UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"

DIPARTIMENTO DI SANITA' PUBBLICA

DOTTORATO DI RICERCA IN SANITA' PUBBLICA E MEDICINA PREVENTIVA - XXXIV CICLO

"La prescrizione degli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone e l'incidenza di iperkaliemia nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica in terapia conservativa. Studio retrospettivo."

Tutor:

Ch.mo Prof. Antonio Pisani

Candidata:

Dott.ssa Ivana Capuano

Coordinatore:

Ch.mo Prof. Giancarlo Troncone

ANNO ACCADEMICO 2020-2021

INDICE

1. INTRODUZIONE

1.1 L'iperkaliemia nel paziente con Insufficienza Renale Cronica in trattamento conservativo…….....p. 2

1.2 Gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone…….p. 3

1.3 Trattamento dell'iperkaliemia nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica in terapia con gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone…….p. 4

2. METODI…….p. 7

2.1 Protocollo di studio……p. 7

2.2 Analisi statistica……p. 8

3. RISULTATI……p. 9

4. DISCUSSIONE……..p. 11

5. CONCLUSIONI……p. 13

6. FIGURE E TABELLE……..p. 14

7. BIBLIOGRAFIA……...p. 20

1. INTRODUZIONE

1.1 L'iperkaliemia nel paziente con Insufficienza Renale Cronica in trattamento conservativo

L'iperpotassiemia è uno dei disturbi elettrolitici più comuni nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). Allo stato attuale, la definizione di iperpotassiemia non è univoca: si può parlare di iperkaliemia sia quando il valore della potassiemia supera il cut-off di 5,0 mEq/L (1-3) sia quando supera il cut-off di 5,5 mEq/L (4,5). L'iperkaliemia è piuttosto rara nella popolazione generale, poiché una funzione renale conservata consente una regolazione fine ed efficace dell'omeostasi del potassio (6). Alcune popolazioni di pazienti presentano una maggiore morbidità e mortalità iperkaliemia-correlate, compresi i pazienti affetti da IRC in fase avanzata, ipertensione resistente, diabete mellito, infarto acuto del miocardio (7-9). Fattori di rischio aggiuntivi sono: l'età avanzata, l'uso di inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi), eparina, β-bloccanti, anti-infiammatori non steroidei (FANS), trimetoprim, pentamidina, diuretici risparmiatori di potassio, inibitori delle calcineurine (10,11). Il rischio di iperkaliemia aumenta progressivamente al ridursi del filtrato glomerulare; la perdita della popolazione nefronica si associa, infatti, ad una risposta adattativa dei nefroni superstiti che incrementano l'escrezione del potassio (12). Pertanto, l'iperpotassiemia compare solitamente a partire da una velocità di filtrazione glomerulare (VFG) inferiore ai 15 ml/min (13). Il rene non è il solo organo che regola il metabolismo del potassio, ma anche l'intestino gioca un ruolo fondamentale: a questo livello, la maggior parte del potassio viene riassorbita nell'intestino tenue per via paracellulare, secondo gradiente di concentrazione; nel colon prossimale, invece, avviene la secrezione del potassio attraverso i canali del potassio ad ampia conduttanza e calcio dipendenti (canali BK); infine, nel colon distale il potassio viene riassorbito attraverso la pompa H^+/K^+ ATPasi. Pertanto, un aumento dell'apporto di potassio con la dieta favorisce la secrezione intestinale dello ione mediante l'*up-regulation* dei canali BK; al contrario, un ridotto apporto ne determina un attivo riassorbimento, secondario all'*up-regulation* della H^+/K^+ ATPasi (14-17). Dunque, oltre all'incremento dell'escrezione di potassio nei singoli nefroni funzionanti, anche l'aumentata secrezione di potassio dal tratto gastrointestinale e la conseguente eliminazione attraverso le feci impediscono bruschi innalzamenti del potassio sierico in presenza di un sovraccarico alimentare (**Figura 1**). D'altra parte, i pazienti con ileo- e colon-stomie ed IRC sono a maggior rischio di sviluppare iperkaliemia anche per VFG maggiori, poiché perdono la funzione suppletiva esercitata dall'intestino nell'escrezione del potassio. Altre condizioni

favorenti la comparsa di iperpotassiemia in pazienti con IRC sono le diete ricche di vegetali e succhi di frutta; l'acidosi metabolica che promuove lo shift del potassio dal compartimento intra a quello extra-cellulare; le trasfusioni di sangue; l'utilizzo degli inibitori delle calcineurine in pazienti con trapianto renale; il danno renale acuto. Inoltre, le malattie della midollare del surrene, come il morbo di Addison ed altre patologie congenite associate ad una deficienza di mineralcorticoidi si presentano con iperkalemia. Infine, possono determinare iperkalemia altre forme più rare come l'acidosi tubulare renale di tipo IV, la sindrome di Gordon e la paralisi periodica iperkaliemica. Per quanto concerne i meccanismi che conducono allo sviluppo di iperkalemia, nei pazienti affetti da vasculopatia periferica e malattia coronarica sono lo stress ossidativo, l'infiammazione, l'aterosclerosi a favorire la comparsa di iperpotassiemia; nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (HF) è la minore perfusione renale; nel diabete mellito il deficit insulinico riduce il trasporto intracellulare del potassio, innalzandone quindi le concentrazioni sieriche, senza alcuna modifica della quantità corporea totale (18,19). Indipendentemente dalla causa che l'ha generata, l'iperkaliemia determina effetti più o meno gravi a carico dell'apparato cardiocircolatorio a seconda della sua intensità e tempo di comparsa. Le modificazioni iniziali dell'ECG consistono nell'accorciamento dell'intervallo QT e nella comparsa di onde T alte e appuntite. In presenza di concentrazioni di potassio più elevate (solitamente >5,5 mEq/l), l'iperkaliemia può causare aritmie nodali e ventricolari, accompagnate da complessi QRS slargati e intervalli PR prolungati. Nelle fasi terminali si può sviluppare fibrillazione ventricolare e asistolia. Sul piano neuromuscolare i sintomi sono aspecifici e vanno da una ipostenia indefinita, parestesie sino alla paralisi flaccida. Vi sono però segnalazioni che, anche modesti innalzamenti dei livelli sierici del potassio, possono accompagnarsi ad incrementi della mortalità sia nel corso di malattie renali croniche che di danno renale acuto (20,21).

