

## Impatto dell'iperkaliemia e della mancata aderenza a SRAAi nei pazienti con scompenso cardiaco o con insufficienza renale cronica

### In depth review

Luca Degli Esposti<sup>1</sup>, Valentina Perrone<sup>1</sup>, Elisa Giacomini<sup>1</sup>, Diego Sangiorgi<sup>1</sup>, Davide Alessandrini<sup>1</sup>, Antonio Santoro<sup>2</sup>

1 CliCon S.r.l. Health, Economics & Outcomes Research

2 Scuola di Specializzazione in Nefrologia- Università degli studi di Bologna

#### Corrispondenza a:

Valentina Perrone

CliCon S.r.l.

Health, Economics & Outcomes Research

Via Salara, 36 - 48121 Ravenna (IT)

Tel +39 (0)544 38393

Fax +39 (0)544 212699

#### ABSTRACT

La presenza di iperkaliemia (IK) in pazienti con insufficienza renale e/o insufficienza cardiaca costituisce un fattore di rischio aggiuntivo di morte. Con il presente studio abbiamo valutato: i) l'incremento del rischio di eventi cardiovascolari (CV) e mortalità in pazienti con IK e in terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAAi), considerando due coorti di pazienti, una affetta da insufficienza renale cronica (IRC) e l'altra da scompenso cardiaco (SC). Inoltre, nei pazienti con IRC si è valutato l'aumento del rischio di dialisi; ii) la stima dell'incremento del rischio di eventi CV e mortalità dovuto ad una aderenza non ottimale a SRAAi in pazienti iperkaliemici in entrambe le coorti SC e IRC. Lo studio è di tipo retrospettivo, basato su database amministrativi di 5 Aziende Sanitarie Locali. Sono stati inclusi tutti i pazienti di età  $\geq 18$  anni con prima dimissione per SC (ICD-9-CM:428) o IRC (ICD-9-CM:585) tra gennaio 2010 e dicembre 2017 (periodo di arruolamento). La data della prima dimissione per SC/IRC durante il periodo di arruolamento è stata definita data indice (DI). Sono stati inclusi nell'analisi i soli pazienti con SC/IRC che nel primo trimestre successivo alla DI presentavano almeno una prescrizione di SRAAi. I livelli di potassio sono stati rilevati nei 3 mesi prima o dopo la DI; i pazienti con livello  $\geq 5.5$  mmol/l sono stati definiti iperkaliemici. I pazienti con IK in trattamento con SRAAi presentavano un rischio aumentato del 46%(SC) e del 31%(IRC) di evento CV, del 88%(SC) e 72%(IRC) di decesso e del 458%(IRC) di dialisi. Dopo l'insorgenza della IK, la mancata aderenza al trattamento ha portato ad un rischio di eventi CV aumentato del 65%(SC) e del 34%(IRC) nonché ad un rischio di decesso aumentato del 127% (SC) e 122%(IRC).

**PAROLE CHIAVE:** iperkaliemia, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco, farmaci per l'iperpotassiemia, studio real-world.

## Introduzione

L'iperkaliemia (IK) è un grave disordine elettrolitico, potenzialmente fatale, che si configura con un livello sierico di potassio  $\geq 5.0$  mmol/l, superiore al limite massimo del range standard (3.5-5.0 mmol/l) [1, 2]. Tuttavia in generale il quadro clinico si rende manifesto per valori  $\geq 5.5$  mmol/l. L'IK insorge frequentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) o scompenso cardiaco (SC), e può portare a prognosi infausta se non si interviene immediatamente [3]. L'IK può essere causata da una aumentata assunzione di potassio, da una distribuzione alterata tra i fluidi intra ed extra cellulari, oppure da condizioni che portano ad una ridotta escrezione urinaria, come IRC, SC, ipertensione o diabete mellito [4, 5]. Indipendentemente dalla causa, l'IK può portare, specialmente in pazienti con malattie renali o cardiovascolari [6], a serie complicazioni anche fatali con esordio subdolo, come la debolezza muscolare, ma con evoluzione verso quadri di paralisi generalizzata, aritmie ed altri effetti anche molto gravi a carico dell'apparato cardiocircolatorio [7, 8]. Inoltre, elevati livelli sierici di potassio sono associati ad un aumentato rischio di morte [9].

