

Iperpotassiemia nello scompenso cardiaco: nuove soluzioni per un vecchio problema

Simona Romani, Aldostefano Porcari, Enrico Fabris, Gianfranco Sinagra

Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata (ASUITS) e Università degli Studi di Trieste, Trieste

Potassium is the main intracellular ion and its homeostasis is finely regulated by the renal and gastrointestinal tract. Renal failure and hyperkalemia are conditions commonly found in patients with heart failure, the result of a complex interaction between heart and kidney (e.g. cardio-renal syndrome) and the side effects of drugs commonly used for treating heart disease (e.g. renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors). Although hyperkalemia increases the risk of heart conduction disorders and life-threatening arrhythmias, its prognostic significance in heart failure is uncertain. Hyperkalemia and progression of renal damage are the main limitations to the introduction and titration of heart failure therapies. New drugs for the prevention and chronic treatment of hyperkalemia allow the introduction and modulation of anti-neurohormonal therapies in patients with heart failure otherwise excluded from these treatments due to excessively high serum potassium levels.

This review illustrates the pathophysiological, epidemiological and prognostic aspects of hyperkalemia and analyses the possible treatments for this condition in heart failure patients.

Key words. Heart failure; Hyperkalemia; Patiromer; Renin-angiotensin system; ZS-9 compound.

INTRODUZIONE

L'iperpotassiemia è definita come un livello di potassio (K) sierico >5 mmol/l¹. In accordo con i valori adottati dalla Società Europea di Cardiologia (ESC), l'iperpotassiemia può essere suddivisa in tre gradi di severità: lieve ($K < 5.5$ mmol/l), moderata (5.5 mmol/l $\leq K \leq 6$ mmol/l) e severa ($K > 6$ mmol/l)².

Questa condizione è associata ad aritmie cardiache pericolose per la vita e ad una aumentata mortalità³. I pazienti più a rischio di svilupparla sono quelli affetti da insufficienza renale, diabete, scompenso cardiaco e quelli in terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi)⁴. L'utilizzo dei RAASi ha dimostrato di migliorare la prognosi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco⁵. Tuttavia, l'iperpotassiemia rimane un importante fattore limitante l'introduzione e il mantenimento di dosi target di questa classe di farmaci.

Le strategie farmacologiche per il trattamento a lungo termine degli elevati livelli sierici di potassio nei pazienti ambulatoriali sono state per lungo tempo basate unicamente su terapie di dubbia efficacia, come il sodio polistirene sulfonato. L'impiego in cronico di questo farmaco può causare eventi avversi seri, come la necrosi del colon ed effetti collaterali gastrointestinali, talvolta difficili da tollerare⁶.

Negli ultimi anni, sono stati sviluppati nuovi farmaci per il trattamento cronico dell'iperpotassiemia, il patiromer e il sodio zirconio ciclosilicato (ZS-9), che hanno dimostrato un mi-

glior profilo di tollerabilità ed una buona efficacia nel ridurre i livelli di potassio¹.

Questa rassegna si propone di trattare il tema dell'iperpotassiemia nello scompenso cardiaco e di riassumere le evidenze scientifiche sull'impiego di patiromer e ZS-9.

OMEOSTASI DEL POTASSIO

Il potassio nel nostro organismo è contenuto soprattutto all'interno delle cellule (circa 150 mmol) e solo il 2% si trova nel compartimento extracellulare (circa 4 mmol)⁷. Il potassio partecipa al mantenimento del potenziale di membrana e alterazioni nella sua omeostasi possono favorire o causare aritmie cardiache, anche fatali. Ogni giorno introduciamo circa 70-100 mEq di questo ione con la dieta⁷, ma le variazioni nelle sue concentrazioni plasmatiche sono minime ($<10\%$)⁸.

Le catecolamine e l'insulina, immessa in circolo con i pasti, sono implicati nella regolazione dei livelli intra- ed extracellulari di potassio attraverso la modulazione della pompa sodio-potassio ATP-dipendente (Na/K ATPasi), che ne incrementa i livelli intracellulari in scambio con il sodio, agendo contro gradiente.

Gli apparati renale e gastrointestinale sono deputati alla sua eliminazione dall'organismo. In 24 h la quantità di potassio introdotto con la dieta è pari alla quota eliminata (circa 90 mmol con le urine e 10 mmol con le feci). La clearance renale è il meccanismo di eliminazione principale, potendo incrementare di diverse volte per il mantenimento dell'omeostasi. Lo ione è liberamente filtrato dal glomerulo, ma $<10\%$ della quota iniziale raggiunge la regione distale del nefrone^{9,10}. Il tubulo contorto prossimale e l'ansa di Henle riassorbono la maggior parte dello ione dal versante urinario e lo restituiscono al torrente ematico. L'aldosterone è in grado di modu-

Accettato 09.05.2019. Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Gianfranco Sinagra Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata (ASUITS) e Università degli Studi di Trieste, Via Valdoni 7, 34149 Trieste
e-mail: gianfranco.sinagra@asuits.sanita.fvg.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. I pazienti con scompenso cardiaco, insufficienza renale e diabete mellito sono maggiormente a rischio di sviluppare iperpotassiemia, che si associa a una maggiore incidenza di aritmie complesse e disturbi maggiori del sistema di conduzione. In letteratura i dati epidemiologici di incidenza, prevalenza e prognosi di questa disionemia sono limitati. La maggior parte dei dati disponibili provengono da trial sui farmaci per il trattamento dello scompenso cardiaco. L'iperpotassiemia è uno dei principali fattori limitanti l'impiego delle terapie convenzionali anti-neurormonali con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi) in grado di ridurre la mortalità e migliorare la prognosi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Le resine a scambio ionico, gravate da importanti effetti collaterali, sono state per lungo tempo la sola terapia disponibile per il trattamento acuto e cronico dell'iperpotassiemia, pur in assenza di solide evidenze scientifiche. Recentemente si sono aperte nuove prospettive terapeutiche.

Aspetti controversi. La progressione del danno renale secondaria all'insufficienza cardiaca, l'uso di terapie tradizionali anti-neurormonali e le alterazioni dell'equilibrio acido-base ed idroelettrolitico associate allo scompenso cardiaco rappresentano cause frequenti di iperpotassiemia, ma rimane controverso quale di questi fattori conferisca il maggior rischio di disionemia. Lo sviluppo di iperpotassiemia potrebbe rappresentare un indice di peggioramento del compenso emodinamico nel delicato equilibrio tra cuore e rene, criticamente perturbato nella sindrome cardio-renale. I chelanti del potassio possono associarsi ad una riduzione della biodisponibilità delle terapie farmacologiche concomitanti. Un tema discusso è se un adeguato intervallo tra l'assunzione di patiomer/sodio zirconio ciclosilicato e altri farmaci garantisca o meno un adeguato assorbimento indipendentemente dalle proprietà farmacocinetiche delle singole molecole.

