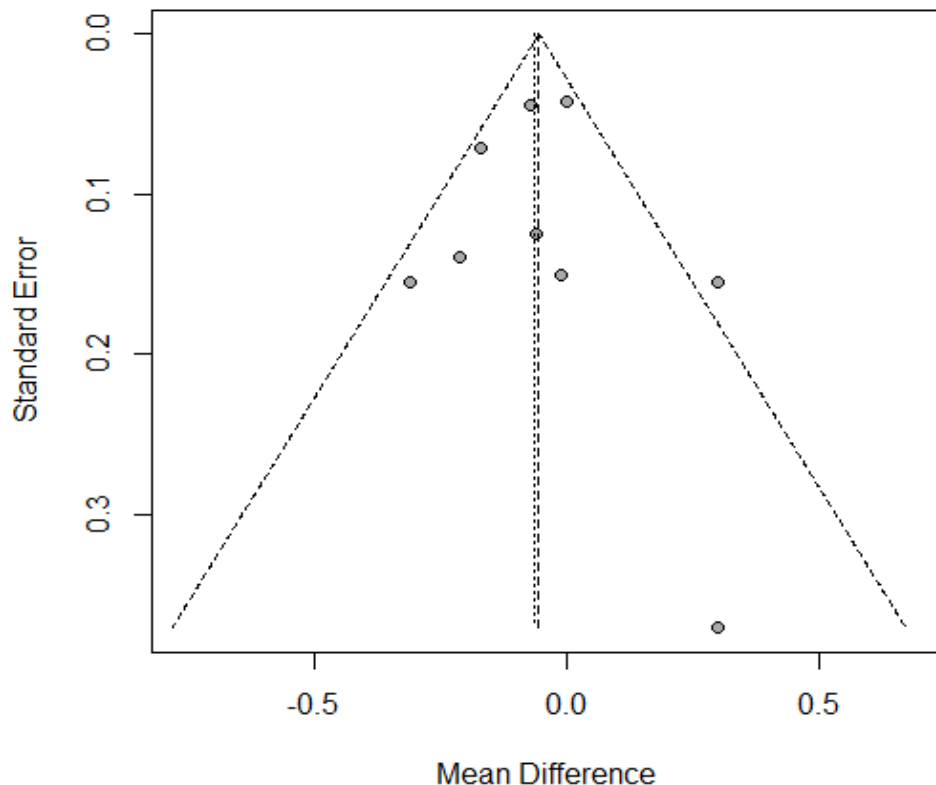
Όσον αφορά τα γαστρεντερολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα 2 φάρμακα με την καρβονική σεβελαμέρη να υπερέχει του σουκροφερρικό όξυ-υδροξείδιο μειώνοντας την εμφάνιση γαστρεντερολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών 47% (OR=1.53 με διάστημα εμπιστοσύνης 95% 1.25-1.86 μοντέλο σταθερών επιδράσεων). Καθώς δεν ανευρίσκεται σημαντικού βαθμού ετερογένεια ($I^2 = 0\%$ και $\tau^2=0$, p-value Q-στατιστικού=0.70) επιλέγουμε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Το διάστημα πρόβλεψης επιβεβαιώνει ότι η καρβονική σεβελαμέρη υπερέχει του σουκροφερρικού οξυ-υδροξειδίου στη μείωση των ανεπιθύμητων συμβάντων γαστρεντερολογικού χαρακτήρα και σε μελλοντικές μελέτες (1.2-1.93).