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) svolge un ruolo fondamentale nel controllo dell'omeostasi idrosalina, nella regolazione delle funzioni cardiovascolari e della pressione arteriosa [10]. Farmaci inibitori SRAA (SRAAi) rappresentano un'importante e validata strategia terapeutica per il trattamento di ipertensione, diabete, IRC e SC [11, 12]. Tuttavia, è ampiamente riconosciuto che SRAAi quali gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACEi), i bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB), e gli inibitori diretti della renina (DRI) sono associati con un aumentato rischio di IK [13, 14]. Infatti, queste classi di farmaci aumentano i livelli di potassio sierico inibendo la produzione e il rilascio dell'aldosterone, a cui consegue una ridotta escrezione del potassio a livello renale [13]. Altri meccanismi che permettono lo sviluppo di IK in conseguenza dell'utilizzo dei farmaci inibitori del SRAA sono la ridotta delivery di sodio al nefrone distale e le alterazioni della funzione del tubulo collettore.

I pazienti che presentano una condizione di ipertensione, IRC, SC o diabete, e che dunque sono tra i maggiori beneficiari di una terapia con SRAAi, hanno spesso una ridotta funzionalità renale che porta con sé un rischio maggiore di incorrere nell'IK [13–15]. Un attento monitoraggio della funzionalità renale e dei livelli sierici di potassio, onde evitare incrementi inaspettati, è richiesto in tutti i pazienti che iniziano una terapia con SRAAi [6, 7, 16, 17]. Il timore dell'insorgenza di IK come effetto avverso comporta di riflesso la minor utilizzazione, il sotto-dosaggio o la sospensione del trattamento con SRAAi, soprattutto per quei pazienti a rischio di complicanze [7, 11, 18].

Un'adeguata strategia terapeutica per contrastare l'aumento della concentrazione di potassio nel plasma avrebbe quindi un duplice vantaggio, ossia evitare da un lato le manifestazioni cliniche derivanti dall'IK, e dall'altro scongiurare la sospensione o la riduzione dei trattamenti SRAAi, che hanno una provata efficacia nel rallentare la progressione di IRC e prevenire episodi di SC [19]. Attualmente, le terapie disponibili in Italia per l'IK nei pazienti affetti da IRC e SC prevedono, oltre ad una dieta povera di potassio, l'utilizzo di resine a scambio cationico come polistirene solfonato di sodio (SPS) o di calcio (CPS). Tuttavia, tali resine possono portare nel lungo periodo a necrosi intestinali, e questi gravi quadri si possono manifestare anche dopo brevi periodi di assunzione [20, 21]; inoltre, l'SPS incrementa il pool di sodio nell'organismo, con conseguente rischio di edema o di ipertensione [19]. Le terapie con resine SPS o CPS non vengono somministrate di frequente nella pratica clinica per il trattamento cronico dell'IK [22] e in genere vengono preferiti cicli di trattamento a breve termine [23]. Emerge dunque l'esigenza di avere nuovi presidi terapeutici per il trattamento dell'IK nei pazienti con IRC e SC in terapia con dosaggi efficaci di SRAAi, che abbiano una comprovata efficacia, tollerabilità e sicurezza sia nel breve che nel lungo periodo.