Prospettive. Il mantenimento di normali valori sierici di potassio può acquistare un significato prognostico indiretto consentendo di introdurre, titolare ed evitare la riduzione/sospensione della terapia con RAASi. I nuovi farmaci rappresentano una terapia ideata appositamente per un impiego cronico e validata da studi clinici dedicati. Inoltre, questi farmaci modificano il paradigma gestionale e la percezione tradizionale dell'iperpotassiemia, che abbandona il ruolo di fattore limitante nel percorso di ottimizzazione terapeutica, trasformandosi in potenziale target terapeutico. La progettazione di nuovi studi su sottopopolazioni selezionate di pazienti con scompenso cardiaco sarà determinante per comprendere i limiti ed i potenziali benefici a lungo termine dei nuovi chelanti del potassio.

lare l'attività del nefrone: (1) aumentando la permeabilità del versante luminale della membrana plasmatica allo ione K⁺; (2) incrementando le concentrazioni intracellulari di potassio attraverso l'attivazione dell'ATPasi Na/K nella membrana baso-laterale; (3) incrementando il riassorbimento del sodio, con conseguente incremento dell'elettronegatività del lume urinario, che favorisce una maggiore escrezione di K⁺¹¹.

Tuttavia, condizioni patologiche, come lo scompenso cardiaco, il diabete, l'insufficienza renale o l'assunzione di determinanti farmaci, come i RAASi, possono alterare l'omeostasi del potassio⁴.

EPIDEMIOLOGIA DELL'IPERPOTASSIEMIA NELLO SCOMPENSO CARDIACO

L'iperpotassiemia è una condizione di comune riscontro nella pratica clinica^{12,13}, ma dati epidemiologici su prevalenza ed implicazioni prognostiche in pazienti con scompenso cardiaco sono limitati^{14,15}, in parte anche a causa dell'eterogeneità dei cut-off adottati in letteratura.

Studi di registro condotti su pazienti con prima diagnosi di scompenso cardiaco hanno evidenziato una incidenza di iperpotassiemia compresa tra l'11% e il 39% ad un follow-up medio di 2 anni^{14,16,17}. Questi dati suggeriscono che l'incidenza reale dell'iperpotassiemia sia superiore a quella riportata nei trial e che le terapie farmacologiche anti-neurormonali costituiscano delle cause frequenti di disionia, anche severa¹⁸.

Recentemente, uno studio condotto sui dati del Swedish Heart Failure Registry (SwedeHF), su 5848 pazienti arruolati ha rilevato una incidenza di iperpotassiemia del 24% e di iperpotassiemia moderato-severa (K >5.5 mmol/l) del 10% ad 1 anno di follow-up. Il rischio di sviluppare iperpotassiemia era maggiore nei pazienti di sesso maschile, con una ridotta funzionalità renale, anemici, diabetici, affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva, in terapia con antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) e non in trattamento con betabloccanti; mentre, invece, la frazione di eiezione non risultava correlata allo sviluppo di iperpotassiemia¹⁷.

Un altro studio, condotto su un registro danese, che includeva oltre 30 000 pazienti al primo ricovero per scompenso, ha rilevato una incidenza di iperpotassiemia del 39% ad un follow-up medio di 2 anni, con un tasso di incidenza di 178/1000 persone-anno. Il 20% della popolazione sviluppava iperpotassiemia moderato-severa (K >5.5 mmol/l)¹⁶.

L'incidenza dell'iperpotassiemia nei trial clinici randomizzati di validazione dei principali farmaci per il trattamento dello scompenso cardiaco risulta invece inferiore che nella "real life". In una sottoanalisi dei trial SOLVD (Treatment and Prevention), condotti su pazienti con scompenso sistolico avanzato (frazione di eiezione ≤35%) e percentuali di MRA e betabloccanti subottimali in terapia (6.5% e 16% in media, rispettivamente), l'iperpotassiemia moderata si presentava nel 7.8% dei soggetti in enalapril e nel 4.2% dei pazienti in placebo (p<0.0001), mentre disionemie severe si registravano nell'1.4% e 0.8%, rispettivamente (p<0.05)¹⁹.

Non emergevano invece differenze statisticamente significative nell'incidenza di iperpotassiemia severa nell'EMPHASIS-HF tra pazienti in eplerenone vs placebo (2.5% vs 1.9%), mentre l'iperpotassiemia moderata era più frequente tra i pazienti che assumevano MRA (11.8% vs 7.2% ad un follow-up medio di 21 mesi, p<0.001)²⁰.

Nel recente trial PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan ed enalapril hanno mostrato incidenze comparabili di iperpotassiemia moderata (16.1% e 17.3% rispettivamente ad un follow-up medio di 27 mesi, $p=0.15$), ma lo sviluppo di disionemia severa era significativamente più frequente nei pazienti in trattamento con enalapril (4.3% e 5.6% rispettivamente, $p=0.007$)²¹. Questa differenza appare in parte ascrivibile ad un migliore profilo di tollerabilità renale di sacubitril/valsartan, che presenta un minore tasso di riduzione della funzionalità renale rispetto agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-i)²².

PROGNOSI

L'iperpotassiemia si associa ad una prognosi sfavorevole, sia in termini di mortalità che di ospedalizzazioni.

Uno studio condotto su oltre 15 000 pazienti in trattamento con ACE-i/sartani (antagonisti recettoriali dell'angiotensina [ARB]), betabloccanti o MRA e con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) media di 55 ml/min, ha evidenziato come i pazienti con iperpotassiemia, circa il 25% del campione, presentassero un'incidenza aumentata di morte per tutte le cause (6.25 vs 2.92%, $p=0.0001$) e di ospedalizzazione per tutte le cause (7.80 vs 5.04%, $p=0.0001$), rispetto ai soggetti con normopotassiemia²³.

In un'altra analisi, condotta su 19 549 pazienti affetti da scompenso cardiaco in terapia con RAASi, il 7% dei pazienti andava incontro a morte entro 90 giorni dalla misurazione basale del potassio. Il rischio di morte era significativamente maggiore nei pazienti che presentavano ipopotassiemia (K 2.8-3.4 mmol/l, $p<0.001$) e iperpotassiemia (K >5.1 mmol/l, $p<0.001$)²⁴.

La stessa associazione tra potassiemia e mortalità è stata confermata da un recente studio retrospettivo osservazionale condotto su una corte di oltre 20 000 pazienti²⁵.

Dopo la pubblicazione del trial RALES, Juurlink et al.²⁶ hanno condotto uno studio osservazionale indagando nella "real life" le percentuali di prescrizione alla dimissione di spironolattone, prima e dopo il trial, in oltre 50 000 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco, correlandola con le percentuali di ospedalizzazione per iperpotassiemia. Nella pratica clinica i pazienti a cui veniva prescritto spironolattone erano 13 anni più anziani dei pazienti del RALES. Negli anni, l'incremento nella frequenza di prescrizione di questi farmaci (da 30/1000 a 149/1000 pazienti) si è associato ad un maggior numero di riammissioni per iperpotassiemia (da 2.4/1000 nel 1994 a 11/1000 nel 2001, $p<0.001$) e ad un maggior tasso di morti per iperpotassiemia (da 0.3/1000 nel 1994 a 2/1000 nel 2001, $p<0.001$).

