

Iperkaliemia nel paziente con Malattia Renale Cronica in trattamento conservativo: overview sui nuovi chelanti e sui possibili approcci terapeutici

In Depth Review

Toni De Stefano, Silvio Borrelli, Carlo Garofalo, Michele Provenzano, Luca De Nicola, Roberto Minutolo, Giuseppe Conte

Cattedra di Nefrologia - Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli";
P.O. S.M.d.P. Incurabili, Napoli



Toni De Stefano

Corrispondenza a:

Dott. De Stefano Toni
Cattedra di Nefrologia, Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"
Dip. Scienze Mediche, Chirurgiche, Metaboliche e dell'invecchiamento
Piazza Miraglia, 80138 Napoli
Tel/Fax: 0812549409
E-mail: toni-ds@live.it

ABSTRACT

L'iperkaliemia è una condizione clinica di frequente riscontro nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) che si associa a debolezza, paralisi, aritmie e aumento del rischio di mortalità e rappresenta uno dei motivi più frequenti che spingono a iniziare il trattamento sostitutivo negli stadi avanzati della CKD. L'iperkaliemia è associabile anche in maniera indiretta alla progressione della CKD, in quanto spesso il riscontro di valori elevati di potassio è causa di sospensione del trattamento con farmaci inibenti il sistema renina-angiotensina, che costituiscono il trattamento nefro-protettivo di prima scelta. Diventa fondamentale quindi individuare i pazienti a rischio di sviluppare iperkaliemia e attuare interventi terapeutici volti a prevenire e trattare questa complicanza della CKD, quali modifiche della dieta, diuretici, chelanti del potassio. Fra queste, le uniche attualmente disponibili in Italia sono il Sodio-polistirensolfonato (SPS) ed il calcio-polistirensolfonato (CPS) che si sono dimostrate negli anni relativamente poco efficaci e sicure. Le nuove molecole (Patiromer e ZS-9) costituiscono un significativo miglioramento nell'armamentario terapeutico del nefrologo per il trattamento dell'iperkaliemia, e negli studi fin qui condotti mostrano un buon profilo di efficacia e sicurezza. Gli effetti collaterali sembrerebbero meno frequenti e meno severi rispetto a SPS, con l'ulteriore vantaggio di una maggiore selettività per il potassio. Patiromer potrebbe rivelarsi molto utile nel cronico, data anche la totale assenza di sodio nella molecola; ZS-9 potrebbe invece svolgere un ruolo preponderante anche nel trattamento della iperpotassiemia acuta.

PAROLE CHIAVE: Iperkaliemia, chelanti del K, SPS, CPS, Patiromer, ZS-9

ABSTRACT

Hyperkalaemia is a common complication in patients with nondialysis Chronic Kidney Disease (CKD). It is associated with weakness, paralysis, arrhythmias and increased mortality. Higher serum potassium levels refractory to treatment is one of the most frequent reasons to initiate immediately renal replacement treatment in advanced stages of CKD. Hyperkalaemia is also indirectly associated with the progression of CKD; in fact higher serum potassium levels may lead to withdrawal of renin-angiotensin-system inhibiting drugs that currently represent the most effective tools to postpone ESRD. It is therefore essential to identify patients at higher risk of increase of serum K and to implement therapeutic interventions aimed at preventing and treating hyperkalaemia, such as diet modifications and greater use of diuretics and potassium binders. Sodium and calcium-polystyrenesulfonate (SPS) are the resins currently available in Italy. However, few studies showed that SPS is efficacious to reduce serum K and is associated with increased risk of severe adverse effects. Patiromer and ZS-9 represent a significant pharmacological progress in the treatment of hyperkalemia. Indeed, recent studies showed that these novel binders are efficient to reduce serum levels of K with minor occurrence of side effects than polystyrenesulfonates. Furthermore, Patiromer, sodium free agent, might have a further advantage in CKD patients, reducing the salt intake in these patients. In addition, ZS-9, being fast-acting drug, might be used also in the treatment of acute hyperkalaemia.

PAROLE CHIAVE: Hyperkalaemia, K binders, SPS, CPS, Patiromer, ZS-9

Introduzione

L'iperkaliemia (o iperpotassiemia) è uno dei più comuni disturbi elettrolitici osservabili in pazienti con malattia renale cronica (CKD) o scompenso cardiaco congestizio. In accordo con la letteratura corrente, non c'è una definizione univoca: si può parlare di iperkaliemia sia quando il livello di potassio (K) nel sangue 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 l'omeostasi del potassio (6).

Al contrario, nella CKD è frequente assistere ad un aumento della concentrazione sierica di potassio che può essere secondaria alla riduzione dell'escrezione renale (con aumento della quota totale corporea), allo shift extracellulare favorito dall'acidosi metabolica oppure a cause iatrogene, come l'utilizzo di sostitutivi alimentari del cloruro di sodio nella dieta o di farmaci come inibitori del sistema renina angiotensina, FANS o diuretici ad attività anti-aldosteronica (6–8).