Pochi dati sono disponibili in letteratura riguardo l'incremento del rischio di outcome negativo

correlato all'IK nei pazienti con terapia SRAAi in Italia. In uno studio prospettico condotto da Provenzano et al. [24] riguardante una coorte di pazienti IRC non in dialisi, è stata eseguita una analisi esplorativa da cui è emerso che i pazienti con IK non in trattamento con SRAAi (o dopo interruzione del trattamento) mostravano un rischio aumentato del 57% di raggiungere lo stadio di insufficienza renale terminale (*End Stage Renal Disease, ESRD*), rispetto ai pazienti non IK in terapia con SRAAi. Questo dato suggerisce che i due fattori dovrebbero essere esaminati congiuntamente per una corretta valutazione dei rischi correlati all'IK nei pazienti IRC [24]. Nello stesso lavoro non è stata trovata una associazione statisticamente significativa tra l'IK e un aumentato rischio di morte. Gli autori interpretano questo risultato spiegando che, nei pazienti affetti da IRC e seguiti in *nephrology care*, il tasso di incidenza di ESRD supera quello di morte [25].

Con il presente studio abbiamo voluto valutare: i) la stima dell'incremento del rischio di eventi cardiovascolari (CV) e mortalità in pazienti con IK e in terapia con SRAAi in due coorti di pazienti, una affetta da SC e l'altra da IRC. In quest'ultima coorte è stato anche valutato se i pazienti con IK presentassero un rischio maggiore di ingresso in un programma di trattamento dialitico cronico; ii) la stima dell'incremento del rischio di eventi CV e mortalità dovuto ad una aderenza non ottimale a SRAAi in pazienti iperkaliemici, sia nella coorte di pazienti con SC che in quella con IRC.

## Materiali e metodi

### Fonte dei dati

Lo studio è stato condotto utilizzando gli archivi amministrativi disponibili presso 5 Aziende Sanitarie Locali (ASL) distribuite sul territorio nazionale e pari al 5% della popolazione nazionale. In particolare, l'analisi si è basata sull'integrazione dei seguenti database amministrativi:

- **Anagrafe Assistibili (AA)**, contenente le caratteristiche demografiche dei soggetti oggetto dello studio (sesso ed età);
- **Farmaceutica (Assistenza Farmaceutica Territoriale e Farmaci ad Erogazione Diretta – AFT/FED)**, contenente tutte le informazioni relative ai trattamenti farmacologici erogati ai pazienti oggetto dello studio in regime di rimborso da parte del SSN, come per esempio il codice Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) del farmaco prescritto, il numero di confezioni, il numero di unità per confezione, la dose, il costo unitario e la data di prescrizione;
- **Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO)**, contenente le informazioni alla dimissione per ogni ricovero, in particolare la data di ammissione e di dimissione, la diagnosi principale e quelle accessorie, codificate in accordo all'International Classification of Diseases, IX Revisione, Clinical Modification (ICD-9-CM);
- **Specialistica Pubblica Ambulatoriale (SPA)**, che registra le prestazioni specialistiche (visite, test di laboratorio, test diagnostici) erogate al paziente in regime di convenzione con il SSN (sono qui inclusi anche i codici ICD-9-CM relativi alle esenzioni per patologia);
- **Archivio di esenzioni per patologia**, in cui sono registrate le esenzioni per patologia assegnate ai pazienti. Queste informazioni sono state utilizzate per completare la codifica delle diagnosi di malattia e per identificare le comorbilità, in aggiunta all'utilizzo delle diagnosi delle SDO e dai trattamenti farmacologici;
- **Laboratorio analisi**, flusso che ha permesso di descrivere il livello di potassio.

In ottemperanza alla normativa sulla privacy (D.lgs. 196/03 e successive modificazioni), il codice identificativo dell'assistibile è stato criptato presso la sede ASL dal personale di quest'ultima, e ai soggetti incaricati del trattamento di tali dati ai fini dell'analisi non è stato fornito alcun dato dal quale fosse possibile risalire in modo diretto o indiretto all'identità del paziente. L'identificativo anonimo del paziente contenuto in ogni archivio ha permesso il *linkage* tra i vari database. Il database integrato, così ottenuto, ha permesso di costruire una banca dati di popolazione contenente il profilo individuale cronologico e analitico dell'intera popolazione afferente alle ASL coinvolte. In ottemperanza alla normativa vigente in materia di conduzione di analisi osservazionali, il presente studio è stato notificato al Comitato Etico Locale di ogni ASL partecipante.

