

Abstract Submission No. : IL-9123

## Sucroferric oxyhydroxide - New treatment option for Hyperphosphatemia with High-potency phosphate binding: clinical experiences and implications.

Ea Wha Kang

National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Korea, Republic of

고인산혈증은 투석 환자들에게서 매우 흔하게 관찰되며, 심혈관 이벤트 및 사망률의 증가와 연관되어 있는 심각한 이상으로 적극적인 치료가 권고되고 있다. 이를 위해 식이요법, 인결합제 투여, 투석 치료를 할 수 있으며, 인결합제 투여는 여러 관찰연구에서 사망률 위험 감소와 연관되어 있다고 알려져 있다. '이상적인' 인결합제는 적은 알약수로 위장관내 전 pH 범위에 걸쳐 높은 인산염-결합능을 가지면서, 최소한의 전신 흡수, 안전성이 보장되는 약제일 것이다. 현재까지 가장 많은 점유율을 가진 인결합제는 칼슘 함유 인결합제이지만, 고칼슘 혈증 및 칼슘 함유 인결합제가 혈관 석회화, 심혈관계 합병증 발생 및 사망위험 증가와 연관되어 있다는 많은 연구들이 보고되어 최근 임상에서는 비칼슘 인결합제들이 선호되고 권고되고 있다. 현재 시장에 나와 있는 비칼슘 함유 및 비알루미늄 함유 인결합제로는 세벨라머, 란타늄, 철기반 인결합제인 페릭 구연산 및 수크로페릭 옥시하이드라이드록시드 등이 있다. 세벨라머 (Sevelamer)는 탄산염 또는 염산염으로 사용할 수 있는 비금속 음이온 교환 수지로 두 형태 모두 유사한 효능과 소화기계 안전성을 가지고 있다. 하지만, 세벨라머 염산염은 대사성 산증과 관련이 있으며, 비특이적인 장관 내 생체물질에 대한 흡착 때문에, 저밀도 지단백 콜레스테롤 및 요산의 혈장농도를 감소시킬 수 있다고 알려져 있다. 하지만, 이 때문에 지용 성 비타민 D, E, K 및 염산의 장내흡수를 방해할 수 있는 단점이 있다. 란타늄 탄산염 (Lanthanum carbonate)은 낮은 알약 부담을 가진 강력한 인결합제이지만 알루미늄과 같은 조직 축적 및 독성의 잠재적 위험에 대한 우려가 남아 있다. 다행히, 임상 연구들에서 장기간 사용시에도 뼈 또는 중추 신경계 축적이나 간 독성은 보고되지 않았으나, 몇몇 최근 연구들에서는 GI submucosa 에 란타늄 축적을 보고했다.