Oltre alla CKD, anche il diabete mellito (DM) e l'insufficienza cardiaca congestizia (CHF) possono favorire l'innalzamento della potassiemia (9, 10). Infatti, nei pazienti con CHF, la minor perfusione renale può risultare un'importante condizione favorente (11), mentre nel diabete mellito il deficit insulinico riduce il trasporto intracellulare di K, innalzandone quindi le concentrazioni sieriche, senza alcuna modifica della quantità corporea totale (12).

In uno studio condotto in USA su una coorte in CKD avanzata non in trattamento sostitutivo (n=238), il 54% dei pazienti aveva una concentrazione sierica di potassio maggiore di 5,0 mEq/L, mentre l'8,4% maggiore di 6,0 mEq/L (13). In Canada, uno studio condotto in pazienti anziani ospedalizzati (n=129.000) ha riportato una prevalenza dell'iperpotassiemia del 2,6% (14). Sempre in USA, nell'ambito dei pazienti anziani afferenti al Medicare, la prevalenza è stata stimata intorno al 2,3% (15).

Lo studio più ampio è un'analisi retrospettiva condotta utilizzando il database MarketScan che ha analizzato i dati di 2.270.635 individui dalla popolazione generale dal 2010 al 2014. Questa analisi ha evidenziato una prevalenza media di iperkaliemia di 1,57%. Si tratta di un dato che aumenta fino al 6,35% prendendo in considerazione i sottogruppi di anziani (età>65 aa) con comorbidità (CKD, DM, CHF). È interessante notare come l'iperkaliemia sembri essere più frequente negli individui di sesso maschile (soprattutto nel sottogruppo con HF) e come l'età risulti essere un fattore di rischio indipendente (16). Inoltre, lo studio riporta un significativo incremento della prevalenza di iperkaliemia dal 2010 (1,32%) al 2014 (1,55%) verosimilmente secondario all'invecchiamento della popolazione in esame e all'aumentata incidenza di DM. L'ultima considerazione riguarda il sottogruppo in CKD, in cui al peggioramento della funzione renale corrisponde un significativo incremento della prevalenza. Ad esempio, nel 2014 l'iperkaliemia si riscontrava nel 26% dei pazienti in CKD stadio V non in dialisi, nel 22% in stadio IV, nel 5% in stadio III (17).

L'iperkaliemia è una condizione clinica che può causare debolezza muscolare, paralisi, aritmie cardiache e si associa ad un aumento considerevole della mortalità (18, 19). Per questo motivo, l'iperpotassiemia è senza dubbio una delle principali cause che spingono il nefrologo ad indirizzare il paziente in CKD avanzata verso il trattamento sostitutivo (20), essendo una complicanza metabolica piuttosto complessa da controllare efficacemente al decadimento della funzione renale (21).

Vari studi hanno evidenziato come la prevalenza dell'iperpotassiemia sia maggiore nelle coorti in trattamento con farmaci inibenti il sistema renina angiotensina (anti-RAS) (22), farmaci certamente

di prima scelta nella terapia conservativa, principalmente nel paziente albuminurico, per rallentare la progressione della CKD (23).