1.2 Gli inibitori del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone

I RAASi comprendono gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) ed i bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB); entrambi sono raccomandati nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, HF, malattia coronarica stabile, IRC, diabete, nefropatia diabetica. Essi hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da IRC e HF, che sono anche i pazienti maggiormente a rischio di iperkaliemia (22,23); inoltre, essi migliorano l'outcome renale nei pazienti con nefropatia diabetica e non. Tuttavia, la maggior parte dei suddetti pazienti non ricevono tale terapia o ne assumono dosi subottimali o

sospendono il trattamento per il maggior rischio di iperkaliemia ricorrente (24). Dunque, notevole è la discrepanza esistente tra le raccomandazioni e l'uso dei RAASi nella pratica clinica nei pazienti a maggior rischio di iperkaliemia (25-27). Dato di grande rilevanza è che la mortalità dei pazienti affetti da IRC, diabete, HF che assumono dosi subottimali o che sospendono il trattamento è maggiore rispetto a quelli che ricevono la dose massima di RAASi (27). In uno studio di coorte condotto su pazienti con eGFR < 30 mL/min per 1.73m^2 in terapia con RAASi, la sospensione del trattamento si associava ad un aumento della mortalità e ad eventi avversi cardiovascolari maggiori rispetto alla prosecuzione della terapia con RAASi (28). Al fine di non incorrere in un inaspettato incremento della potassiemia, le linee guida KDIGO consigliano di valutare la VFG e la potassiemia entro una settimana dall'inizio o dall'incremento della dose di ACE-i o ARB, indipendentemente dal livello basale di potassio(29). L'American Heart Association ha formulato lo stesso tipo di raccomandazione (30). Diversamente, la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) suggerisce un algoritmo più dettagliato, con monitoraggio dei valori di potassio dopo 4 settimane dall'inizio o dall'incremento di dose nei pazienti a più alto rischio (definiti come pazienti con pressione sistolica inferiore a 120 mmHg, potassio > 4,5 mEq/l o un VFG < 60 ml/min) e, in ogni caso, entro 4-12 settimane per tutti gli altri pazienti (31).

1.3 Trattamento dell'iperkaliemia nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica in terapia con gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Le modalità di correzione di una iperkalemia, rischiosa per la stessa vita del paziente, variano a seconda della natura stessa dell'iperkalemia, acuta o cronica. Pazienti con iperpotassiemia severa a carattere acuto ed anche con alterazioni elettrocardiografiche vengono ospedalizzati ed il trattamento prevede la temporanea stabilizzazione del miocardio, la facilitazione del trasferimento intra-cellulare del potassio, l'eliminazione del potassio con procedure di rimozione come la dialisi. Diverso è il caso di una iperpotassiemia cronica in cui il concomitante utilizzo di RAASi esacerba il problema. In questi casi viene consigliata una riduzione dell'apporto dietetico di potassio, riduzione o sospensione dei RAASi, l'utilizzo di diuretici ad attività potassiurica, bicarbonato di sodio ed infine l'impiego di resine, tipo il polistirene sulfonato sodico (SPS) o calcico. In casi eccezionali e per elevati livelli di potassio sierico si può ricorrere al trattamento dialitico. Le resine a base di polistirene sulfonato sono state introdotte in terapia negli anni '50 e '60 e sono degli scambiatori ionici di potassio con il sodio o con il calcio. Lo scambio di sodio con il potassio può però, in alcune situazioni, come

in corso di IRC o HF, portare ad un sovraccarico salino; inoltre, queste tipologie di resine sulfonate possono, nel lungo periodo, determinare delle pericolose necrosi intestinali. Recentemente sono stati introdotti sul mercato due nuovi farmaci estremamente promettenti nel trattamento dell'iperkalemia, il patiromer ed il sodio zirconio ciclosilicato (ZS-9), la cui efficacia è stata documentata in trial clinici, al contrario dei pochi dati disponibili riguardo il SPS (32-44). Inoltre, i nuovi agenti chelanti il potassio sono anche molto più gradevoli rispetto al SPS, facilitando la compliance del paziente e l'efficacia del trattamento, conducendo potenzialmente ad un miglioramento degli outcome (39,40,42). Il patiromer è stato approvato dall'US Food and Drug Administration (FDA) nel 2015 e dall'Agenzia Italiana del FArmaco (AIFA) nel 2017; si tratta di un polimero privo di sodio, che scambia il potassio con il calcio a livello del colon, dove vi è una maggiore concentrazione di ioni potassio e dove il farmaco è maggiormente ionizzato. Il patiromer non viene assorbito nel tratto gastroenterico, per cui non interferisce con i sistemi di trasporto interno dei farmaci né con il sistema degli isoenzimi del citocromo P450. Tuttavia, il patiromer potrebbe legare molecole e farmaci a livello intestinale riducendone il riassorbimento, come documentato per la levotiroxina, la metformina e la ciprofloxacina, per cui si consiglia di assumere il farmaco a digiuno e a tre ore di distanza da altri farmaci (45). Il patiromer può chelare il magnesio, anche se i casi di ipomagnesemia nell'uso prolungato di patiromer sono molto scarsi e non superano il 5% (37); inoltre, esso contiene una significativa dose di calcio (1,6 grammi per 8,4 grammi di patiromer), per cui nei pazienti affetti da IRC occorre tener conto di questo extra apporto. Per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza diversi sono gli studi condotti in pazienti affetti da IRC e HF: lo studio OPAL-HK ha dimostrato una significativa riduzione dei livelli di potassio e di aldosterone in una popolazione di pazienti con IRC avanzata con o senza HF e che ricevevano RAASi (35). Lo studio AMETHYST-DN ha dimostrato l'efficacia del patiromer in pazienti con nefropatia diabetica trattati con ACE-I o ARB ed alcuni anche con spironolattone (46). Anche nei pazienti in emodialisi il patiromer ha mostrato la propria efficacia nel ridurre i livelli di potassio ed i livelli di fosforo (47).

Il secondo farmaco immesso in commercio di recente, il ZS-9, è stato approvato dall'FDA nel 2018 e dall' AIFA nel 2020; è una resina costituita da micropori di ben definite dimensioni, collocati nella struttura cristallina del silicato di zirconio. Nel lume intestinale il potassio resta intrappolato nei micropori e scambiato con altri protoni e con il sodio, con una capacità di legare il potassio 9 volte superiore a quella delle resine organiche polimeriche. Numerosi studi clinici ne hanno dimostrato l'efficacia sia in pazienti con IRC che in pazienti con HF,

diabete in terapia con RAASi (39). Gli effetti collaterali più comuni di questa resina sono la nausea, il vomito, la diarrea e le infezioni renali che, nel loro insieme, sopraggiungono in circa il 5% dei pazienti trattati. Un dato estremamente interessante è la capacità di aumentare la bicarbonatemia e questo potrebbe costituire un plus nei pazienti con IRC che spesso manifestano acidosi metabolica. Viceversa, potrebbe risultare svantaggioso il trasferimento al paziente di ioni sodio nei casi in cui non si vorrebbe indurre un sovraccarico salino.

In generale, il trattamento con i nuovi chelanti del potassio dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con iperkaliemia cronica, nonostante la terapia diuretica ottimale e la correzione dell'acidosi metabolica. Dopo l'inizio della terapia alla dose raccomandata, la posologia dei chelanti dovrebbe essere modificata per ottenere la concentrazione sierica ottimale di potassio, con il monitoraggio individualizzato della potassiemia. Tale terapia permetterebbe la prosecuzione e l'ottimizzazione del trattamento con RAASi nei pazienti iperkaliemici. Riguardo ai costi, questi potrebbero condizionare il loro utilizzo nella pratica clinica in alcuni pazienti. Sebbene tali dati siano limitati, i benefici raggiunti aggiungendo in terapia i nuovi chelanti superano i costi, grazie alla riduzione delle ospedalizzazioni, una sopravvivenza maggiore e una migliore qualità di vita (48). Pochi sono gli studi che hanno valutato gli effetti dell'iperkaliemia sulla prescrizione dei RAASi. Studi recenti sono limitati dalla bassa numerosità dei pazienti affetti da IRC inclusi nei trial (49-51), dal grado di IRC (52), dalla predominanza del sesso maschile (53). Pertanto, lo studio di coorte da noi condotto su una popolazione di pazienti affetti da IRC si pone l'obiettivo di determinare la prevalenza dei pazienti trattati con RAASi e la distribuzione dell'uso degli stessi nei differenti stadi di IRC; inoltre, abbiamo valutato l'incidenza di iperkaliemia nei pazienti affetti da IRC in terapia con RAASi e, di questi, la proporzione di pazienti che hanno modificato la prescrizione in seguito alla comparsa di iperkaliemia.