### Definizione della coorte dello studio

Sono stati condotti due studi di coorte retrospettivi. Sono stati inclusi tutti i pazienti di età uguale o maggiore di 18 anni con prima dimissione per SC (codice ICD-9-CM 428, coorte di pazienti SC), o per IRC (ICD-9-CM 585, coorte IRC) nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2010 e il 31 dicembre 2017 (periodo di arruolamento). La data corrispondente alla prima dimissione per SC/IRC durante il periodo di arruolamento è stata definita data indice (DI). Tutti i pazienti sono stati caratterizzati nei 12 mesi precedenti la DI (periodo di caratterizzazione); sono stati inclusi nell'analisi i soli pazienti con diagnosi di SC/IRC che nei primi 3 mesi successivi alla DI presentavano almeno una prescrizione di RAASi codice ATC: C09:

- ACE-Inibitori non associati (codice ATC: C09A);
- ACE-inibitori associati (codice ATC: C09B);
- Sartani non associati (codice ATC: C09C);
- Sartani associati a diuretico (codice ATC: C09D);
- altre sostanze che agiscono sul sistema Renina-Angiotensina (codice ATC: C09X).

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati osservati dalla DI fino al 31 dicembre 2017 (periodo di follow-up). Sono stati esclusi dalle analisi pazienti con diagnosi di SC e IRC al fine di ottenere coorti mutualmente esclusive, pazienti con dialisi (codice ICD-9-CM: V560 in diagnosi principale e/o accessoria), pazienti che avevano effettuato l'analisi dei livelli di potassio ma il cui valore non era disponibile, e pazienti trasferiti ad altra ASL durante il periodo di follow-up.

### Definizione delle variabili in studio

La rilevazione dei livelli di potassio è stata effettuata nei 3 mesi prima o dopo la DI; i pazienti sono stati definiti con IK se presentavano un valore di potassio  $\geq 5.5$  mmol/l. La farmaco-utilizzazione, in termini di aderenza al trattamento con SRAAi, è stata analizzata nei 12 mesi successivi alla DI. L'aderenza al SRAAi è stata valutata attraverso la proporzione di giorni coperti (PGC) dal trattamento, ovvero il rapporto tra la le unità posologiche erogate durante il periodo di osservazione e la durata del periodo di osservazione (365 giorni), moltiplicato per 100. I pazienti sono stati considerati aderenti se presentavano una PGC  $>80\%$ . La PGC è considerata uno di metodi più diffusi per misurare l'aderenza al trattamento nelle terapie croniche e la soglia standard dell'80%, che rappresenta la probabilità di ottenere il beneficio clinico maggiore, è ampiamente accettata in letteratura [26, 27].

Al fine delle analisi, sono stati valutati i dati al basale inerenti alle caratteristiche di base, tra cui le

caratteristiche demografiche, eventuali prescrizioni di SRAAi (con codice ATC: C09) e ospedalizzazioni per SC o IRC verificatesi durante il periodo di caratterizzazione. I trattamenti progressi analizzati sono stati: diuretici (codice ATC C03 ad esclusione di ATC C03DA), antialdosteronici (codice ATC C03DA), beta bloccanti (codice ATC C07), ipolipemizzanti (codice ATC C10), antidiabetici (codice ATC A10).

Sulla base delle comorbidità, per ogni paziente è stato calcolato il Charlson Comorbidity Index (CCI) score [28]; questo indice attribuisce un punteggio “pesato” per ogni patologia concomitante rispetto all’influenza sulla mortalità, ed è il risultato della somma di ogni score di patologia.