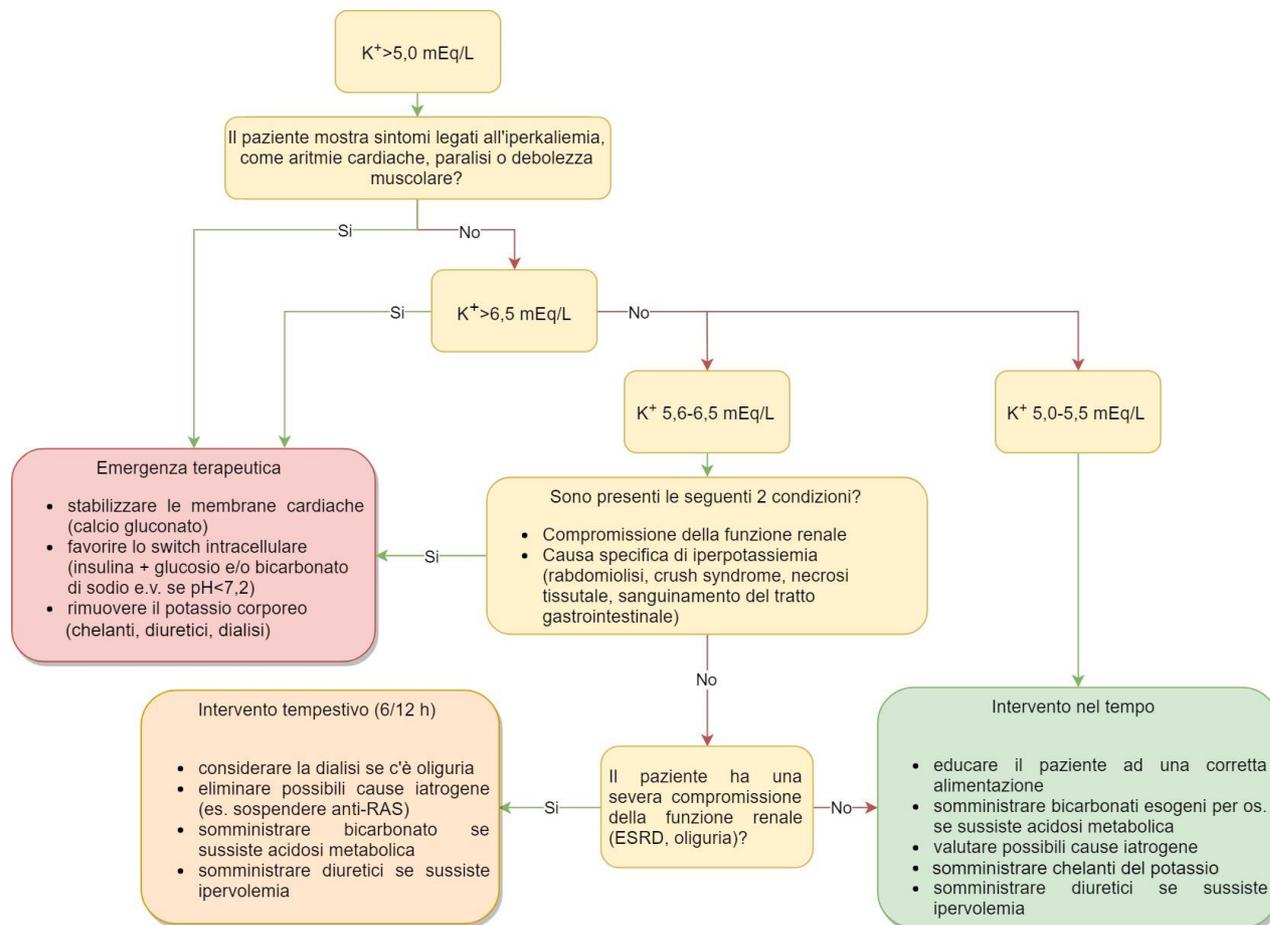
A cause del maggior rischio di iperkaliemia, gli anti-RAS nelle fasi moderate-avanzate della CKD vengano spesso sotto-dosati o addirittura evitati o sospesi (24, 25). Ciò è ancor più vero quando si instaura una terapia con doppio blocco del sistema renina-angiotensina (26). Questo implica una conseguenza fondamentale: il nefrologo fa a meno di uno dei presidi più utili nel trattamento a lungo termine della CKD (27), specie se complicata da albuminuria, rischiando di non rallentare come potrebbe la progressione della malattia renale verso il trattamento sostitutivo, con evidenti implicazioni sociali ed economiche (28).

Alla luce di queste considerazioni, pertanto, adottare strategie terapeutiche efficaci nel controllare la concentrazione sierica di potassio avrebbe un duplice scopo: da un lato evitare le manifestazioni cliniche e il rischio di eventi avversi associati a tale disturbo e dall'altro evitare la sospensione di farmaci utili al rallentamento della progressione della CKD ed al trattamento dell'ipertensione, spesso resistente, di questi pazienti (29–31).

Approccio terapeutico all'iperkaliemia

È necessario innanzitutto distinguere le iperkaliemie gravi, che rappresentano delle emergenze terapeutiche, dalle iperpotassiemie lievi-moderate che possono avvalersi di un approccio dietetico e terapeutico cronico e procrastinato nel tempo (Figura 1).

Figura 1 Flow-chart per la stratificazione dell'urgenza del trattamento nel paziente con iperkaliemia. (Legenda: K⁺- potassio; anti-RAS – farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina; ESRD – end stage renal disease)



In breve, le urgenze sono rappresentate sostanzialmente da quei soggetti con $K > 6,5$ mEq/L, sintomatici (debolezza muscolare, paralisi, aritmie) o non sintomatici (con concomitanza di necrosi tissutale o sanguinamento gastrointestinale in atto) e da quei soggetti con $K > 5,5$ mEq/L che abbiano una compromissione severa della funzione renale ($GFR < 15$ ml/min) abbinata a necrosi dei tessuti (crush syndrome, rabdomiolisi, lisi tumorale) o ad acidosi metabolica/respiratoria. Quando il paziente non presenta queste caratteristiche, è possibile pianificare un intervento terapeutico su periodi medio-lunghi, utilizzando al meglio gli strumenti attualmente disponibili: modifiche della dieta, diuretici tiazidici o dell'ansa (quando sussistono ipervolemia o ipertensione) e chelanti del potassio.

Trattamento dell'iperkaliemia in CKD

Modifiche della dieta

È raro che si instauri iperkaliemia esclusivamente in seguito ad aumentato apporto di potassio nella dieta, nonostante in letteratura siano documentati sporadici casi (32, 33); tuttavia, in presenza di CKD, soprattutto in pazienti con ipoaldosteronismo o in trattamento con anti-RAS, modesti incrementi dell'assunzione di K possono ripercuotersi facilmente sui livelli sierici. Per questo è importante istruire i pazienti ad evitare i cibi che ne contengono di più e a non utilizzare sostituti del sale da cucina contenenti potassio (34).

Si consiglia di escludere completamente dalla dieta alimenti come fichi secchi, frutta secca, avocado e crusca che contengono quantitativi di potassio maggiori di 12,5 mEq/100 g e di limitare il più possibile il consumo di: cioccolata; vegetali quali spinaci, carote, cavolfiori, broccoli, pomodori e patate; frutti quali banane, kiwi, arance e mango; carni rosse quali manzo e maiale.