2.METODI

2.1 Protocollo di studio

Il nostro è uno studio di coorte, monocentrico, retrospettivo, condotto su di una popolazione affetta da IRC in follow-up presso l'Ambulatorio di Insufficienza Renale Cronica dell'Università "Federico II" di Napoli. Sono stati raccolti i dati registrati sulle cartelle cliniche dei pazienti assistiti da gennaio 2010 a dicembre 2019. Lo studio ha incluso i pazienti adulti (età≥18 anni), con VFG stimata <90 ml/min/1.73 m^2 o markers di danno renale, in terapia con almeno un RAASi (definito come ACEi o ARBs) durante il periodo di studio, per i quali era disponibile almeno un anno di follow-up in corso di terapia con RAASi. Sono stati esclusi i pazienti 1) con uremia terminale che necessitava di dialisi o trapianto al tempo basale, 2) privi di determinazioni del VFG, 3) con meno di 6 visite di follow-up nel periodo di studio, 4) con un follow-up inferiore ad un anno durante la terapia con RAASi a causa dell'inizio della terapia sostitutiva, perdita al follow-up o morte. Per ciascun paziente, il follow-up è iniziato al tempo basale (corrispondente all'arruolamento) ed è continuato fino all'uscita dallo studio, la perdita al follow-up, l'inizio della dialisi, la morte o la fine del periodo di studio (dicembre 2019). Tutti i pazienti sono stati valutati secondo la pratica clinica del nostro centro, al tempo basale e alle visite di follow-up in tempi differenti in base al grado di IRC. Alla visita basale sono stati registrati età, sesso, malattia di base e comorbidità di tutti i pazienti. Le visite al tempo basale e al follow-up comprendevano esami ematochimici, esame urine (creatininemia, potassiemia, proteinuria/24 ore), VFG stimato, esame obiettivo, misurazione dei parametri vitali. Tutti gli esami di laboratorio sono stati analizzati con le metodiche automatizzate e standardizzate in uso nel nostro ospedale. Il VFG è stato stimato usando la formula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (54). I pazienti sono stati suddivisi in stadi di IRC secondo la classificazione Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (55): >90 (stadio 1), 89-60 (stadio 2), 60-45 (stadio 3a), 45-30 (stadio 3b), 29-15 (stadio 4) e <15 (stadio 5) ml/min/1.73 m^2. La terapia dei pazienti e i dettagli della prescrizione sono stati registrati ad ogni visita, inclusa la data della prescrizione, il tipo di farmaco, il dosaggio e la quantità. Inoltre, abbiamo valutato anche l'utilizzo di farmaci concomitanti che interferiscono con la potassiemia (i.e. diuretici, inibitori delle calcineurine, il trimethoprim, e le glifozine). Gli outcome dello studio erano: 1) la prevalenza di pazienti affetti da IRC in trattamento con RAASi e la distribuzione dell'uso dei RAASi nei differenti stadi di IRC; 2) l'incidenza dell'iperkaliemia, totale e per stadio di IRC, nei pazienti affetti da IRC trattati con RAASi; 3) la proporzione di pazienti con modifiche

della prescrizione dei RAASi (sospensione permanente, riduzione del numero di RAASi, o riduzione del dosaggio) dopo il riscontro di un episodio di iperkaliemia.

Lo studio è stato condotto in accordo con i principi definiti nella Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico locale.

2.2 Analisi statistica

E' stata inizialmente condotta un'analisi descrittiva per valutare le caratteristiche basali della popolazione di studio, l'incidenza di iperkaliemia e le variazioni della terapia con RAASi. Le variabili categoriche sono presentate come distribuzione di frequenza. I dati con distribuzione normale sono presentati come medie e deviazioni standard, mentre i dati con distribuzione non normale sono riportati come mediana e range interquartile (IQR). Il χ^2 test è stato usato per definire le differenze tra le proporzioni. L'analisi della varianza (ANOVA) e il test di Kruskal-Wallis sono stati usati per definire le differenze nelle caratteristiche basali nei diversi stadi di IRC per dati con distribuzione normale e non normale, rispettivamente. Sono state analizzate le variabili al momento della sospensione dei RAASi e dopo 8,16,24 e 52 settimane. L'analisi statistica è stata condotta con ANOVA per i dati con distribuzione normale e con il test di Friedman per i dati non parametrici. L'analisi *post hoc* è stata condotta con il Tukey test e il Dunn test per dati parametrici e non parametrici, rispettivamente. La regressione logistica binaria è stata utilizzata per stimare l'influenza del tipo di RAASi, dello status di fumatore, del diabete, dell'HF, dello stadio di IRC, del sesso, nel modulare il rischio di iperkaliemia. Sono state considerate statisticamente significative le differenze con un p value inferiore a 0.05. L'analisi statistica è stata praticata usando R versione 3.6.1 con R Studio versione 1.2.5033.

3.RISULTATI

Sono stati selezionati 809 pazienti adulti affetti da IRC, seguiti nel periodo di studio e rispondenti ai criteri di inclusione; di questi 809 pazienti, 556 (68.7%) assumeva almeno un RAASi, dunque erano eleggibili per lo studio (**Figure 2**). Le principali caratteristiche basali della coorte di studio (globali e suddivise per stadio di IRC) sono riportate in Tabella 1. L'età mediana della coorte era di 59.5 anni (IQR 26), di cui il 46.2% erano femmine, con una VFG stimata mediana di 40.3 ml/ml/1.73 m^2 (IQR 45.5), e la potassiemia mediana basale era 4.7 mmol/L (IQR 0.8). La prevalenza dei pazienti affetti da CKD in terapia con RAASi era del 68.7%; i RAASi erano equamente distribuiti tra gli stadi 2,3,4. In particolare, la prescrizione di ACEi era meno frequente negli stadi 3,4, 5 rispetto allo stadio 1, mentre la prescrizione degli ARBs era meno frequente negli stadi 3,4,5 rispetto allo stadio 1; la terapia di combinazione era equamente distribuita in tutti gli stadi di IRC (**Tabella 1**). 51 pazienti affetti da IRC trattati con RAASi hanno sviluppato un episodio di iperkaliemia durante il periodo di follow-up (incidenza cumulativa 9.2%). Globalmente, l'incidenza di iperkaliemia non è risultata differente negli stadi da 1 a 3, mentre è significativamente aumentata negli stadi 4-5 (**Tabella 2**). La frequenza di iperkaliemia negli stadi 4-5 è risultata 3 volte maggiore rispetto a quella negli stadi 1-3 ($p<0.0001$). Di questi 51 pazienti con iperkaliemia, 40 hanno sviluppato un valore di potassiemia compresa tra 5.1 -5.5 mmol/L, 8 pazienti tra 5.6 – 6.0 mmol/L, 2 pazienti tra 6.6-7.0 mmol/L e 1 paziente ha presentato un valore superiore a 7.1 mmol/L. Inoltre, dei 51 pazienti che hanno sviluppato un episodio di iperkaliemia incidente, 31 (55.3%) hanno cambiato la prescrizione della terapia con RAASi. Tra questi, 23 (il 74.2%) hanno sospeso il trattamento con RAASi, 1 paziente (il 3.2%) ha dovuto ridurre il dosaggio dei RAASi, 7 pazienti (il 22.6%) hanno ridotto il numero di farmaci RAASi, cambiando dalla terapia di combinazione alla monoterapia (Tabella 2). Nessuna differenza significativa è stata osservata nei livelli medi di potassiemia al momento dell'iperkaliemia incidente in base alla variazione del tipo di RAASi prescritto (dati non mostrati). Le variazioni nella prescrizione dei RAASi suddivise per stadi di IRC erano prevalenti nei pazienti con livelli di funzione renale peggiore (Tabella 2). Nell'analisi di regressione logistica binaria, il sesso femminile rispetto al maschile e lo stato di ex fumatore o non fumatore rispetto al fumatore sono risultati fattori protettivi per iperkaliemia; al contrario, il diabete e gli stadi di IRC 3,4,5 rispetto allo stadio 1 sono risultati essere fattori di rischio (**Tabella 3**). Il contributo della proteinuria allo sviluppo di iperkaliemia è risultato trascurabile (dati non mostrati). Infine, nessuna