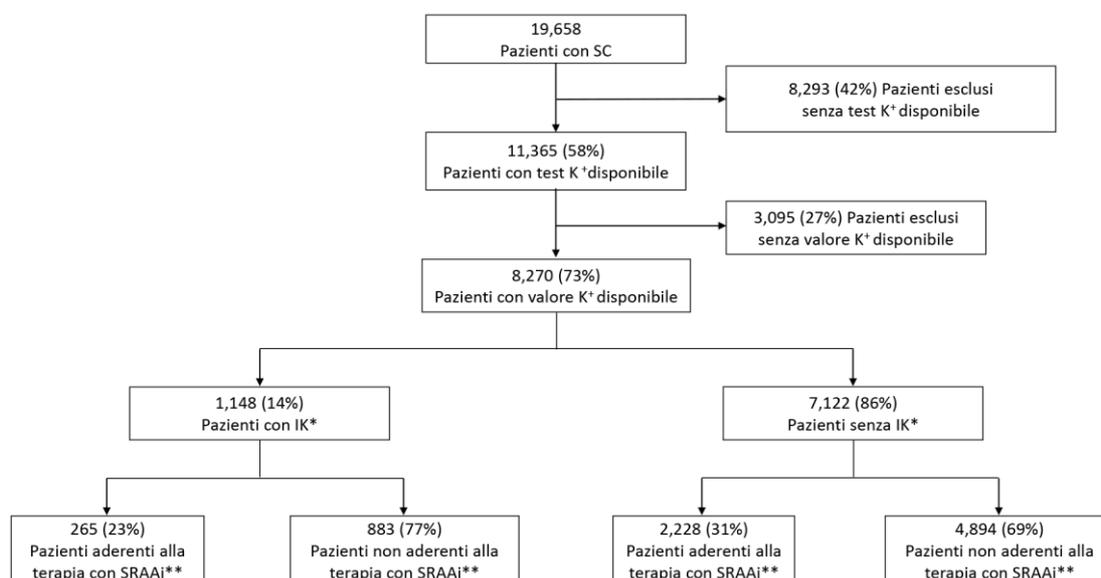
### Analisi statistica

Le variabili continue vengono riportate come media  $\pm$  deviazione standard; le variabili categoriche vengono riportate come numero assoluto e percentuali. L’Hazard Ratio (HR) è stato calcolato utilizzando il modello di regressione logistica Cox. Tutte le analisi sono state svolte utilizzando Stata 12.0 SE.