Una dieta a basso contenuto di sodio, consigliata in tutti i pazienti ipertesi con CKD, sembra non avere influenze sull'escrezione renale di potassio, come dimostra una recente meta-analisi che non ha evidenziato variazioni significative della potassiuria (35).

Diuretici Tiazidici e dell'ansa

In pazienti con riduzione moderata della funzione renale e che abbiano ipertensione arteriosa o mostrino segni di ipervolemia l'utilizzo di diuretici tiazidici o dell'ansa può risultare utile nell'aumentare l'escrezione urinaria di potassio nel lungo periodo (36).

Chelanti del potassio

I chelanti sono sostanzialmente dei polimeri non assorbibili leganti il potassio a livello del tratto gastrointestinale in scambio con altri cationi, come sodio e calcio, permettendo in tal modo di espellerlo attraverso le feci.

Sodio polistirensolfonato (SPS)

La resina da più tempo disponibile sul mercato e più largamente usata è senz'altro il Sodio polistirensolfonato (SPS).

È stato approvato dalla FDA nel 1958, ma il primo studio sulla sua sicurezza ed efficacia fu eseguito solo nel 1961, con risultati controversi a causa di un protocollo non ottimale e di vari fattori confondenti (37, 38).

Nel 2009 la stessa FDA ha evidenziato un aumentato rischio di eventi avversi gastrointestinali collegato all'uso di questa resina. A tal proposito, una revisione sistematica del 2013 (39) ha messo in luce una correlazione significativa fra l'utilizzo di SPS e lesioni istopatologiche a carico del colon, fra le quali la più frequente è la necrosi transmurale, con aumento della mortalità. Ciò è dovuto al deposito di cristalli di SPS a livello della mucosa del colon, che sembrano permanere anche dopo lunghi periodi di wash-out (40).

Un altro limite di questo farmaco è costituito dal contenuto di sodio (circa 1,5 g per dose) che potrebbe causare complicazioni legate all'overload volêmico, come edema e comparsa o peggioramento dell'ipertensione, specialmente nei pazienti sottoposti a dieta iposodica (41).

La stessa efficacia ipokaliemizzante di questa resina è stata più volte messa in discussione anche a causa dei limiti dei trial clinici fino ad ora realizzati (popolazione poco numerosa, basso grado di iperkaliemia al tempo zero, breve durata del follow-up). In Italia, peraltro, alcuni dati del 2017, raccolti in 5 ASL del territorio nazionale, su un campione di circa 3,5 milioni di persone hanno indicato che solo lo 0,4% dei pazienti in CKD (non in dialisi) e sotto anti-RAS è in trattamento con questa resina (42).

Calcio Polistirene sulfonato

Il calcio polistirene sulfonato (CPS) è una resina disponibile in commercio molto simile come struttura molecolare a SPS. Rispetto a quest'ultima, ha però il vantaggio di utilizzare il calcio come ione di scambio con il potassio al posto del sodio, bypassando così tutte le complicità relative all'overload di volume (edema, comparsa o aggravamento di ipertensione)(41).

Nella pratica clinica risulta tuttavia meno conosciuto ed utilizzato rispetto a SPS, con il quale condivide il rischio relativo all'insorgenza di necrosi del colon.

Recentemente uno studio retrospettivo sul lungo periodo ne ha dimostrato l'efficacia e la tollerabilità in una popolazione asiatica affetta da CKD con iperkaliemia moderata. Mancano però dati sulla possibile ipercalcemia indotta dall'utilizzo di questa resina (43).

In questo contesto si inserisce la ricerca di nuovi presidi farmacologici in grado di essere maggiormente efficaci e sicuri, quali il Patiromer e ZS-9 (44).

Patiromer

Il Patiromer è un farmaco non assorbibile legante il potassio (44). Si compone di un polimero anionico, che costituisce la parte attiva, e di un complesso calcio-sorbitolo (quest'ultimo stabilizza la molecola e consente un più agevole transito nel tratto gastroenterico, come già accade per il SPS). Il polimero lega il potassio nel tratto gastrointestinale, principalmente nel colon, scambiandolo con il calcio e poi viene escreto nelle feci. L'escrezione fecale consente di ridurre la concentrazione sierica di K in maniera dose dipendente. La dose di trattamento iniziale raccomandata è di 8,4 g una volta al giorno, fino a raggiungere il massimo di 25,2 g in base alla risposta.

Non è ancora disponibile in Italia, ma è stato approvato dalla FDA nel 2015 e sono stati eseguiti 4 trial clinici per testarne efficacia e sicurezza.

Fra questi, lo studio AMETHYST-DN (45) e lo studio OPAL-HK (46) hanno dimostrato il ruolo del Patiromer nel trattamento dell'iperkaliemia in CKD, con la possibilità di utilizzarlo come supporto per iniziare, titolare e mantenere un'adeguata terapia con anti-RAS. Il farmaco inizia ad avere effetto già 7 ore dopo la prima somministrazione, anche se risultati più rilevanti si ottengono dopo almeno 3-7 giorni.