correlazione è stata individuata tra l'uso di farmaci concomitanti che interferiscono con i livelli di potassio sierico e lo sviluppo di iperkaliemia (dati non mostrati).

4.DISCUSSIONE

Nel nostro studio condotto su una popolazione di pazienti affetti da IRC abbiamo osservato un'incidenza di iperkaliemia del 9.2% su un totale di 556 pazienti con IRC in trattamento con RAASi; tale valore incrementava significativamente dallo stadio 3 allo stadio 5, ma non dallo stadio 1 allo stadio 3. Tra i pazienti che sviluppano un episodio incidente di iperkaliemia, la maggior parte ha cambiato la prescrizione della terapia con RAASi (sospensione permanente, riduzione del numero di RAASi o riduzione del dosaggio) (Tabella 2). Molti autori hanno riportato una ridotta prescrizione di RAASi nei pazienti affetti da IRC in quanto l'iperkaliemia è il maggior ostacolo all'inizio della terapia stessa o al suo proseguimento. Recentemente, Shirazian e coll., nell'esaminare le variabili associate alla prescrizione dei RAASi nei pazienti affetti da IRC, riportava che nel 36% dei pazienti con IRC da moderata a severa con indicazione alla terapia con gli stessi nessun RAASi era prescritto; il motivo principale di tale condotta era il rischio di iperkalemia e l'anamnesi positiva per danno renale acuto (56). La sospensione dei RAASi in presenza di una chiara indicazione al trattamento con gli stessi è stata recentemente associata ad outcome avversi (27, 57, 58). Epstein e coll. in un'analisi completa di un ampio database di cartelle cliniche elettroniche (>7 milioni di pazienti) hanno evidenziato che il massimo dosaggio di RAASi era prescritto nel 19-26% dei pazienti; una grande proporzione di pazienti cambiava il dosaggio in seguito al riscontro di iperkaliemia e i pazienti in terapia sottomassimale o quelli che sospendevano i RAASi presentavano outcome cadiorenali peggiori e una maggiore mortalità rispetto ai pazienti che assumevano il massimo dosaggio, indipendentemente dalle comorbidità e dall'età (27).

E', inoltre, importante determinare la prevalenza e i fattori di rischio di iperkaliemia secondari al trattamento con RAASi e la relazione tra iperkalemia e le interruzioni/sospensioni del trattamento. In accordo con i dati dell'attuale letteratura, il nostro studio conferma che la storia naturale dell'IRC (stadi 3-5) è associata ad un elevato rischio di iperkaliemia, così come con le modifiche del trattamento con RAASi (49,59). Globalmente, il tasso aggiustato per iperkaliemia nei pazienti con IRC stadio 4-5 era 3 volte superiore a quello dei pazienti con VFG>60 ml/min/1.73m^2. Nei trial randomizzati controllati i dati riguardanti le percentuali di sospensione della terapia con RAASi per il riscontro di iperkaliemia sono limitati. Uno studio ha riportato una riduzione del dosaggio o un tasso di sospensione della terapia del 47% (27); un altro studio di popolazione ha registrato una prevalenza di riduzione del dosaggio o di sospensione dell'1.9% e 35.2% (51), rispettivamente in pazienti affetti da IRC con VFG<30 ml/min/1.73m^2 (n=346); in un altro studio più recente condotto su 20184 pazienti affetti da

IRC, il 46.6% presentava modifiche nella terapia con i RAASi (sospensione: 36.6% e riduzione del dosaggio 10%) (60). I nostri risultati sono coerenti con questi dati e suggeriscono che le modifiche della terapia con i RAASi è relativamente comune nella routine clinica nei pazienti nefropatici che sviluppano iperkaliemia. Globalmente, i nostri risultati forniscono una forte evidenza che l'iperkaliemia è un fattore critico limitante la terapia con RAASi nei pazienti nefropatici, suggerendo che questi pazienti potrebbero essere potenziali target di trattamenti a lungo termine dell'iperkaliemia. In particolare, gli trial clinici disponibili hanno mostrato che i nuovi chelanti del potassio, come il ZS-9 e il patiromer, riducono in maniera efficace e sicura i livelli di potassiemia e mantengono la normokaliemia a lungo termine in pazienti affetti da IRC in terapia con RAASi (34,35,37,39,40,61). Studi clinici recenti suggeriscono che i nuovi chelanti del potassio possono ottimizzare la terapia con RAASi (62). Infine, un gruppo di studio recentemente si è incontrato con lo scopo di migliorare la gestione dell'iperkaliemia nei pazienti con IRC e/o HF. Essi hanno formulato un algoritmo, il Proposed Diagnostic Algorithm for Hyperkalemia Treatment in the Acute Care Setting/Chronic Care e hanno concordato che il patiromer sembra essere un'opzione valida per la gestione dell'iperkaliemia nei pazienti nefropatici che sviluppano iperkaliemia (63). Tuttavia, la sicurezza ed efficacia nel lungo termine deve essere verificata nella pratica clinica.

Come per tutti gli studi osservazionali retrospettivi, il nostro lavoro presenta alcune limitazioni che dovrebbero essere considerate: per prima cosa, non abbiamo potuto selezionare solo i pazienti incidenti a causa dell'impossibilità a definire esattamente la data di inizio della terapia con RAASi già presente alla prima visita. Inoltre, limitata era la possibilità di definire i periodi di temporanea interruzione della terapia con RAASi, l'intake di sodio e potassio con la dieta, l'uso concomitante di farmaci, inclusi quelli che interferiscono con la potassiemia. Infine, non abbiamo incluso un gruppo di controllo di pazienti affetti da IRC in terapia con altri antipertensivi per confrontare gli outcome o l'incidenza di iperkaliemia.