Esistono tuttavia dati contrastanti sul peso prognostico dell'iperpotassiemia, come quelli forniti dal trial EMPHASIS-HF, in cui solo 4 pazienti nel gruppo eplerenone e 3 in quello placebo andavano incontro ad un'ospedalizzazione per iperpotassiemia e non vi era alcuna morte per questa causa²⁰. Nello studio condotto sul registro SwedeHF, elevati livelli di potassio non erano correlati ad un aumentato rischio di ospedalizzazione, tuttavia l'iperpotassiemia aumentava di 4 volte il rischio di morte¹⁷.

Le evidenze attualmente disponibili sembrano pertanto insufficienti per definire il ruolo dell'iperpotassiemia nella storia naturale dei pazienti con scompenso cardiaco, sebbene sia ragionevole ipotizzare che la disionemia rivesta un ruolo prognostico sfavorevole, laddove impedisce di introdurre ed ottimizzare la terapia eziologica anti-neurormonale.

IPERPOTASSIEMIA E TERAPIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Secondo le linee guida ESC, valori di potassio >5.5 mmol/l devono far sospendere la terapia con ACE-i/ARB e dimezzare la dose di MRA; questi ultimi devono essere sospesi se il potassio sale sopra le 6 mmol/l²⁷.

Secondo i dati dell'ESC Heart Failure Long-Term Registry, comprendente 7401 pazienti con scompenso cardiaco, meno di un terzo dei pazienti riceve dosi target di RAASi (29.3% per gli ACE-i; 24.1% per gli ARB; 30.5% per gli MRA). L'iperpotassiemia impedisce di incrementare la dose di ACE-i nel 2.6%, di ARB nel 2.2% e di MRA nell'11.9% dei casi, rappresentando una controindicazione all'assunzione dei farmaci per lo scompenso in pazienti con frazione di eiezione ridotta in una percentuale non trascurabile di casi (ACE-i/ARB nell'8.5% dei casi e MRA nel 35%)²⁸.

Secondo i dati dello studio BIOSAT-CHF, che includeva pazienti con nuova diagnosi di scompenso cardiaco o con un peggioramento della patologia, che dovevano iniziare o incrementare ACE-i/ARB e betabloccanti, solo il 24% riusciva ad ottimizzare la terapia con ACE-i. Potassiemie basali più elevate erano associate ad una più bassa probabilità di riuscita dell'ottimizzazione terapeutica (odds ratio 0.77, $p=0.016$), anche dopo correzione per i principali fattori confondenti (età, sesso, eGFR, pressione arteriosa, diabete mellito e uso di betabloccanti)²⁹.

Analogamente, in uno studio condotto su oltre 200 000 pazienti in terapia con RAASi, il 33% del campione sperimentava almeno un episodio di iperpotassiemia di varia severità. Tra i pazienti in terapia con dosi massimali di RAASi, la riduzione di dose o l'interruzione della terapia si verificava nel 38% dei pazienti con iperpotassiemia lieve e nel 47% dei pazienti con forme moderato-severe. Tra i pazienti che assumevano una dose subottimale di farmaco, la terapia era interrotta nel 27% dei casi per potassiemie >5.5 mmol/l e sospesa nel 24% dei casi per iperpotassiemia lieve. La modulazione della terapia comportava delle conseguenze prognostiche importanti, incrementando il rischio di outcome avverso (progressione dell'insufficienza renale, ictus, infarto miocardico acuto, necessità di bypass aortocoronarico o di angioplastica coronarica) o morte (60% in chi interrompeva RAASi, 52% in chi assumeva dosi subottimali e 44% in chi assumeva dosi massimali, $p<0.05$). Il sottogruppo di pazienti che interrompevano o riducevano le dosi di RAASi era gravato da una mortalità per tutte le cause doppia rispetto ai pazienti in dosi ottimali, indipendentemente dalle comorbilità e dall'età³⁰.

TRATTAMENTO DELL'IPERPOTASSIEMIA

I trattamenti per l'iperpotassiemia acuta possono essere divisi in tre categorie³¹:

- stabilizzazione della membrana cellulare, attraverso la somministrazione di calcio;
- facilitazione della redistribuzione del potassio all'interno delle cellule, utilizzando insulina, agonisti beta-adrenergici o bicarbonato di sodio;
- incremento dell'eliminazione del potassio, attraverso diuretici, dialisi o chelanti intestinali del potassio.

Viceversa, nel trattamento cronico dell'iperpotassiemia, fino a pochi anni fa, l'unico farmaco che poteva essere utilizzato era il sodio polistirene sulfonato. Questa resina, tuttavia,

non solo veniva mal tollerata dai pazienti, ma poteva anche causare seri danni intestinali, fino alla necrosi del colon¹. Inoltre, il suo utilizzo in cronico non è mai stato valutato in grandi trial randomizzati³². Negli ultimi anni sono stati introdotti in commercio due nuovi farmaci, patiomer e ZS-9, specifici per il trattamento cronico dell'iperpotassiemia. La Tabella 1 riassume le principali caratteristiche di questi due nuovi farmaci, confrontandoli col sodio polistirene sulfonato^{33,34}.

Patiomer calcio sorbitolo

Il patiomer è un composto con struttura polimerica in grado di chelare il potassio in cambio di calcio nel lume gastrointestinale ed incrementarne l'escrezione con le feci in modo dose-dipendente.

Trial clinici sul patiomer

Recentemente approvato dalla Food and Drug Administration e dalla European Medicines Agency, patiomer ha dimostrato un ottimo profilo di sicurezza ed efficacia negli studi di validazione OPAL-HK e AMETHYST-DN condotti in pazienti con insufficienza renale cronica di stadio 3-4 ed iperpotassiemia in terapia con RAASi^{33,34}.

Nel trial OPAL-HK, la somministrazione di patiomer per le prime 4 settimane (fase 1) avveniva con due dosaggi differenti in base ai livelli basali di potassio (iperpotassiemia lieve 4.2 g bid; iperpotassiemia moderato-severa 8.4 g bid). Successivamente, i pazienti venivano randomizzati a terapia con placebo vs patiomer per 8 settimane (fase 2). Il 97% dei pazienti raggiungeva la normopotassiemia al termine della fase 1, con gradi di riduzione media (endpoint primario) variabili da 0.65 mmol/l a 1.23 mmol/l in base alla potassiemia basale (forma lieve e moderato-severa, rispettivamente). Nella fase 2, la maggior parte dei pazienti randomizzati a patiomer manteneva la terapia con RAASi (94 vs 44% del gruppo a placebo), con tassi di recidiva di iperpotassiemia moderata

registrati solo in una minoranza di pazienti (15 vs 60% nel gruppo placebo)³⁴.