## Risultati

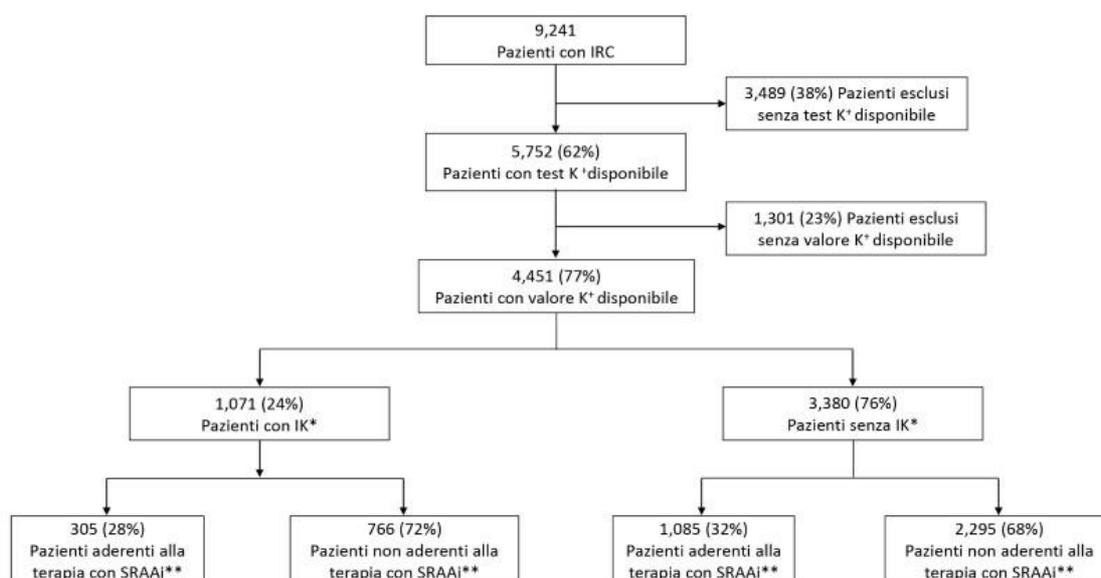
### Coorte SC

Durante il periodo di arruolamento (2010-2017) sono stati individuati 19,658 pazienti con una prima dimissione per SC e in trattamento con SRAAi (entro 90 giorni dalla dimissione). Di questi, gli 8,270 pazienti che presentavano almeno un esame relativo ai livelli sierici di potassio sono stati analizzati nel presente studio. I dettagli dei criteri di eleggibilità sono mostrati in Figura 1.



Note: \*i pazienti sono stati definiti con IK se presentavano un valore medio di potassio  $\geq 5.5$  mmol/L. \*\*I pazienti sono stati considerati aderenti se presentavano una PGC >80%.  
Abbreviazioni: SC, scompenso cardiaco; IK, Iperkaliemia; SRAAi, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

**Fig. 1: Flow-chart dei pazienti inclusi – coorte SC**



Note: \*i pazienti sono stati definiti con IK se presentavano un valore medio di potassio  $\geq 5.5$  mmol/l. \*\*I pazienti sono stati considerati aderenti se presentavano una PGC  $>80\%$ .  
 Abbreviazioni: IRC, insufficienza renale cronica; IK, iperkaliemia; SRAAI, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

**Fig. 2: Flow-chart dei pazienti inclusi – coorte IRC**

Tra i pazienti inclusi, 1,148 (14%) sono risultati positivi per IK (potassio sierico superiore a 5.5 mmol/l); nei restanti 7,122 (86%) pazienti l'IK non è stata osservata. Tra i pazienti con IK, 265 (23%) hanno dimostrato un'aderenza ottimale al trattamento con SRAAI, mentre 883 (77%) non risultavano aderenti, secondo la definizione (PGC  $>80\%$ ). Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale sono riportate in Tabella I.

	<b>Pz con IK</b>	<b>Pz senza IK</b>	<b>p</b>
n	1,148	7,122	
Età media (SD)	77.7 (9.9)	76.3 (11.5)	<0.001
Maschi (%)	573 (49.9)	3,843 (54.0)	0.011
Charlson media (SD)	1.80 (1.47)	1.48 (1.31)	<0.001
Established SRAAI (%)	969 (84.4)	5,524 (77.6)	<0.001
Ricovero pre*(%)	34 (3.0)	85 (1.2)	<0.001
<b>Trattamenti progressi</b>			
Diuretici (%)	769 (67.0)	4,095 (57.5)	<0.001
Anti-aldosteronici (%)	236 (20.6)	998 (14.0)	<0.001
Beta bloccanti (%)	628 (54.7)	3,629 (51.0)	0.018
Ipolipemizzanti (%)	522 (45.5)	2,891 (40.6)	0.002
Antidiabetici (%)	446 (38.9)	1,919 (26.9)	<0.001

Note: \*è stata analizzata sia l'eventuale presenza di prescrizioni con codice ATC: C09 sia l'eventuale presenza di ospedalizzazioni per SC e/o IRC verificatesi durante il periodo di caratterizzazione.