5.CONCLUSIONI

In questo studio condotto su una grande coorte di adulti nefropatici in terapia con RAASi l'iperkaliemia è stata osservata frequentemente e i tassi aumentavano con il peggiorare della funzione renale dallo stadio 1 a 3. La prescrizione della terapia con RAASi è stata modificata in seguito al riscontro di iperkaliemia in quasi la metà dei pazienti.

Alla luce di tali dati, mandatoria risulta essere la definizione di una puntuale gestione dell'iperkalemia, dalla classificazione al monitoraggio, ai fini dell'ottimizzazione della terapia con RAASi mediante l'uso dei nuovi chelanti del potassio attualmente disponibili.

6.FIGURE E TABELLE

Figura 1. Omeostasi del potassio

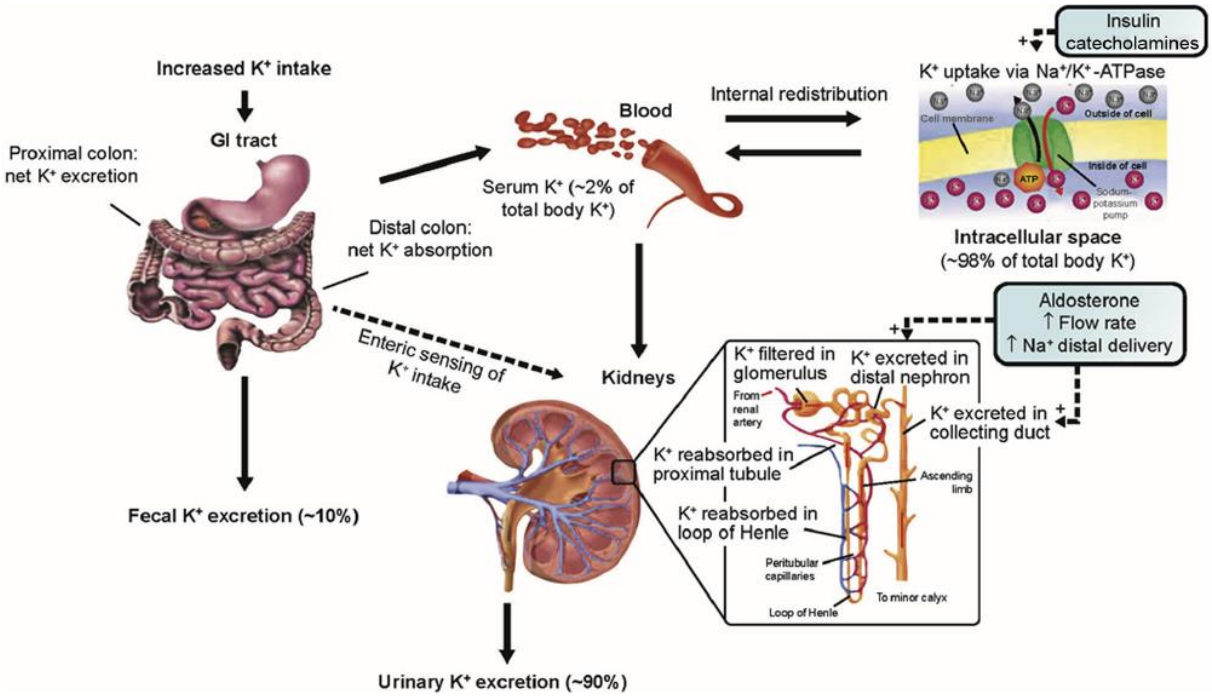

Figura 2. Identificazione della coorte di studio.

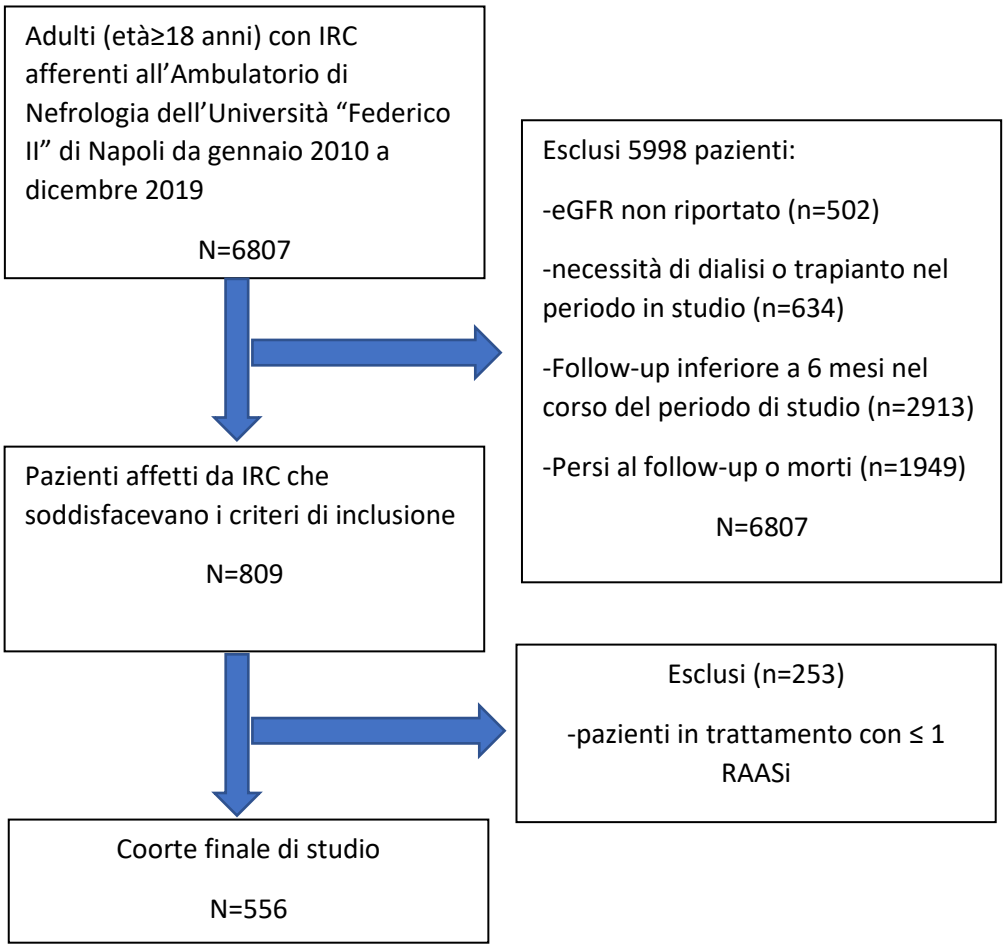

Tabella 1. Caratteristiche basali della coorte di studio.