Riduzioni sovrapponibili di potassiemia sono state raggiunte nell'AMETHYST-DN a 4 settimane in pazienti in trattamento con patiomer alla dose di 4.2, 8.4, 12.6 o 16.8 g bid, in grado di mantenere inoltre livelli target di potassio per tutti i 13 mesi di trattamento³³. Attualmente questo è lo studio di follow-up farmacologico più lungo in letteratura.

Efficacia nello scompenso cardiaco

In merito alla popolazione di pazienti con scompenso cardiaco arruolata in questi studi, alcune sottoanalisi dedicate hanno dimostrato l'efficacia, la sicurezza ed i vantaggi della terapia con patiomer. In una sottoanalisi del trial OPAL-HK, con focus sui pazienti affetti da scompenso in classe NYHA I-III, il 76% dei pazienti che hanno sviluppato iperpotassiemia durante trattamento con RAASi ha normalizzato i livelli di potassio in terapia con patiomer. L'iperpotassiemia recidivava nell'8% dei pazienti in patiomer (vs 52% dei pazienti in placebo, $p < 0.001$), senza determinare interruzione della terapia con RAASi ad 8 settimane (100 vs 55% del gruppo placebo)³⁵.

Lo studio PEARL-HF ha valutato la sicurezza e l'efficacia del patiomer rispetto al placebo per 4 settimane (28 giorni) nella prevenzione dell'iperpotassiemia in 105 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA I-II e insufficienza renale cronica (eGFR < 60 ml/min) o storia di iperpotassiemia, che avevano indicazione a MRA ed hanno introdotto lo spironolattone 25 mg/die dopo l'arruolamento³⁶. Lo studio ha mostrato una riduzione significativa nella potassiemia nei pazienti in patiomer, i quali avevano valori di potassio in media più bassi di 0.45 mmol/l rispetto ai soggetti in placebo ($p < 0.001$). Inoltre, nel gruppo patiomer rispetto al placebo si documentava un minore sviluppo di iperpotassiemia durante terapia con MRA (7.3 vs 24.5%, $p = 0.015$) e un maggiore margine di titolazione dello spironolattone a

Tabella 1. Caratteristiche dei principali agenti chelanti del potassio secondo la scheda dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

	Sodio polistirene sulfonato	Patiomer calcio sorbitolo	Sodio zirconio ciclosilicato
Meccanismo d'azione	Resina contenente Na che viene scambiato con un altro catione (K, Ca o Mg)	Resina contenente Ca che viene scambiato col K	Composto inorganico non polimerico che agisce come scambiatore Na-K
Formulazione	Polvere per sospensione orale e rettale	Polvere per sospensione orale	Polvere per sospensione orale
Dosaggi	Per os: 15 g 1-4 volte/die Per via rettale: 30 g 1-2 volte/die	Dose iniziale: 8.4 g/die Dose massima: 25.2 g/die	Dose iniziale: 10 g 3 volte/die per max 3 giorni Dose di mantenimento: max 10 g/die
Temperatura di conservazione	Temperatura ambiente	2-8°C	Temperatura ambiente
Inizio d'azione	1-2 h	4-7 h	1 h
Proprietà farmacocinetiche	Non assorbito nel tratto GI Eliminato con le feci	Non assorbito nel tratto GI Eliminato con le feci	Non assorbito nel tratto GI Eliminato con le feci
Effetti collaterali	Disturbi GI: anoressia, nausea, vomito, stipsi, diarrea Disturbi elettrolitici: ritenzione sodica, ipopotassiemia e ipocalcemia	Disturbi GI: stipsi (6.2%) diarrea (3%), dolore addominale (2.9%) Disturbi elettrolitici: ipomagnesemia (5.3%)	Disturbi elettrolitici: ipopotassiemia (2.3%) Edema (5.7%): ritenzione di liquidi, edema generalizzato o localizzato, ipervolemia
Effetti collaterali gravi	Ischemia GI	Nessuno	Nessuno

Ca, calcio; GI, gastrointestinale; K, potassio; Mg, magnesio; Na, sodio.

50 mg/die (91 vs 74%, p=0.019). Infine, meno pazienti nel gruppo patiromer hanno sospeso i RAASI durante la terapia con MRA.

La Tabella 2 riassume i principali trial condotti sul patiromer^{33,34,36}.

Effetti collaterali e modo di somministrazione

Nella fase iniziale dell'OPAL-HK gli effetti collaterali più frequenti sono stati: stipsi (11%), diarrea (8%), ipomagnesiemia (8%) e ipopotassiemia (3%), mentre nella seconda fase stipsi, diarrea e nausea sono stati gli effetti collaterali gastrointestinali più frequenti (4% ciascuno)³⁴.

Nell'AMETHYST-DN gli effetti collaterali più frequenti correlati al trattamento con patiromer sono stati: ipomagnesiemia (7%), stipsi (5%) e diarrea (3%)³⁵.

Importante è ricordare che, per il suo meccanismo d'azione, il patiromer porta ad un incremento della calcemia, che deve essere monitorata periodicamente, specialmente nei pazienti con insufficienza renale moderato-severa, per il rischio aumentato di calcificazioni anche vascolari.

L'assunzione del farmaco con il cibo non ne influenza l'efficacia, come dimostrato nello studio TOURMALINE condotto su pazienti in patiromer in monosomministrazione (8.4 g/die), in cui le riduzioni medie di potassio a 4 settimane erano comparabili nel gruppo con assunzione lontana dal pasto ed in associazione al pasto (0.65 e 0.62 mmol/l, rispettivamente)³⁷.

A causa di un'insorgenza d'azione ritardata (>7h dall'assunzione) il farmaco non dovrebbe essere usato nel trattamento d'emergenza dell'iperpotassiemia potenzialmente fatale³⁸.

Sodio zirconio ciclosilicato

ZS-9 è un composto insolubile che permette di chelare selettivamente il potassio in cambio di sodio ed idrogeno nel lume intestinale. Non essendo assorbito nel tratto gastrointestinale, il rischio di tossicità sistemica diretta è estremamente basso. ZS-9 si è dimostrato efficace nel ridurre rapidamente (1-4 h) le concentrazioni plasmatiche di potassio in pazienti con iperpotassiemia severa in trial randomizzati, in doppio cieco, di fase 2 e 3, con un effetto dose-dipendente^{39,40}.

Trial clinici sul ZS-9

Uno dei primi trial che ha valutato l'efficacia del ZS-9 nel ridurre i valori di potassiemia è stato lo studio di fase 2 ZS-002, condotto su una popolazione di 90 pazienti con insufficienza renale cronica stadio 3 e valori di potassio basale tra 5 e 6 mmol/l. I pazienti che assumevano per 48h ZS-9 3 volte al giorno alla dose di 3 o 10g presentavano una riduzione dei livelli di potassio statisticamente significativa rispetto al placebo (p=0.048 e p<0.001, rispettivamente). Nei soggetti trattati con 10g del farmaco i livelli di potassio diminuivano di 0.11 mmol/l rispetto al basale nella prima ora dall'inizio della terapia (p=0.02 vs placebo), con una riduzione massima di 0.92 mmol/l a 38h (p<0.001 vs placebo)⁴¹.