Εικόνα 4: Forest plot, γαστρεντερολογικά συμβάντα

Δ.4 Σφάλμα Δημοσίευσης (publication bias)

Ο έλεγχος για publication bias περιλαμβάνει το διάγραμμα «χωνί» (funnel plot) καθώς και τον στατιστικό έλεγχο για small study effect (σε αυτή τη μελέτη επιλέχθηκε το τεστ του Egger). Το τεστ του Egger με $p\text{-value}=0.99$ σημαίνει ότι δεν απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση ότι στη μελέτη μας δεν υπάρχει small study effect. Παρόλα αυτά καθώς ο αριθμός των μελετών που εντάχθηκαν στην ανάλυση είναι μικρός (9) και ο ελάχιστος αριθμός που προτείνεται για τη διενέργεια του Egger's test είναι 10 μελέτες, οφείλουμε να είμαστε επιφυλακτικοί με το αποτέλεσμα του τεστ. Όσον αφορά το funnel plot φαίνεται ότι μελέτες με μεγάλο τυπικό σφάλμα δεν αντιπροσωπεύονται εξίσου καλά με τις υπόλοιπες μελέτες στο funnel plot.



Εικόνα 5: διάγραμμα «χωνί» (*funnel plot*)

E. Συμπεράσματα-Συζήτηση

Η μελέτη είχε ως στόχο να αναζητήσει τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν το σουκροφερρικό οξύ-υδροξείδιο με την καρβονική σεβελαμέρη σε ενήλικο πληθυσμό που υποβάλλεται σε εξωνεφρική κάθαρση. 5 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης με συνολικά 2473 ασθενείς να εντάσσονται στη μελέτη. Η μέτα-ανάλυση έδειξε ότι το σουκροφερρικό οξύ-υδροξείδιο υπερτερεί της σεβελαμέρης στην μείωση των επιπέδων της i-PTH του ορού αυξάνοντας όμως τα ανεπιθύμητα γαστρεντερολογικά συμβάντα. Ακόμη το γεγονός ότι το σουκροφερρικό οξύ-υδροξείδιο απαιτεί λιγότερες ημερήσιες δόσεις σε σχέση με τη σεβελαμέρη για να επιτύχει το ίδιο

αποτέλεσμα, το καθιστά μία αξιόλογη επιλογή στην αντιμετώπιση της υπερφωσφαιταμίας σε αυτόν τον πληθυσμό. Παρ' όλα αυτά, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση των επιπέδων του φωσφόρου του ορού ανάμεσα στις 2 παρεμβάσεις.

Η υπερφωσφαταιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ασβεστοποιητική βαλβιδική νόσο καθώς και καταγμάτων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση¹². Η διατήρηση του φωσφόρου ορού στα φυσιολογικά όρια αποτελεί στόχο της θεραπείας των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Η υπερασβεστιαμία σχετίζεται με την ασβεστοποιητική βαλβιδική νόσο και αυξάνει τη θνητότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση¹³. Τα φωσφοροδεσμευτικά που περιέχουν ασβέστιο αυξάνουν την εμφάνιση υπερασβεστιαμίας και τελικά οδηγούν σε επασβέστωση των βαλβίδων¹⁴. Το σουκροφερρικό όξι-υδροξείδιο καθώς και η σεβελαμέρη ως μη ασβεστούχα φωσφοροδεσμευτικά προσφέρουν το πλεονέκτημα ότι δεν προκαλούν υπερασβεστιαμία και δεν ευοδώνουν την επασβέστωση των βαλβίδων. Συμπερασματικά, το σουκροφερρικό όξι-υδροξείδιο μπορεί να ελέγξει αποτελεσματικά το φωσφόρο του ορού με λιγότερες ημερήσιες δόσεις και λιγότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα από την καρβονική σεβελαμέρη. Το σουκροφερρικό όξι-υδροξείδιο θα μπορούσε να είναι μια επιπλέον πολύτιμη επιλογή σε ασθενείς με υπερφωσφαιταμία που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση και δεν μπορούν να ανεχθούν τη σεβελαμέρη.