	TOTALE	Stadio IRC					Statistica test χ^2	p-value
		Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3	Stadio 4	Stadio 5		
Pazienti	556	57 (10.2)	106 (19.1)	194 (34.9)	114 (20.5)	85 (15.3)	94.558	< 0.0001
Dati sociodemografici								
Sesso								
Femminile	258	30 (52.6)	56 (52.8)	86 (44.3)	43 (37.7)	43 (50.6)	7.0401	0.1338
Maschile	298	27(47.4)	50 (47.2)	108 (55.7)	71 (62.3)	42 (49.4)		
Età, anni (mediana e IQR)	59.5 (26)	35 (19)	51* (22.5)	65*§ (25)	67*§ (24)	60*§ (18)	123.94	< 0.0001
Fumo								
Fumatore	122 (22)	12 (9.8)	7 (5.8)	55 (45)	24 (19.7)	24 (19.7)	29.35	<0.001
Ex fumatore	72 (13)	8 (11.1)	24 (33.3)	23 (31.9)	10 (13.9)	7 (9.8)		
Non-fumatore	362 (65)	37 (10.2)	75 (20.7)	116 (32.0)	80 (22.1)	54 (15)		
Laboratorio								
eGFR, mL/min/1.73m^2 (mediana e IQR)	40.3 (45.5)	103.8 (16.1)	74 (13.35)*	43.7 (17.8)*§	22.1 (7.95)*‡	9 (5.7)*†	474.41	< 0.0001

(*continua*)

	Totale	Stadio IRC					Statistica test χ^2	p-value
		Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3	Stadio 4	Stadio 5		
Potassio, mmol/L (mediana e IQR)	4.7 (0.8)	4.4 (0.5)	4.4 (0.5)	4.7 (0.4)*§	5.1 (0.6)*‡	4.9 (0.9)*‡	100.33	< 0.0001
Proteinuria/24h (mg/die) (mediana e IQR)	1012 (930)	452 (405)	721 (509)*	915 (250)*	1712 (890)*‡	1516 (560)*†	34.734	< 0.001
Comorbid ità								
Diabete mellito	82	3 (3.7)	4 (4.9)	26 (31.7)*§	32(39)*§	17 (20.7)*‡	32.469	< 0.0001
Insufficienza cardiaca	49	0	8 (7.5)	27 (13.9)*	11 (9.6)*§	3 (3.5)*†	15.062	<0.01
Tipo di RAASi							29.486	<0.001
ACEi	250 (45)	36 (63.1)	53 (50)	84 (43.3)	50 (43.9)	27 (31.8)		
ARB	206 (37)	7 (12.3)	30 (28.3)	80 (41.2)	46 (40.3)	26 (31.7)		
ACEi + ARB	100 (18)	14 (24.6)	23 (21.7)	34 (17.5)	18 (15.8)	27 (13.9)		

I valori sono numeri (percentuali).
ACEi, inibitori dell'enzima di conversion dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; IRC, insufficienza renale cronica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; RAASi, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone; SD, deviazione standard.
*p<0.05 *vs* stadio 1.
§p<0.05 *vs* stadio 2.
†p<0.05 *vs* stadio 2,3, 4.
‡p<0.05 *vs* stadio 2 e 3

Tabella 2. Incidenza di iperkaliemia e modificazioni della terapia con RAASi nella coorte di studio, totale e per stadio di IRC

	Totale	**Stadio di IRC**						
		Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3	Stadio 4	Stadio 5	test χ^2	p-value
Pazienti	556	57 (10.2)	106 (19.1)	194 (34.9)	114 (20.5)	85 (15.3)	94.558	< 0.0001
Iperkalemia	51 (9.2)	0 (0)	3 (2.8)	10 (5.1)	21 (18.4)* §ǀ	17 (20)* §ǀ	38.298	< 0.0001
Modificazioni terapia con RAASi	31 (5.6)	0 (0)	2 (1.9)	3 (1.5)	13* §ǀ (11.4)	13* §ǀ (15.3)	34.692	< 0.0001
Sospensione	23 (4.1)	0 (0)	2 (3.5)	3 (1.5)	10 (8.8) ǀ	8 (9.4) * §ǀ	19.236	<0.001
Riduzione della dose	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)	3.8842	0.4219
Shift da ACEi + ARB a monoterapia	7 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.7)	5 (5.9) §ǀ	19.392	<0.001

I valori sono numeri (percentuali).
ACEi, inibitori dell'enzima di conversion dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; IRC, insufficienza renale cronica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; RAASi, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone; SD, deviazione standard.
*p<0.05 *vs* stadio 1.
§p<0.05 *vs* stadio 2
ǀ p<0.05 *vs* stadio 3
†p<0.05 *vs* stadio 2,3, 4.
‡p<0.05 *vs* stadio 2 e 3

Tabella 3. Risultati della regressione logistica binaria.

Fattore	Coefficiente Beta	OR (95% CI)	z value	p value
Uomo	ref			
Donna	-0.741	0.477 (0.244-0.930)	-2.171	0.0299
Diabete	0.786	2.195 (1.327-3.632)	3.063	p<0.01
Insufficienza cardiaca	0.757	2.132 (0.969-4.69)	1.883	0.0597
Età	-0.00333	0.997 (0.983-1.011)	-0.467	0.641
Fumatore	ref			
Ex fumatore	-1.463	0.231 (0.110-0.489)	-3.839	p<0.001
Non-fumatore	-1.193	0.303 (0.186-0.495)	-4.778	p<0.001
IRC stadio 1	ref			
IRC stadio 2	0.4178	1.519 (0.549-4.197)	0.805	0.4205
IRC stadio 3	1.290	3.633 (1.426-9.250)	2.705	p<0.01
IRC stadio 4	2.367	10.665 (3.975-28.613)	4.701	p<0.01
IRC stadio 5	1.905	6.719 (2.470-18.276)	3.732	p<0.01

CI: intervallo di confidenza; IRC, insufficienza renale cronica; OR: odds ratio.

7.BIBLIOGRAFIA

1.Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. Am J Manag Care. 2015 Nov;21(15 Suppl):s307-15. PMID: 26788745.

2. Jain N, Kotla S, Little BB, Weideman RA, Brilakis ES, Reilly RF, Banerjee S. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. Am J Cardiol. 2012 May 15;109(10):1510-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.01.367. Epub 2012 Feb 18. PMID: 22342847.

3. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, Kosiborod M. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. JAMA. 2012 Jan 11;307(2):157-64. doi: 10.1001/jama.2011.1967. PMID: 22235086.

4. Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL, Seckl JR. Hyperkalaemia. BMJ. 2009 Oct 23;339:b4114. doi: 10.1136/bmj.b4114. PMID: 19854840.

5. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Mar;5(3):531-48. doi: 10.2215/CJN.07821109. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20150448.

6. Kovesdy CP, Appel LJ, Grams ME, Gutekunst L, McCullough PA, Palmer BF, Pitt B, Sica DA, Townsend RR. Potassium Homeostasis in Health and Disease: A Scientific Workshop Cosponsored by the National Kidney Foundation and the American Society of Hypertension. Am J Kidney Dis. 2017 Dec;70(6):844-858. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.09.003. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29029808.

7. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, Bushinsky DA. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. Am J Nephrol. 2017;46(3):213-221. doi: 10.1159/000479802. Epub 2017 Sep 2. PMID: 28866674; PMCID: PMC5637309.

8. Krogager ML, Eggers-Kaas L, Aasbjerg K, Mortensen RN, Køber L, Gislason G, Torp-Pedersen C, Søgaard P. Short-term mortality risk of serum potassium levels in acute heart failure following myocardial infarction. Eur Heart J

Cardiovasc Pharmacother. 2015 Oct;1(4):245-51. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv026. Epub 2015 May 27. PMID: 27418967; PMCID: PMC4900739.