Lo studio PEARL-HF (47) ha mostrato come l'utilizzo del Patiromer possa prevenire l'insorgenza della iperpotassiemia in pazienti in CHF o CKD trattati con spironolattone (25 mg/die).

Lo studio TOURMALINE ha recentemente valutato la risposta al trattamento con Patiromer somministrato in associazione o meno ai pasti. Una coorte di 114 individui è stata randomizzata in due bracci, entrambi sotto trattamento con un'unica dose giornaliera, con un follow-up di 4 settimane: il braccio che assumeva Patiromer in corrispondenza dei pasti ha ottenuto una riduzione media della kaliemia di 0,62 mEq/L, non dissimile da quella osservata nel gruppo che assumeva Patiromer lontano dai pasti (0,65 mEq/L). L'endpoint primario (raggiungimento di valori di potassiemia nel range 3,8 – 5,0 mEq/L) è stato raggiunto in una uguale percentuale nei due gruppi (87,3% e 82,5% in corrispondenza e lontano dai pasti, rispettivamente). La conclusione del TOURMALINE lascia dunque intendere che il farmaco possa essere assunto con lo stesso margine di efficacia e sicurezza in qualsiasi momento della giornata (48).

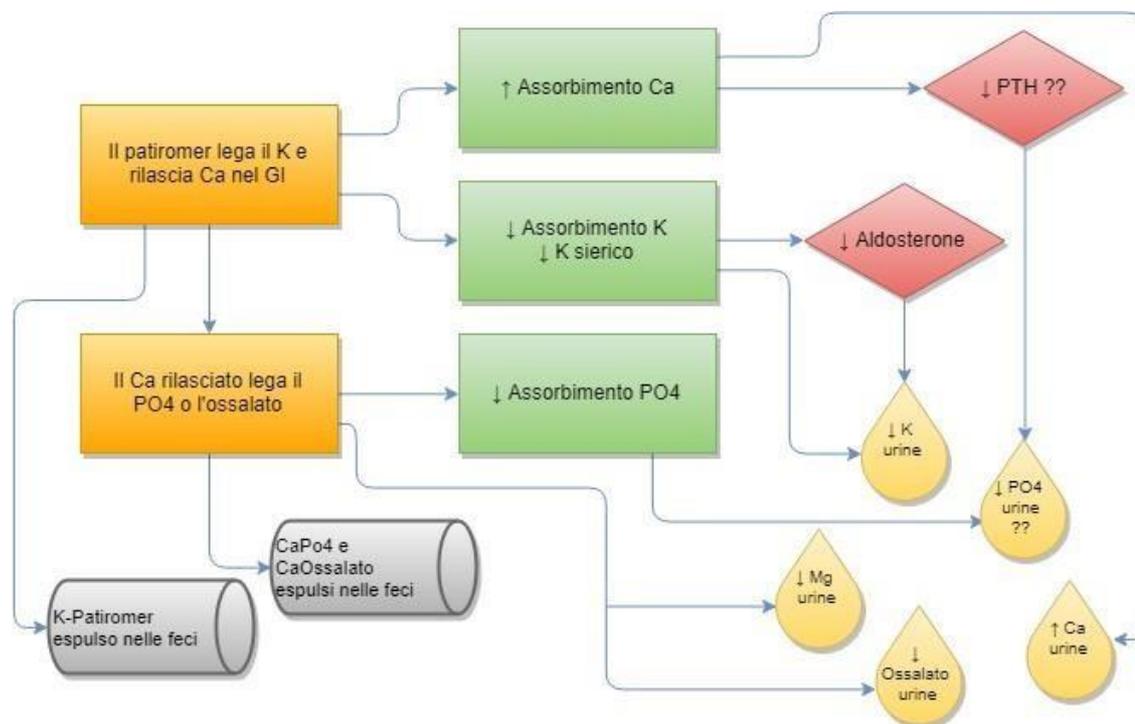
Tuttavia, a causa della possibilità che il polimero non leghi in maniera selettiva il potassio, è raccomandabile che il paziente non assuma eventuali altri farmaci da 3 ore prima a 3 ore dopo la somministrazione del Patiromer, in modo da evitare che questo ne possa compromettere il completo assorbimento. Durante gli studi effettuati, infatti, si è registrata una ridotta biodisponibilità per ben 9 molecole somministrate in terapia a breve distanza dal chelante: trimetoprim, clopidogrel, amlodipina, cinacalcet, furosemide, metoprololo, metformina, levotiroxina e ciprofloxacina (49).

Nei trial effettuati, il 21% dei pazienti ha mostrato eventi avversi, tutti di lieve-moderata entità. Fra questi, il 6,9% ha avuto costipazione, il 5,5% ipomagnesiemia e il 2,7% diarrea. L'utilizzo del calcio come ione di scambio al posto del sodio consente di evitare il verificarsi di eventi collegati al carico di Na⁺, come edemi o insorgenza/peggioramento dell'ipertensione (50).