수크로페릭 옥시하이드록시드(Sucroferric oxyhydroxide, 벨포로 Velporo<sup>®</sup>)는 비칼슘, 철기반 인결합제로 츠어블, 베리 맛 정제로 철분 함량은 ~21% 이고, pH 2.5 - 8.0 위장관 전 범위에 걸쳐 강력하게 인산염을 결합하며, 철 방출은 0.35%이하로 미미하며, Phase I 연구에서 투석환자에서 흔히 사용되는 다음과 같은 약물 (omeprazole, warfarin, digoxin, furosemide, losartan) 등과 상호작용도 관찰되지 않았다. 무작위배정, 활성-대조군, 3 상 임상연구에서는 혈액 또는 복막투석을 받는 고인산혈증 환자를 벨포로(1.0-3.0 g/day) 및 세벨라머(4.8-14.4 g/day)군에 2:1 로 무작위 배정하여 총 24 주간 치료를 실시한 결과, 더 적은 정제수로 목표 인 수치에 도달하였으며 (벨포로 vs. 세벨라머, 3.1 vs 8.1 알약/일), 이 효과는 52 주 연장 관찰연구에서도 유지되었다 (벨포로 vs. 세벨라머, 3.3 vs 8.7 알약/일). Iron profile 에 미치는 영향을 보는 Post hoc 분석에서는 1 년의 치료를 완료한 환자에서 Iron profile 에 대한 장기적인 효과를 평가하였는데, 24 주차에는 평균 TSAT 및 혈색소가 벨포로군에서 세벨라머군보다 증가하였다 (벨포로 vs. 세벨라머, TSAT: +4.6% vs +0.6%, p = 0.003; Hb: +1.6 g/L vs -1.1 g/L, p=0.07). 이러한 차이는 벨포로 투여군에서 적지만 철 흡수의 증가를 반영할 가능성이 높다. 하지만 장기간 52 주 연장 연구에서는 양군간에 의미 있는 차이가 없어 철축적은 크지 않다고 할 수 있겠으며, 이것은 전임상의 결과와 일치한다. 또한, 벨포로는 경구 VDRA 의 효능에도 영향을 미치지 않았다. 양군에서 24 주째, 모두 비슷하게 혈청 iPTH 농도의 감소를 보였으며 (벨포로 vs. 세벨라머, -7.1 pmol/L vs. -3.7 pmol/L), 이러한 초기 감소는 벨포로 군에서 1 년 이상 유지되었지만, 세벨라머 군에서는 관찰되지 않았다 ( $\Delta$  baseline to Week 52: -3.3 and +2.2 pmol/L, respectively). 혈청 총 칼슘은 52 주 연구기간 동안 양군에서 모두 큰 변화를 보이지 않았으며, 양군에서 모두 FGF-23 농도의 감소를 보였다 (벨포로 vs. 세벨라머 -46.7  $\mu$ g/L vs. -69.9  $\mu$ g/mL). 몇몇 임상 연구에서 이런 FGF-23 의 감소는 투석 환자의 심혈관 이벤트 및 사망률 감소와 연관될 수 있다고 보고되고 있다. 소위 real-world data 에서도 같은 결과를 보고하고 있다. 미국에서는 1,029 명의 혈액투석환자에서 기존의 인결합제에서 벨포로로 전환시 평균 일일 알약 부담 (9.6 에서 3.8 알약/일)의 현저한 감소를 가져왔고 목표 인농도에 도달한 환자의 비율이 88 %



# KSN2020

## FULLY VIRTUAL MEETING

증가하면서 목표 인농도를 가진 환자의 비율이 13.9 %에서 26.1 %로 증가하였다. 또 다른 86 명의 저알부민 혈증을 보이는 혈액투석환자에서 1 년동안 벨포로 처방시 알약수가 45% 이상 감소하였고, 목표 인농도에 도달하는 환자들은 68%까지 증가하였으며, 혈청 알부민도 유의하게 호전을 보였다 (3.4 g/dL → 3.7-3.8 g/dL). 유럽에서 시행되고 있는 real world (VERIFIE; NCT02687594) 코호트 장기간 연구에서도 219 명의 혈액투석 환자에서 12 개월 중간분석 결과 비슷한 결과를 보고하였다. 안전성과 내약성에서도 변색 된 대변과 설사가 주요 부작용으로 보고되었지만 심각한 부작용은 아니었으며, 치료를 지속하면 호전되는 것으로 보고되었다.

### 결론

수크로페릭 옥시하이드록시드는 강력한 인산염 결합능으로 임상연구에서 상대적으로 적은 수의 알약으로 동일한 효과를 보여주며, 안전성 및 내약성이 좋아 치료하기 어려운 고인산염 환자에서 또 하나의 옵션으로 생각될 수 있겠다. 앞으로 유럽의 real world data 인 VERIFIE 연구의 장기적인 후속 데이터가 장기 안전성과 효과를 입증할 수 있을지 기다려 보고, 혈관석회화 및 사망률 감소에도 다른 인결합제에 비해 효과를 보일 수 있을지 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.