9. Krogager ML, Torp-Pedersen C, Mortensen RN, Køber L, Gislason G, Søgaard P, Aasbjerg K. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. Eur Heart J. 2017 Jan 7;38(2):104-112. doi: 10.1093/eurheartj/ehw129. PMID: 28158516.

10. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. N Engl J Med. 2004 Aug 5;351(6):585-92. doi: 10.1056/NEJMra035279. PMID: 15295051.

11. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019 Nov;74(5):682-695. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.03.427. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31227226.

12. Gasparini A, Evans M, Barany P, Xu H, Jernberg T, Ärnlöv J, Lund LH, Carrero JJ. Plasma potassium ranges associated with mortality across stages of chronic kidney disease: the Stockholm CREAtinine Measurements (SCREAM) project. Nephrol Dial Transplant. 2019 Sep 1;34(9):1534-1541. doi: 10.1093/ndt/gfy249. PMID: 30085251; PMCID: PMC6735645.

13. Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia across the Continuum of Kidney Function. Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Jan 6;13(1):155-157. doi: 10.2215/CJN.09340817. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29114006; PMCID: PMC5753321.

14. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An Integrated View of Potassium Homeostasis. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):60-72. doi: 10.1056/NEJMra1313341. Erratum in: N Engl J Med. 2015 Sep 24;373(13):1281. PMID: 26132942; PMCID: PMC5675534.

15. Palmer BF. Regulation of Potassium Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Jun 5;10(6):1050-60. doi: 10.2215/CJN.08580813. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24721891; PMCID: PMC4455213.

16. Del Castillo JR, Rajendran VM, Binder HJ. Apical membrane localization of ouabain-sensitive K(+)-activated ATPase activities in rat distal colon. Am J

Physiol. 1991 Dec;261(6 Pt 1):G1005-11. doi: 10.1152/ajpgi.1991.261.6.G1005. PMID: 1837421.

17. Preston RA, Afshartous D, Rodco R, Alonso AB, Garg D. Evidence for a gastrointestinal-renal kaliuretic signaling axis in humans. Kidney Int. 2015 Dec;88(6):1383-1391. doi: 10.1038/ki.2015.243. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26308672.

18. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. Curr Heart Fail Rep. 2009 Dec;6(4):272-80. doi: 10.1007/s11897-009-0037-1. PMID: 19948096.

19. Raebel MA, Ross C, Xu S, Roblin DW, Cheetham C, Blanchette CM, Saylor G, Smith DH. Diabetes and drug-associated hyperkalemia: effect of potassium monitoring. J Gen Intern Med. 2010 Apr;25(4):326-33. doi: 10.1007/s11606-009-1228-x. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20087674; PMCID: PMC2842549.

20. 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 Jan 7;11(1):90-100. doi: 10.2215/CJN.01730215. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26500246; PMCID: PMC4702219.

21. McMahon GM, Mendu ML, Gibbons FK, Christopher KB. Association between hyperkalemia at critical care initiation and mortality. Intensive Care Med. 2012 Nov;38(11):1834-42. doi: 10.1007/s00134-012-2636-7. Epub 2012 Jul 18. PMID: 22806439.

22. Beusekamp JC, Tromp J, van der Wal HH, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, Hillege HL, Lang CC, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Rossignol P, Zannad F, Voors AA, van der Meer P. 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 May;20(5):923-930. doi: 10.1002/ejhf.1079. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29327797.

23. Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, Swedberg K, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Messig M, Vincent J, Girerd N, Bakris G, Pitt B, Zannad F. Incidence,

determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). Circ Heart Fail. 2014 Jan;7(1):51-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000792. Epub 2013 Dec 2. PMID: 24297687.

24. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, Ceconi C, Coats AJS, Drexel H, Filippatos G, Kaski JC, Lund L, Niessner A, Ponikowski P, Savarese G, Schmidt TA, Seferovic P, Wassmann S, Walther T, Lewis BS. 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 Jul 1;4(3):180-188. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy015. PMID: 29726985.

25. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, Barany P, Jernberg T, Lund LH, Carrero JJ. Erratum to 'Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists' [Eur J Heart Fail 2018;20:1217-1226]. Eur J Heart Fail. 2019 Apr;21(4):540. doi: 10.1002/ejhf.1367. Epub 2018 Nov 26. Erratum for: Eur J Heart Fail. 2018 Aug;20(8):1217-1226. PMID: 30969476; PMCID: PMC6887833.

26. Rassi AN, Cavender MA, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Peterson ED, Peacock WF, Laskey WK, Rosas SE, Zhao X, Schwamm LH, Bhatt DL. Temporal trends and predictors in the use of aldosterone antagonists post-acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 8;61(1):35-40. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1019. Epub 2012 Nov 5. PMID: 23137936.

27. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher 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 Sep;21(11 Suppl):S212-20. PMID: 26619183.

28. Qiao Y, Shin JI, Chen TK, Inker LA, Coresh J, Alexander GC, Jackson JW, Chang AR, Grams ME. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. JAMA Intern Med. 2020 May 1;180(5):718-726. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0193. PMID: 32150237; PMCID: PMC7063544.

29. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int. 2012 suppl:1–1 38

30. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. Circulation. 2001 Oct 16;104(16):1985-91. doi: 10.1161/hc4101.096153. PMID: 11602506.

31. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2004 May;43(5 Suppl 1):S1-290. PMID: 15114537.

32. Lepage L, Dufour AC, Doiron J, Handfield K, Desforges K, Bell R, Vallée M, Savoie M, Perreault S, Laurin LP, Pichette V, Lafrance JP. Randomized Clinical Trial of Sodium Polystyrene Sulfonate for the Treatment of Mild Hyperkalemia in CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Dec 7;10(12):2136-42. doi: 10.2215/CJN.03640415. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26576619; PMCID: PMC4670766.

33. Rafique Z, Liu M, Staggers KA, Minard CG, Peacock WF. Patiromer for Treatment of Hyperkalemia in the Emergency Department: A Pilot Study. Acad Emerg Med. 2020 Jan;27(1):54-60. doi: 10.1111/acem.13868. Epub 2019 Nov 24. PMID: 31599043.

34. 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 Apr;32(7):820-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq502. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21208974; PMCID: PMC3069389.

35. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA; 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 Jul 14;314(2):151-61. doi: 10.1001/jama.2015.7446. Erratum in: JAMA. 2015 Aug 18;314(7):731. Dosage error in article text. PMID: 26172895.

36. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Oct 26;394(10208):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32135-X. Epub 2019 Sep 15. PMID: 31533906.

37. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B; OPAL-HK Investigators. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med. 2015 Jan 15;372(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1410853. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25415805.

38. Peacock WF, Rafique Z, Vishnevskiy K, Michelson E, Vishneva E, Zvereva T, Nahra R, Li D, Miller J. Emergency Potassium Normalization Treatment Including Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (ENERGIZE). Acad Emerg Med. 2020 Jun;27(6):475-486. doi: 10.1111/acem.13954. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32149451; PMCID: PMC7318712.

39. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, Qunibi W, Pergola P, Singh B. Sodium zirconium cyclosilicate in

hyperkalemia. N Engl J Med. 2015 Jan 15;372(3):222-31. doi: 10.1056/NEJMoa1411487. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25415807.

40. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, Roger SD, Yang A, Lerma E, Singh B. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. JAMA. 2014 Dec 3;312(21):2223-33. doi: 10.1001/jama.2014.15688. Erratum in: JAMA. 2015 Feb 3;313(5):526. Dosage error in text. PMID: 25402495.

41. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, Singh B, Packham DK, Al-Shurbaji A, Kosiborod M. Efficacy and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. Am J Nephrol. 2019;50(6):473-480. doi: 10.1159/000504078. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31658466; PMCID: PMC6947980.

42. Zannad F, Hsu BG, Maeda Y, Shin SK, Vishneva EM, Rensfeldt M, Eklund S, Zhao J. Efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia: the randomized, placebo-controlled HARMONIZE-Global study. ESC Heart Fail. 2020 Feb;7(1):54-64. doi: 10.1002/ehf2.12561. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31944628; PMCID: PMC7083449.

43. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, Roger SD, Lerma EV, Butler J, von Haehling S, Adler SH, Zhao J, Singh B, Lavin PT, McCullough PA, Kosiborod M, Packham DK; ZS-005 Study Investigators. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Jun 7;14(6):798-809. doi: 10.2215/CJN.12651018. Epub 2019 May 20. PMID: 31110051; PMCID: PMC6556727.

44. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B, Staroselskiy K, Vishnevskiy K, Lisovskaja V, Al-Shurbaji A, Guzman N, Bhandari S. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. J Am Soc Nephrol. 2019 Sep;30(9):1723-1733. doi: 10.1681/ASN.2019050450. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31201218; PMCID: PMC6727265.

45. Lesko LJ, Offman E, Brew CT, Garza D, Benton W, Mayo MR, Romero A, Du Mond C, Weir MR. Evaluation of the Potential for Drug Interactions With Patiromer in Healthy Volunteers. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017 Sep;22(5):434-446. doi: 10.1177/1074248417691135. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28585859; PMCID: PMC5555446.

46. Pitt B, Bakris GL, Weir MR, Freeman MW, Lainscak M, Mayo MR, Garza D, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. ESC Heart Fail. 2018 Aug;5(4):592-602. doi: 10.1002/ehf2.12292. Epub 2018 May 16. PMID: 29767459; PMCID: PMC6073017.

47. Bushinsky DA, Rossignol P, Spiegel DM, Benton WW, Yuan J, Block GA, Wilcox CS, Agarwal R. Patiromer Decreases Serum Potassium and Phosphate Levels in Patients on Hemodialysis. Am J Nephrol. 2016;44(5):404-410. doi: 10.1159/000451067. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27784004.

48. Bounthavong M, Butler J, Dolan CM, Dunn JD, Fisher KA, Oestreicher N, Pitt B, Hauptman PJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness Analysis of Patiromer and Spironolactone Therapy in Heart Failure Patients with Hyperkalemia. Pharmacoeconomics. 2018 Dec;36(12):1463-1473. doi: 10.1007/s40273-018-0709-3. Erratum in: Pharmacoeconomics. 2019 May 14;: PMID: 30194623; PMCID: PMC6244629.

49. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, Chang AR, Ballew SH, Evans M, Arnlov J, Lund LH, Inker LA, Coresh J, Carrero JJ, Grams ME. Hyperkalemia After Initiating Renin-Angiotensin System Blockade: The Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) Project. J Am Heart Assoc. 2017 Jul 19;6(7):e005428. doi: 10.1161/JAHA.116.005428. PMID: 28724651; PMCID: PMC5586281.

50. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, Rumjon A, Simmonds S, Fletcher-Rogers J, Ariyanayagam R, Al-Yassin A, Sharpe C, Vinen K. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Aug;7(8):1234-41. doi:

10.2215/CJN.01150112. Epub 2012 May 17. PMID: 22595825; PMCID: PMC3408123.

51. Lee JH, Kwon YE, Park JT, Lee MJ, Oh HJ, Han SH, Kang SW, Choi KH, Yoo TH. The effect of renin-angiotensin system blockade on renal protection in chronic kidney disease patients with hyperkalemia. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2014 Dec;15(4):491-7. doi: 10.1177/1470320313507122. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25143329.

52. Pun PH, Goldstein BA, Gallis JA, Middleton JP, Svetkey LP. Serum Potassium Levels and Risk of Sudden Cardiac Death Among Patients With Chronic Kidney Disease and Significant Coronary Artery Disease. Kidney Int Rep. 2017 Jul 17;2(6):1122-1131. doi: 10.1016/j.ekir.2017.07.001. PMID: 29270520; PMCID: PMC5733834.

53. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, Weir MR, Fink JC. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2009 Jun 22;169(12):1156-62. doi: 10.1001/archinternmed.2009.132. PMID: 19546417; PMCID: PMC3544306.

54. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: Ann Intern Med. 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.

55. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl, 2013; 3: 1–150.

56. Shirazian S, Grant CD, Mujeeb S, Sharif S, Kumari P, Bhagat M, Mattana J. Underprescription of renin-angiotensin system blockers in moderate to severe chronic kidney disease. Am J Med Sci. 2015 Jun;349(6):510-5. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000475. PMID: 26030613.

57. Yildirim T, Arici M, Piskinpasa S, Aybal-Kutlugun A, Yilmaz R, Altun B, Erdem Y, Turgan C. Major barriers against renin-angiotensin-aldosterone system blocker use in chronic kidney disease stages 3-5 in clinical practice: a safety concern? Ren Fail. 2012;34(9):1095-9. doi: 10.3109/0886022X.2012.717478. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22950572.

58. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Cardiovasc Ther. 2012 Jun;30(3):e156-66. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00258.x. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21883995.

59. McCullough PA, Rangaswami J. Real or Perceived: Hyperkalemia Is a Major Deterrent for Renin-Angiotensin Aldosterone System Inhibition in Heart Failure. Nephron. 2018;138(3):173-175. doi: 10.1159/000485645. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29207385.

60. Jun M, Jardine MJ, Perkovic V, Pilard Q, Billot L, Rodgers A, Rogers K, Gallagher M. Hyperkalemia and renin-angiotensin aldosterone system inhibitor therapy in chronic kidney disease: A general practice-based, observational study. PLoS One. 2019 Mar 7;14(3):e0213192. doi: 10.1371/journal.pone.0213192. PMID: 30845156; PMCID: PMC6405190.

61. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. Eur J Heart Fail. 2015 Oct;17(10):1057-65. doi: 10.1002/ejhf.402. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26459796; PMCID: PMC5057342.

62. Palmer BF. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease-Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. Mayo Clin Proc. 2020 Feb;95(2):339-354. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.019. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31668450.

63. Rafique Z, Weir MR, Onuigbo M, Pitt B, Lafayette R, Butler J, Lopes M, Farnum C, Peacock WF. Expert Panel Recommendations for the Identification and Management of Hyperkalemia and Role of Patiromer in Patients with Chronic

Kidney Disease and Heart Failure. J Manag Care Spec Pharm. 2017 Apr;23(4-a Suppl):S10-S19. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.4-a.s10. PMID: 28485203.