Non essendo selettivo per il potassio, il Patiromer lega anche altri cationi come magnesio e sodio. Per questo sono state studiate approfonditamente le variazioni degli elettroliti nel siero e nelle urine. I risultati hanno mostrato una sostanziale stabilità dei livelli sierici di sodio, calcio e fosforo e una lieve tendenza alla ipomagnesiemia, mentre hanno evidenziato una riduzione della concentrazione urinaria di potassio, sodio, magnesio e fosforo ed un aumento modesto della calciuria. Vista la capacità del Patiromer di legare con una certa affinità il magnesio, è importante controllare la magnesiemia ed eventualmente prescrivere un supplemento esogeno (50).

Ciò che ancora non sembra del tutto chiaro è quanto accade al calcio rilasciato nel colon in scambio con il potassio: potrebbe essere assorbito (e poi escreto nelle urine), legarsi ad anioni come fosfato o ossalato, o legarsi nuovamente al Patiromer. Da un punto di vista teorico, l'aumento moderato della concentrazione urinaria di calcio, e la riduzione di quella di magnesio potrebbe favorire il rischio di sviluppare calcoli renali. Al contempo però, il calcio che eventualmente potrebbe legarsi all'ossalato nel lume intestinale potrebbe bilanciare questo rischio. Inoltre, potendo teoricamente legarsi anche al fosfato, si rivelerebbe vantaggioso per tutti quei soggetti che richiedono un miglior controllo della fosforemia. Infine, il calcio assorbito a livello del tratto enterico potrebbe avere influenza anche sul paratormone (Figura 2), causandone in risposta una riduzione dei livelli ematici (51). Per valutare queste ipotesi occorrono però studi ad hoc a lungo termine.

Figura 2 Possibili meccanismi di interazione del Patiomer con il metabolismo calcio-fosforo. (Legenda: K - Potassio; Ca - Calcio; Mg - Magnesio; PO₄ - Fosfato; PTH – Paratormone; GI – tratto gastrointestinale)



Sodio-zirconio ciclosilato (ZS-9)

Il sodio-zirconio ciclosilato (ZS-9) è un cristallo inorganico a base di silicato di zirconio la cui struttura molecolare sembra mimare quella dei canali endogeni per il potassio (44). Quando il sodio o l'idrogeno si dissociano da ZS-9, la carica negativa e la dimensione del canale sono infatti ideali per attirare e legare il potassio in maniera selettiva rispetto ad altri cationi come calcio e magnesio, la qual cosa offre un netto vantaggio rispetto all'uso di SPS.

A maggio 2018 il farmaco è stato approvato dalla FDA, dopo che sono stati effettuati uno studio di fase 2 e due studi di fase 3.

Lo studio di fase 2 ha mostrato una significativa riduzione del potassio nei pazienti trattati con ZS-9 rispetto al gruppo controllo trattato con placebo, rivelando effetti del trattamento dopo solo 48 ore dalla prima somministrazione ed evidenziando una risposta proporzionale alla dose somministrata (3 g vs 10 g) (52).

I due studi di fase 3, fra cui l'HARMONIZE (53), hanno incluso pazienti in CKD, CHF e in trattamento con anti-RAS. Entrambi hanno mostrato una significativa efficacia del chelante nella riduzione dei livelli sierici di potassio, senza che ci fossero effetti indesiderati sugli altri elettroliti, compreso il magnesio (54).

L'effetto avverso più frequente (ma pari al solo 2% circa dei pazienti) è stata la comparsa di diarrea. Altri più rari effetti collaterali sono stati la comparsa di edema (principalmente nella sottopopolazione in HF e da ricollegarsi al contenuto di sodio), la comparsa di infezioni delle vie urinarie e l'allungamento del tratto QT all'elettrocardiogramma (verosimilmente secondario all'abbassamento del potassio sierico) (55).

Molto interessante è notare come in questi studi si siano registrati un significativo incremento del

bicarbonato sierico e un decremento dell'azotemia nei pazienti sotto ZS-9. Il legame di questi effetti con ZS-9 è ancora da dimostrare anche perché non se ne comprendono a pieno i meccanismi: verosimilmente potrebbero essere dovuti ad un ipotetico legame del farmaco con l'ammonio che ne faciliterebbe l'escrezione. Tuttavia, se questi effetti dovessero essere confermati, questo chelante potrebbe rivelarsi particolarmente utile nei pazienti con CKD e concomitante acidosi metabolica.

In entrambi questi studi di fase 3, l'effetto maggiore si è registrato sui pazienti con livelli sierici di potassio più elevati al tempo zero. Analizzando una sottopopolazione (n=45) con $K \geq 6$ mEq/L, si è visto che già dopo un'ora dalla somministrazione di una dose di 10 g di ZS-9 si verifica una riduzione significativa dei livelli di potassio. Dopo 4 ore, il 50% dei pazienti ha mostrato una potassiemia inferiore a 5,5mEq/L. Questo suggerisce la possibilità di impiegare ZS-9 anche in acuto ed in caso di iperkaliemie severe (56).