Questi risultati sono stati confermati anche in uno studio randomizzato in doppio cieco (ZS-003) condotto su 753 pazienti con iperpotassiemia. Nella fase iniziale del trial, i partecipanti erano randomizzati a ricevere placebo o dosi diverse di farmaco 3 volte al giorno per 48h. Al termine di questa fase, il ZS-9 ha dimostrato di ridurre significativamente i livelli di potassio rispetto al placebo (2.5g tid: -0.5 mmol/l; 5g tid: -0.5 mmol/l; 10g tid: -0.7 mmol/l vs placebo: -0.2 mmol/l; p<0.001). Durante i 12 giorni della fase di mantenimento, ZS-9 alla dose

Tabella 2. Principali trial sul patiromer.

Trial	Criteri di inclusione	Disegno	Endpoint	Risultati
PEARL-HF ³⁶ , 2011	≥18 anni SCC con indicazione a MRA K 4.3-5.1 mmol/l eGFR <60 ml/min/1.73 m ² o interruzione dei RAASI per iperK	105 pz: placebo vs patiromer 15 g bid per 4 settimane, associati a 25 mg/die di spironolattone, incrementato a 50 mg/die a partire dal giorno 15, se K <5.1 mmol/l	Primario: variazioni del K Secondario: casi di iperK (K >5.5 mmol/l). Pz in spironolattone 50 mg/die	Gruppo patiromer con K più basso di 0.45 mmol/l rispetto al placebo (p=0.001); minore incidenza di iperK (7.3 vs 24.5%, p=0.015) e più pz in spironolattone 50 mg/die (91 vs 74%, p=0.019)
AMETHYST-DN ³³ , 2015	30-80 anni Diabete mellito tipo 2 eGFR <60 ml/min/1.73 m ² RAASI da almeno 28 giorni K >5 e <6 mmol/l	Fase iniziale: 222 pz (5 < K ≤5.5 mmol/l) in patiromer 8.4 vs 16.8 vs 25.2 g/die e 84 pz (5.5 < K <6 mmol/l) in patiromer 16.8 vs 25.2 vs 33.6 g/die per 8 settimane Fase di mantenimento: 44 settimane modulando la dose di patiromer in base al K	Primario: variazioni del K durante le prime 4 settimane Secondario: variazioni del K durante tutto lo studio	A 4 settimane: nei pz con K basale ≤5.5 mmol/l il K si riduceva di 0.35/0.55 mmol/l e nei pz con K basale >5.5 mmol/l di 0.87/0.97 mmol/l Da 4 a 52 settimane: riduzioni significative di K rispetto al basale ad ogni misurazione mensile
OPAL-HK ³⁴ , 2015	Fase iniziale: 18-80 anni eGFR <60 ml/min/1.73 m ² 5.1 < K <6.5 mmol/l Dose stabile di RAASI da 28 giorni Fase di mantenimento: K basale ≥5.5 mmol/l 3.8 < K <5.1 mmol/l al termine della fase iniziale	Fase iniziale: 243 pz in patiromer 4.2 g bid (se K <5.5 mmol/l) o 8.4g bid (se K ≥5.5 mmol/l) per 4 settimane Fase di mantenimento: 107 pz in patiromer alla stessa dose vs placebo per 8 settimane	Fase iniziale: riduzione del K Fase di mantenimento: differenza nei valori di K dopo le prime 4 settimane di questa fase	Fase iniziale: 76% dei pz raggiunge K tra 3.8 e 5.1 mmol/l, con riduzione media di 1.01 ± 0.03 mmol/l (IC 95% -1.07; -0.95; p<0.001) 4 settimane di mantenimento: pz in placebo +0.72 mmol/l di K vs + 0 mmol/l in patiromer (p<0.001)

eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; IC, intervallo di confidenza; iperK, iperpotassiemia; K, potassio; MRA, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi; pz, pazienti; RAASI, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone; SCC, scompenso cardiaco cronico.

di 5g e 10g in monosomministrazione si è mostrato significativamente superiore al placebo nel mantenere la normopotassiemia ($p=0.008$ e $p<0.001$, rispettivamente)⁴⁰.

Lo studio di fase 3 HARMONIZE (ZS-004) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di ZS-9 in una popolazione di 258 pazienti ambulatoriali³⁹. La popolazione arruolata era costituita per il 70% da soggetti nefropatici e in terapia con RAASi, con una bassa prevalenza di pazienti affetti da scompenso cardiaco (36% dei soggetti). Al termine delle prime 48h dall'assunzione di ZS-9 al dosaggio di 10g tid, il delta di riduzione delle concentrazioni medie di potassio plasmatico era di 1.1 mmol/l, consentendo di raggiungere la normopotassiemia nell'84% dei casi entro 24h e nel 94% dei casi entro 48h. Successivamente, i pazienti che avevano normalizzato i valori di potassio erano randomizzati a dosi diverse di ZS-9 (5g, 10g o 15g) oppure a placebo per 28 giorni. Tutti i dosaggi di ZS-9 sono stati efficaci nel mantenere la normopotassiemia rispetto al placebo e l'efficacia maggiore del farmaco è stata registrata nei pazienti con potassiemia basale più elevata. Il 10% e l'11% dei pazienti in terapia con ZS-9 alla dose di 10g e 15g, rispettivamente, hanno sviluppato ipopotassiemia, tutti i casi erano lievi ($K >3$ mmol/l) e si sono risolti riducendo la dose di farmaco. I pazienti in terapia con RAASi hanno raggiunto riduzioni medie della potassiemia a 48h sovrapponibili a quelle della popolazione globale dello studio (-1.02 vs -1.1 mmol/l).

Si è recentemente concluso un trial (ZS-005), in aperto, condotto su 751 pazienti con iperpotassiemia (valore basale medio di potassio 5.6 mmol/l)⁴². Dopo un trattamento di fase acuta con ZS-9 al dosaggio di 10g tid durato 72h, il 99% dei pazienti ha raggiunto la normopotassiemia ed è entrato nella fase di mantenimento con ZS-9 alla dose di 5g/die, titolato fino a 15g/die. L'88% dei pazienti ha mantenuto valori di potassio <5.1 mmol/l durante la terapia, sperimentando effetti collaterali minori (es. edema periferico nel 10% dei casi). Questo studio ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza del farmaco ad un follow-up di 12 mesi, attualmente il più lungo in letteratura.

La Tabella 3 riassume i principali trial condotti sul ZS-9³⁹⁻⁴².