¹² Coyne DW, 2022

¹³ Ketteler, Executive summary of the 2017 KDIGO (CKD-MBD) Guideline Update 2017

¹⁴ Ketteler, Executive summary of the 2017 KDIGO (CKD-MBD) Guideline Update 2017

E1. Περιορισμοί της Μελέτης

Υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη συγκεκριμένη μελέτη. Αρχικά ο αριθμός των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν σχετικά μικρός, κάτι που αυξάνει την πιθανότητα publication bias και small study effect. Όλες οι μελέτες που εντάχθηκαν στην έρευνα ήταν open label κάτι που αυτόματα μειώνει την ποιότητα των μελετών. Δεν διενεργήθηκε μέτα-ανάλυση υπό-ομάδων καθώς ο μικρός αριθμός των μελετών δεν το επέτρεπε. Απαιτούνται περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για να ισχυροποιηθεί το αποτέλεσμα της μέτα-ανάλυσης.

E2. Σύγκρουση συμφερόντων

Ο συγγραφέας δηλώνει ότι δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων.

ΣΤ. Αναφορές

1. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019 Nov;22(4):153-160. doi: 10.1136/ebmental-2019-300117. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31563865.
2. Covic, A. C., et al. (2017). "Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide." *Nephrol Dial Transplant* 32(8): 1330-1338.
3. Covic, A. C., et al. (2020). "Characteristics of Patients Who Achieve Serum Phosphorus Control on Sucroferric Oxyhydroxide or Sevelamer Carbonate: A post hoc Analysis of a Phase 3 Study." *Nephron* 144(9): 428-439.
4. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, Thomas J. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 3;10: ED000142
5. Coyne DW, Sprague SM, Vervloet M, Ramos R, Kalantar-Zadeh K. Sucroferric oxyhydroxide for hyperphosphatemia: a review of real-world evidence. *J Nephrol*. 2022 Apr;35(3):875-888. doi: 10.1007/s40620-021-01241-5. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35138627; PMCID: PMC8995279.
6. Di IB, Molony D, Bell C et al (2013) Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 62(4):771
7. Floege, J. (2016). "Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data." *J Nephrol* 29(3): 329-340.
8. Floege, J., et al. (2017). "One-year efficacy and safety of the iron-based phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in

- patients on peritoneal dialysis." *Nephrol Dial Transplant* 32(11): 1918-1926.
9. Floege, J., et al. (2015). "Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients." *Nephrol Dial Transplant* 30(6): 1037-1046.
 10. Floege, J., et al. (2014). "A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients." *Kidney Int* 86(3): 638-647.
 11. Floege, J., et al. (2016). "Mp381 characteristics of Responders and Non-Responders to Treatment with Sucroferric Oxyhydroxide: A Post Hoc Analysis of a Phase 3 Study." *Nephrology Dialysis Transplantation* 31(suppl_1): i466-i46
 12. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y et al (2009) Phosphorus binders and Survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol JASN* 20(2):388
 13. Ketteler, M., et al. (2019). "Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients." *Nephrol Dial Transplant* 34(7): 1163-1170.
 14. Koiwa, F., et al. (2017). "Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphatemia: A randomized, open-label, multicentre, 12-week phase III study." *Nephrology (Carlton)* 22(4): 293-300.
 15. Koiwa F, Terao A (2016) Dose-response efficacy and safety of PA21 in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, Phase II study. *Clin Exp Nephrol* 21:1
 16. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder

- (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017 Jul;92(1):26-36.
17. Katopodis KP, Andrikos EK, Gouva CD, Bairaktari ET, Nikolopoulos PM, Takouli LK, et al. Sevelamer hydrochloride versus aluminum hydroxide: Effect on serum phosphorus and lipids in CAPD patients. *Peritoneal Dialysis International* 2006;26(3):320-7. [MEDLINE: 16722024]
 18. Sprague, S. M., et al. (2016). "Pharmacodynamic Effects of Sucroferric Oxyhydroxide and Sevelamer Carbonate on Vitamin D Receptor Agonist Bioactivity in Dialysis Patients." *Am J Nephrol* 44(2): 104-112.
 19. Sprague, S. M., et al. (2018). "Long-term efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide in African American dialysis patients." *Hemodial Int* 22(4): 480-491.
 20. Ruospo, M., et al. (2018). "Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)." *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD006023.
 21. Wuthrich, R. P., et al. (2013). "Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients." *Clin J Am Soc Nephrol* 8(2): 280-289.