Come ha mostrato una meta-analisi del 2017 (57) che ha paragonato Patiromer e ZS-9 attraverso gli studi clinici disponibili, questi presidi costituiscono senza dubbio un significativo passo in avanti nel trattamento della iperkaliemia. Confrontati con SPS e CPS (Tabella 1), questi farmaci risultano essere maggiormente selettivi per lo ione potassio, hanno minori effetti collaterali e sono nettamente più efficaci.

Tabella 1 – Comparazione fra i chelanti del potassio

	SPS	CPS	PATIROMER	ZS-9
Nome commerciale	Kayexalate	Sorbisterit	Veltassa	Lokelma
Meccanismo di azione	Lega il potassio a livello gastrointestinale facilitandone l'escrezione con le feci	Lega il potassio a livello gastrointestinale facilitandone l'escrezione con le feci	Lega il potassio a livello gastrointestinale facilitandone l'escrezione con le feci	Lega il potassio a livello gastrointestinale facilitandone l'escrezione con le feci
Selettività per il potassio	Non selettivo; lega anche calcio e magnesio	Parzialmente selettivo; lega anche il magnesio	Parzialmente selettivo; lega anche il magnesio	Altamente selettivo
Dosaggio	15 g per OS o per via rettale da 1 a 4 volte die, preferibilmente in corrispondenza dei pasti	20 g per OS o per via rettale da 1 a 3 volte die, in corrispondenza dei pasti	8,4g/die fino a 25,2 g/die in unica somministrazione	5-10-15 g/die una volta al giorno a colazione
Inizio dell'effetto	Circa 2-6 ore	Circa 2-6 ore	7-48 ore	1-6 ore
Durata dell'effetto	6-24 ore	6-24 ore	12-24 ore	4-12 ore
Contenuto di Sodio	1,5 g per dose di 15 g	Non contiene sodio	Non contiene sodio	1 g per dose di 10 g
Effetti collaterali comuni	Diarrea Ipertensione Edema/ Ipertensione	Diarrea Costipazione Ipercalcemia? Ipomagnesiemia Nausea	Costipazione Diarrea Ipomagnesiemia	Diarrea Edema Infezioni del tratto urinario
Effetti collaterali gravi	Necrosi del colon	Necrosi del colon	Non riscontrati	Non riscontrati

Conclusioni

Gli studi clinici preliminari hanno mostrato che i nuovi chelanti del potassio hanno una maggiore efficacia e minori effetti collaterali rispetto alle resine attualmente disponibili in commercio. In particolare, il Patiromer potrebbe svolgere un ruolo predominante nel trattamento cronico dell'iperkaliemia lieve-moderata o nella prevenzione dell'iperpotassiemia iatrogena, mentre ZS-9 potrebbe rivelarsi di prima scelta nel trattamento di forme acute e più severe. Indubbiamente sono necessari ulteriori e più approfonditi studi, soprattutto per valutare le interazioni di questi nuovi chelanti con gli altri farmaci e gli effetti nel lungo periodo.

Nel frattempo, è decisamente opportuno sfruttare al meglio tutti i presidi attualmente disponibili per prevenire e trattare l'iperkaliemia nei pazienti con CKD, puntando sull'educazione alimentare oltre che sull'adeguata adesione al trattamento farmacologico, in modo da ridurre le complicanze e massimizzare le possibilità terapeutiche legate al trattamento della CKD.