Efficacia nello scompenso cardiaco

Un'analisi dei 94 pazienti con scompenso cardiaco arruolati nel trial HARMONIZE ha confermato l'efficacia del farmaco anche in questo sottogruppo di pazienti. Durante la fase iniziale, il 90% dei pazienti raggiungeva valori di potassio <5.1 mmol/l in 24h e il 99% in 48h. Il tempo mediano di raggiungimento della normopotassiemia era 2h. Durante la fase di mantenimento, una maggiore proporzione di pazienti in terapia con ZS-9 manteneva livelli di potassio nel range di normalità (83%, 89% e 92% dei soggetti in 5g, 10g e 15g, rispettivamente) rispetto al placebo (40%, $p <0.001$)⁴³.

Tabella 3. Principali trial sul sodio zirconio ciclosilicato.

Trial	Criteri di inclusione	Disegno	Endpoint	Risultati
ZS-002 ⁴¹ , 2015	>18 anni; eGFR tra 30 e 60 ml/min/1.73 m ² K 5-6 mmol/l	90 pz: placebo vs ZS-9 alla dose di 0.3 o 3 o 10g tid per 48h	Primario: riduzione dei livelli di K Secondario: variazioni nei livelli sierici di Ca, K, Mg e creatinina	Endpoint primario raggiunto nei gruppi in 3g ($p=0.048$) e 10g ($p<0.001$) di ZS-9 vs placebo Massima riduzione di K (-0.92 mmol/l) nel gruppo 10g ZS-9 dopo 38h. Non differenze nei valori di Ca, Mg, Na e creatinina
ZS-003 ⁴⁰ , 2015	>18 anni; K 5-6.5 mmol/l	Fase iniziale: 754 pz in ZS-9 1.25 vs 2.5 vs 5 vs 10g tid vs placebo per 48h. Fase di mantenimento: pz che raggiungono $3.5 < K < 4.9$ mmol/l randomizzati a dose originaria di ZS-9 1 volta/die o a placebo. Pz inizialmente in placebo randomizzati a 1.25 o 2.5 g/die di ZS-9 per 12 giorni	Fase iniziale: variazioni di K a 48h Fase di mantenimento: differenze di K tra i gruppi dopo 12 giorni	Fase iniziale: livelli medi di K scesi da 5.3 a 4.9 mmol/l in 2.5g di ZS-9, a 4.8 mmol/l in 5g e a 4.6 mmol/l in 10g ($p<0.001$). Variazione non significativa in 1.25g tid Fase di mantenimento: 5 e 10g/die di ZS-9 superiori al placebo nel mantenere la normopotassiemia ($p=0.008$ e $p<0.001$, rispettivamente)
ZS-004 o HARMONIZE ³⁹ , 2014	>18 anni; K >5.1 mmol/l	Fase iniziale: 258 pz in 10g tid di ZS-9 per 48h Fase di randomizzazione: pz che raggiungono $3 < K < 5$ mmol/l randomizzati a placebo vs ZS-9 a 5 o 10 o 15g/die per 28 giorni	Primario: variazioni di K nei diversi gruppi durante la fase di randomizzazione Secondario: variazione di K nella fase iniziale	Fase di randomizzazione: K si riduce nei pz in ZS-9 vs placebo (4.8 mmol/l per ZS-9 5g; 4.5 mmol/l per 10g; 4.4 mmol/l per 15g e 5.1 mmol/l per placebo; $p<0.01$ per ogni dose di ZS-9 vs placebo) Fase iniziale: 84% dei pz con normopotassiemia dopo 24h e 98% dopo 48h.
ZS-005 ⁴² , 2019	>18 anni K >5.1 mmol/l	Fase iniziale: 751 pz in 10g tid di ZS-9 per 24/72h. Fase di mantenimento: raggiunta la normopotassiemia, i pz ricevono 5g/die di ZS-9, titolabile fino a 15g per 12 mesi	Primario: percentuale di pz con normopotassiemia dopo la fase iniziale e di mantenimento	Fase iniziale: il 99% dei pz raggiunge la normopotassiemia Fase di mantenimento: 88% dei pz con K <5.1 mmol/l e 99% con K <5.5 mmol/l

Ca, calcio; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; K, potassio; Mg, magnesio; Na, sodio; pz, pazienti; ZS-9, sodio zirconio ciclosilicato.

Effetti collaterali e modo di somministrazione

Nel trial ZS-003, la percentuale di effetti collaterali era simile nei pazienti nel gruppo ZS-9 e placebo in entrambe le fasi dello studio. La diarrea era l'effetto avverso più frequente (1.7% in ZS-9 vs 2.2% in placebo, durante la fase di mantenimento)⁴⁰.

Nel trial HARMONIZE l'effetto collaterale più frequente nella fase iniziale era la stipsi (0.8%). Durante la fase di mantenimento, invece, la stipsi era più frequente nel gruppo placebo (7%), rispetto ai gruppi 5g, 10g e 15g di ZS-9 (0%, 2% e 1.8%, rispettivamente). L'edema era più frequente nel gruppo 15g di ZS-9 (14%) vs 2.4% nel placebo. L'ipopotassiemia si presentava nel 10% dei pazienti in trattamento con 10g o 15g di ZS-9 e in nessun caso nel gruppo placebo e nel gruppo trattato con 5g del farmaco. Tuttavia, tutti i casi di ipopotassiemia erano lievi e si sono risolti dopo aggiustamento della dose di farmaco³⁹.

La dose di ZS-9 testata nei trial clinici è di 3 somministrazioni al giorno con i pasti nell'iperpotassiemia severa e la monosomministrazione a colazione per l'iperpotassiemia cronica. Nessuno degli studi su ZS-9 è stato condotto in pazienti ospedalizzati.

Patiomer vs sodio zirconio ciclosilicato

Patiomer e ZS-9 si sono dimostrati efficaci nel ridurre i livelli sierici di potassio. Sebbene al momento non vi siano studi di confronto tra i due farmaci, alcune differenze possono essere riscontrate.

Innanzitutto, ZS-9 ha un inizio d'azione più rapido (1h circa) rispetto a patiomer, che richiede circa 4-7h per iniziare ad agire⁴⁴. ZS-9 deve essere assunto con 45 ml di acqua ed è una polvere inodore ed inodore, mentre patiomer deve essere diluito in una maggior quantità di acqua (circa 80 ml) e può presentare un sapore poco gradevole⁴⁵. Patiomer viene somministrato 1 volta al giorno partendo dalla dose di 8.4 g, incrementabile fino a 25.2 g. ZS-9, invece, prevede una fase iniziale di trattamento in cui viene somministrato alla dose di 10 g tid per un massimo di 72 h e successivamente una fase di mantenimento in cui viene assunto alla dose di 5 g/die, incrementabile fino a 10 g.