**Tabella I: caratteristiche demografiche e comorbidità della coorte SC**

Nel gruppo di pazienti iperkaliemici, il 49.9% dei quali era di sesso maschile, l'età media ( $\pm$  SD) era 77.7 anni ( $\pm$  9.9), più alta rispetto ai pazienti senza IK, il 54% dei quali era di sesso maschile e la cui età media era di 76.3 ( $\pm$  11.5) (p value  $<0.001$ ). Le percentuali di pazienti IK che hanno avuto almeno una prescrizione SRAAI (84.4%) e un'ospedalizzazione (3%) durante il periodo di caratterizzazione sono più alte rispetto al gruppo di pazienti non IK (77.6% e 1.2%, rispettivamente) (p value  $<0.001$ ). Il 46.2% dei pazienti con IK e il 39.1% di quelli senza IK presentava un trattamento anche con antialdosteronici alla DI. I trattamenti farmacologici progressi osservati sono riportati in Tabella I.

Si è stimato il tasso di incidenza di morte a 15.6/100 anni persona per pazienti IK e 8.3/100 anni persona nei pazienti senza IK. Per stimare se l'IK rappresentasse un aumentato rischio di incorrere in eventi CV o di mortalità è stato calcolato l'HR. L'analisi ha rivelato che i pazienti con IK avevano un rischio per evento CV del 46% superiore (p-value <0.001) e un rischio di decesso del 88% superiore (p-value <0.001) rispetto a quelli senza IK (Figura 3).

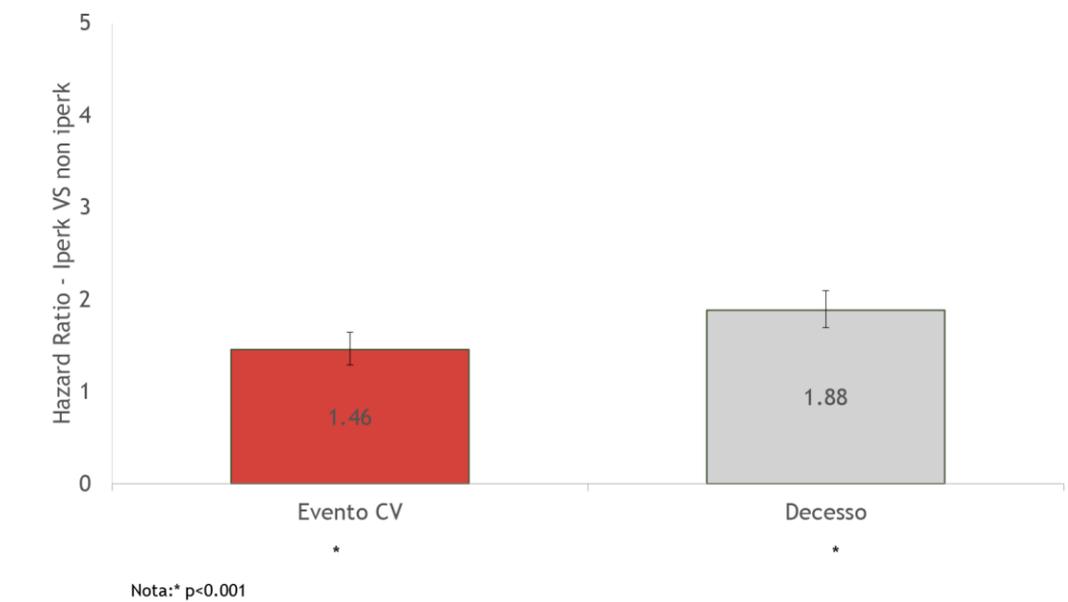


Fig. 3: HR pazienti con IK vs pazienti senza IK – coorte SC

L'impatto della non aderenza al trattamento nei pazienti IK è stato valutato calcolando il rischio di eventi CV o di decesso tra i pazienti aderenti o non aderenti al trattamento con SRAAi. All'interno del gruppo con IK, il tasso di incidenza di morte calcolato è stato di 12.8/100 anni persona per pazienti aderenti e di 41.9/100 anni persona per quelli non aderenti. La non aderenza al trattamento con SRAAi conferiva un rischio maggiore del 65% di un evento CV (p-value <0.001) e del 127% di decesso (p-value <0.001) rispetto all'aderenza (Figura 4).