BIBLIOGRAFIA

1. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *Am J Manag Care*. 2015;21(15 Suppl):s307-315.
2. Jain N, Kotla S, Little BB, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol*. Vols. 2012;109(10):1510-1513.
3. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA*. 2012;307(2):157-164.
4. Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL. Hyperkalaemia. *BMJ*. 2009;339:b4114.
5. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 010;5(3):531-548.
6. Palmer BF. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jun 5;10(6):1050-60.
7. Salem CB, Badreddine A, Fathallah N. Drug- induced Hyperkalemia. *Drug Saf*. 2014;37(9):677-692.
8. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351(6).
9. Khanagavi J, Gupta T, Aronow WS, et al. Hyperkalemia among hospitalized patients and association between duration of hyperkalemia and outcomes. *Arch Med Sci*. 2014;10(2):251.
10. Sarafidis PA, Georgianos PI, Bakris GL. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(14):2205-2215.
11. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(4):272-280.
12. Raebel MA, Ross C, Xu S, et al. Diabetes and drug-associated hyperkalemia: effect of potassium monitoring. *Journal of general internal medicine*. 2010;25(4):326-333.
13. Sarafidis P, Blacklock R, Wood E, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *CJASN*. 7(8):1234-1241.
14. Fleet J, Shariff S, Gandhi S, et al. Validity of the International Classification of Diseases 10th revision code for hyperkalaemia in elderly patients at presentation to an emergency department and at hospital admission. *BMJ Open*. . 2012;2(6):e002011.
15. Fitch K, Woolley J, Engel T,. Characterization of the burden of hyperkalemia in the Medicare population. Poster presented at the Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) Managed Care & Specialty Pharmacy Annual Meeting. April 19-22, 2016 in San Francisco, CA.
16. Betts KA WJ, Mu F, Bocharova I, et al. Development of a predictive model for hyperkalemia. *American Society of Nephrology Kidney Week*. Abstract n4, 2017 November 4.
17. Keith A. Betts, J. Michael Woolley, Fan Mu, et al. The prevalence of hyperkalemia in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2018 Jun;34(6):971-978.
18. Evans KJ, Greenberg A. Hyperkalemia: a review. *J Intensive Care Med*. 2005;20(5):272-290.
19. Weiner ID, Wingo CS. Hyperkalemia: a potential silent killer. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(8):1535-1543.
20. van de Luijngaarden MW, Noordzij M, Tomson C, et al. Factors influencing the decision to start renal replacement therapy: results of a survey among European nephrologists. *Am J Kidney Dis*. 2012 Dec;60(6):940-8.
21. Pacilio M, Minutolo R, Garofalo C, et al. Stage 5-CKD under nephrology care: to dialyze or not to dialyze, that is the question. *J Nephrol* (2016) 29: 153.
22. Kovesdy. Management of Hyperkalemia: An Update for the Internist. *Am J Med*. 2015 Dec;128(12):1281-7.
23. Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, et al. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Aug;26(8):2055-64.
24. Pecoits-Filho R, Tu C, Zee J, et al. Are RAASi Underused in Moderate to Advanced CKD? Early Findings from CKDopps. 2018.
25. Shirazian S, Grant CD, Mujeeb S, et al. Underprescription of renin-angiotensin system blockers in moderate to severe chronic kidney disease. *Am J Med Sci*. . 2015 Jun;349(6):510-5.
26. Bellizzi V, Conte G, Borrelli S, et al. Controversial issue in CKD clinical practice: position statement of the CKD-treatment working group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 30:159-170.
27. De Nicola L, Provenzano M, Chiodini P, et al. Independent Role of Underlying Kidney Disease on Renal Prognosis of Patients with Chronic Kidney Disease under Nephrology Care. *PLoS One*. 015;10:e0127071.
28. Eriksson JK, Neovius M, Jacobson SH, et al. Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2016 Oct 7;6(10):e012062.
29. Borrelli S, De Nicola L, Stanzione G, et al. Resistant hypertension in nondialysis chronic kidney disease. *Int J Hypertens*; 2013:929183.
30. De Nicola L, Borrelli S, Gabbai FB, et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34(1):58-67.
31. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2461-2467.
32. Parisi A, Alabiso A, Sacchetti M, et al. Complex ventricular arrhythmia induced by overuse of potassium supplementation in a young male football player. Case report. *J Sports Med Phys Fitness*. 2002 Jun;42(2):214-6.

33. John SK, Rangan Y, Block CA, et al. Life-threatening hyperkalemia from nutritional supplements: uncommon or undiagnosed? *Am J Emerg Med.* 2011 Nov;29(9):1237.e1-2.
34. Doorenbos CJ, Vermeij CG. Danger of salt substitutes that contain potassium in patients with renal failure. *BMJ.* 2003 Jan;326(7379):35-6.
35. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M, et al. Dietary Salt Restriction in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2018 Jun 6;10(6).
36. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med.* 1998;158(1):26.
37. Scherr L, Ogden DA, Mead AW, et al. Management of hyperkalemia with a cation-exchange resin. *N Engl J Med.* 1961;264(3):115–119.
38. Lepage L, Dufour AC, Doiron J, et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(12):2136–2142.
39. Harel Z1, Harel S, Shah PS, et al. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med.* 2013 Mar;126(3):264.e9-24.
40. Capitanini A, Bozzoli L, Rollo S, et al. The presence of crystals of sodium polystyrene sulfonate in the colonic wall: innocent bystander or pathogenic factor? *G Ital Nefrol.* 2016 Mar-Apr;33(2).
41. Nasir K, Ahmad A. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2014 Oct-Dec;26(4):455-8.
42. CLICON. 2017.
43. Yu M-Y, Yeo JH, Park J-S et al. Long-term efficacy of oral calcium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in CKD patients. *PLoS One* 12:e0173542.
44. Ingelfinger JR. A new era for the treatment of hyperkalemia? *N Engl J Med.* 2015;372(3):275. Epub 2014 Nov 21.
45. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Jul;314(2):151-61.
46. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med.* 2015;372(3):211.
47. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. 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(7):820–828.
48. Pergola PE, Spiegel DM, Warren S, et al. 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(4):323-332.
49. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA requires drug interaction studies with potassium-lowering drug.
50. Pitt B, Garza D. The tolerability and safety profile of patiromer: a novel polymer-based potassium binder for the treatment of hyperkalemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 May;17(5):525-535.
51. Emmett M, Mehta A. Patiromer—an Oral Calcium-Loaded Potassium Binder: Kalirrhoea with Calciuresis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Oct 7; 11(10):1723–1725.
52. Ash SR, Singh B, Lavin PT, et al. 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(2):404–411.
53. 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(21):2223.
54. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015;372(3):222.
55. 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(10):1050..
56. Kosiborod M, Peacock WF, Packham DK,. Sodium zirconium cyclosylate for urgent therapy of severe hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1577–1578.
57. Calvin J, Meaney, Mario V. Beccari, Yang Yang, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. *Pharmacotherapy.* 2017 Apr; 37(4): 401–411.