Patiomer è in grado di legarsi ad alcuni farmaci somministrati contemporaneamente per via orale, riducendo il loro assorbimento gastrointestinale, per questa ragione deve essere somministrato ad almeno 3h di distanza da altri farmaci assunti per via orale. ZS-9 può aumentare temporaneamente il pH gastrico rilasciando ioni idrogeno e può causare alterazioni

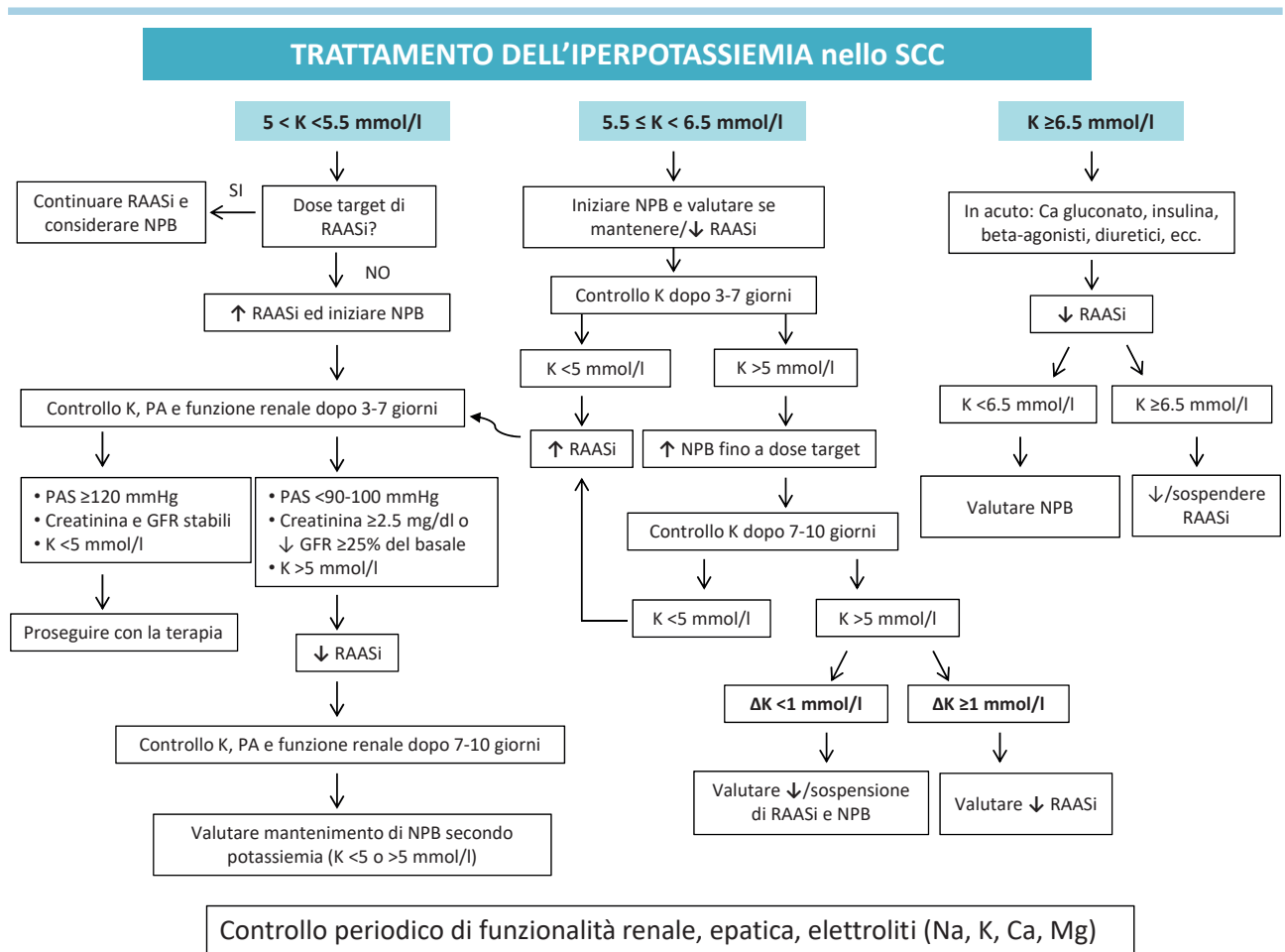


Figura 1. Proposta di algoritmo critico sull'uso dei nuovi farmaci per il trattamento dell'iperpotassiemia nella pratica clinica. Ca, calcio; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; K, potassio; Mg, magnesio; Na, sodio; NPB, nuovi chelanti del potassio; PA, pressione arteriosa; PAS, pressione arteriosa sistolica; RAASi, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone; SCC, scompenso cardiaco cronico.

dell'assorbimento di medicinali con solubilità pH-dipendente, per cui dovrebbe essere somministrato a 2 h di distanza da questo tipo di farmaci (es. antimicotici azolici, inibitori delle tirosin-chinasi, farmaci antiretrovirali)⁴⁴⁻⁴⁶.

Secondo una recente metanalisi, gli effetti collaterali gastrointestinali sembrerebbero più frequenti con patiromer (stipsi 7.6% vs 1.1%; diarrea 4.5% vs 1.6% per i pazienti in patiromer vs ZS-9), così come l'ipopotassiemia (4.5% vs 0.9%)⁴⁴. Patiromer per il suo legame non selettivo con il potassio aumenta anche il rischio di ipomagnesemia (7.1% dei pazienti), a differenza del ZS-9 che ha una maggiore selettività di legame. Inoltre, patiromer per il suo contenuto di calcio come parte del complesso cationico, che viene parzialmente rilasciato e in parte assorbito, aumenta anche il rischio di ipercalcemia. ZS-9, per il suo contenuto di sodio, incrementa invece il rischio di edema (0.9% dei soggetti)⁴⁴.

CONCLUSIONE E SUGGERIMENTI

Gli studi hanno dimostrato l'efficacia di patiromer e ZS-9 per il trattamento dell'iperpotassiemia in pazienti con insufficienza renale cronica, diabete mellito e scompenso cardiaco cronico, anche in terapia con RAASI. Questi farmaci sono gravati da effetti collaterali simili, ma più lievi rispetto al sodio polistirene sulfonato e sono globalmente meglio tollerati³⁹.

Un documento di consenso pubblicato recentemente fornisce le indicazioni sull'utilizzo di questi nuovi agenti². La loro somministrazione è suggerita nei pazienti con potassiemia tra 5 e 6.5 mmol/l che assumono dosaggio massimale di RAASI (così da non doverne potenzialmente ridurre le dosi) e tra i pazienti con i medesimi valori di potassiemia, che non assumono dosi massimali di RAASI, in modo da poterne potenzialmente incrementare la dose. In caso di potassiemia tra 4.5 e 5 mmol/l, si consiglia di incrementare i RAASI fino alla dose ottimale, monitorando periodicamente il potassio, e di iniziare i nuovi agenti se questo supera le 5 mmol/l. In Figura 1 è rappresentata una proposta di algoritmo gestionale del paziente affetto da scompenso cardiaco con iperpotassiemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Sarwar CMS, Papadimitriou L, Pitt B, et al. Hyperkalemia in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1575-89.
2. Rosano GM, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:180-8.
3. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009;169:156-62.
4. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angio-

5. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:450-6.
6. Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med* 2013;126:264.e9-24.
7. Schwartz WB. Potassium and the kidney. *N Engl J Med* 1955;253:601-8.
8. Moore-Ede MC. Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis. *Am J Physiol* 1986;250(5 Pt 2):R737-52.
9. Malnic G, Giebisch G, Muto S, Wang WH. Regulation of potassium excretion. In:

In conclusione, la disponibilità di nuovi farmaci in grado di normalizzare o mantenere stabili i livelli di potassio sierico comporta significative implicazioni per la gestione clinica dei pazienti con scompenso cardiaco. Patiromer e ZS-9 consentono di introdurre RAASI, sacubitril/valsartan e MRA in pazienti non altrimenti eleggibili a causa dell'iperpotassiemia^{18,36,39}, titolare la terapia per lo scompenso raggiungendo dosi medie giornaliere più elevate^{18,36} ed evitare la riduzione/sospensione di questa importante classe di farmaci in presenza di iperpotassiemia^{18,34,35}. Per questi motivi, patiromer e ZS-9 costituiscono non solo uno strumento prezioso per il controllo dell'iperpotassiemia cronica, ma rivestono anche un potenziale ruolo prognostico, consentendo di introdurre e modulare la terapia anti-neurormonale²⁷.

RIASSUNTO

Il potassio è il principale ione intracellulare e la sua omeostasi è finemente regolata dall'apparato renale e gastrointestinale. L'insufficienza renale e l'iperpotassiemia sono condizioni di comune riscontro nei pazienti con scompenso cardiaco, risultato di una complessa interazione tra cuore e rene (es. sindrome cardio-renale) e degli effetti collaterali dei farmaci comunemente impiegati per il trattamento della malattia cardiaca (es. inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone). Sebbene l'iperpotassiemia incrementi il rischio di disturbi di conduzione ed aritmie minacciose per la vita, il suo significato prognostico nello scompenso cardiaco è incerto. L'iperpotassiemia e la progressione del danno renale costituiscono i principali limiti all'introduzione e alla titolazione delle terapie eziologiche dello scompenso cardiaco. L'ingresso in commercio di nuovi farmaci per la prevenzione e il trattamento cronico dell'iperpotassiemia permette di introdurre e modulare la terapia anti-neurormonale in pazienti con scompenso cardiaco altrimenti esclusi per i livelli di potassio sierico eccessivamente elevati.

Questa rassegna tratta gli aspetti fisiopatologici ed epidemiologico-prognostici dell'iperpotassiemia, offrendo, inoltre, un'analisi sulle possibili strategie di trattamento della disionia nello scompenso cardiaco.

Parole chiave. Iperpotassiemia; Patiromer; Scompenso cardiaco; Sistema renina-angiotensina-aldosterone; Sodio zirconio ciclosilicato.

- Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW, eds. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. 5th edition. London: Academic Press; 2013:1659-716.
10. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2013;260:2802-14.
11. Stokes JB, Lee I. Mineralocorticoid effect on K⁺ permeability of the rabbit cortical collecting tubule. *Kidney Int* 1985;28:640-5.
12. Conway R, Creagh D, Byrne DG, O'Riordan D, Silke B. Serum potassium levels as an outcome determinant in acute medical admissions. *Clin Med* 2015;15:239-43.
13. Kovesdy CP. Management of hyperkalemia: an update for the internist. *Am J Med* 2015;128:1281-7.
14. Michel A, Martin-Perez M, Ruigomez

- A, Garcia Rodriguez LA. Risk factors for hyperkalemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case-control study in UK general practice. *Eur J Heart Fail* 2015;17:205-13.
15. Abbas S, Ihle P, Harder S, Schubert I. Risk of hyperkalemia and combined use of spironolactone and long-term ACE inhibitor/angiotensin receptor blocker therapy in heart failure using real-life data: a population- and insurance-based cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:406-13.
16. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, et al. Elevated potassium levels in patients with congestive heart failure: occurrence, risk factors, and clinical outcomes: a Danish population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008912.
17. Savarese G, Xu H, Trevisan M, et al. Incidence, predictors, and outcome associations of dyskalemia in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2019;7:65-76.
18. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:90-100.
19. de Denuis S, Tardif JC, White M, et al. Quantification of the risk and predictors of hyperkalemia in patients with left ventricular dysfunction: a retrospective analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Am Heart J* 2006;152:705-12.
20. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
21. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
22. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489-98.
23. Jain N, Kotla S, Little BB, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol* 2012;109:1510-3.
24. Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2017;38:2890-6.
25. Linde C, Qin L, Bakhai A, et al. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. *ESC Heart Fail* 2019;6:280-9.
26. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.
27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
28. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173-84.
29. Beusekamp JC, Tromp J, van der Wal HH, et al. Potassium and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: data from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2018;20:923-30.
30. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughy KJ, Oestreich N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care* 2015;21(11 Suppl):S212-20.
31. Fried L, Kovesdy CP, Palmer BF. New options for the management of chronic hyperkalemia. *Kidney Int Suppl* 2017;7:164-70.
32. Kessler C, Ng J, Valdez K, Xie H, Geiger B. The use of sodium polystyrene sulfonate in the inpatient management of hyperkalemia. *J Hosp Med* 2011;6:136-40.
33. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al.; AMETHYST-DN Investigators. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:151-61.
34. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al.; OPAL-HK Investigators. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372:211-21.
- Trial di fase 3 che ha dimostrato l'efficacia del patiromer nei pazienti in terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone.**
35. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1057-65.
36. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ; PEARL-HF Investigators. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011;32:820-8.
- Trial clinico di fase 2 che ha analizzato l'impiego del patiromer in pazienti con scompenso cardiaco.**
37. Pergola PE, Spiegel DM, Warren S, Yuan J, Weir MR. Patiromer lowers serum potassium when taken without food: comparison to dosing with food from an open-label, randomized, parallel group hyperkalemia study. *Am J Nephrol* 2017;46:323-32.
38. Bushinsky DA, Williams GH, Pitt B, et al. Patiromer induces rapid and sustained potassium lowering in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia. *Kidney Int* 2015;88:1427-33.
39. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2223-33.
40. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;372:222-31.
- Principali trial clinici di fase 3 su sodio zirconio ciclosilicato (ZS-9).**
41. Ash SR, Singh B, Lavin PT, Stavros F, Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int* 2015;88:404-11.
42. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, et al.; ZS-005 Study Investigators. Sodium zirconium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia: a 12-month phase 3 study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:798-809.
43. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1050-6.
44. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic review and meta-analysis of patiromer and sodium zirconium cyclosilicate: a new armamentarium for the treatment of hyperkalemia. *Pharmacotherapy* 2017;37:401-11.
45. Zann V, McDermott J, Jacobs JW, et al. Palatability and physical properties of potassium-binding resin RDX7675: comparison with sodium polystyrene sulfonate. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2663-73.
46. European Medicines Agency. EMA product information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lokkelma-epar-product-information/lokkelma-epar-product-information_en.pdf [accessed September 2, 2019].