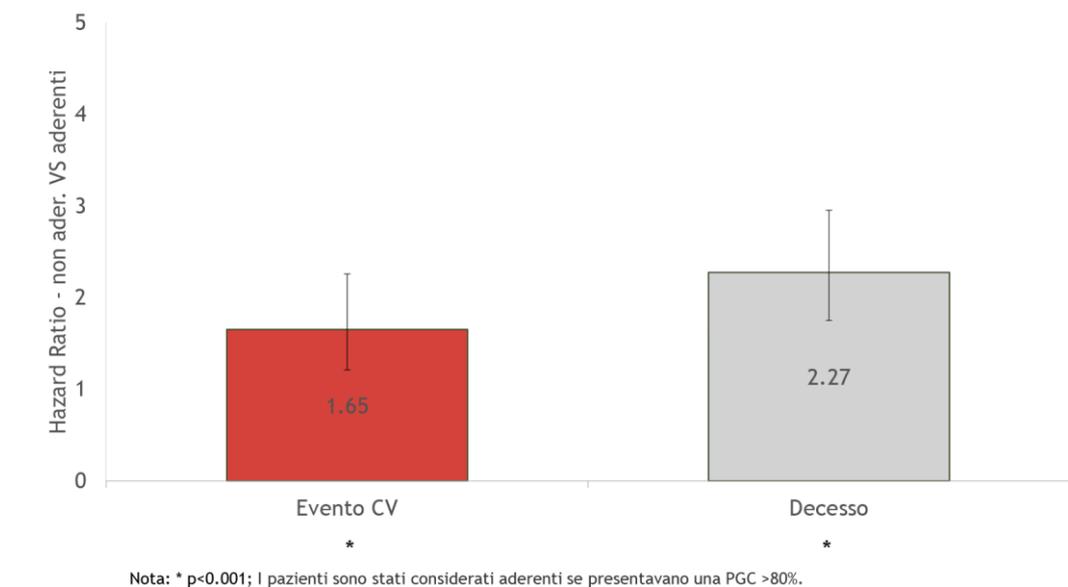


Fig. 4: HR pazienti con IK non aderenti a SRAAi vs pazienti con IK aderenti a SRAAi – coorte SC

Coorte IRC

Il numero dei pazienti e i criteri di inclusione della coorte IRC sono mostrati in Figura 2. Sono stati reclutati 9,241 pazienti affetti da IRC e in trattamento con SRAAI. Dopo aver applicato i criteri di esclusione, 4,451 pazienti sono stati inclusi nello studio, di cui 1,071 (24%) con IK e 3,380 (76%) senza IK. Anche nella coorte IRC, all'interno del gruppo IK, il gruppo dei non aderenti alla terapia è stato il più numeroso (766, 72%) rispetto ai pazienti aderenti (305, 28%).

In Tabella II sono riportate le caratteristiche demografiche e cliniche al basale. I pazienti con IK (età media  $72.8 \pm 13.8$ ) erano più giovani dei pazienti senza IK (età media  $75.0 \pm 13.1$ ) (p value  $<0.001$ ). La maggioranza dei pazienti erano di sesso maschile sia nel gruppo con IK (58.3%) che in quello senza (60.4%). Per quanto riguarda la gravità della malattia renale, nei pazienti senza IK è stata osservata una percentuale maggiore di pazienti ad uno stato iniziale di IRC (stadi da 1 a 3) (67.5%) rispetto ai pazienti con IK (51.4%) (p value  $<0.001$ ). Di conseguenza, tra gli iperkaliemici è stato individuato il maggior numero di pazienti ad uno stadio avanzato (stadi 4 e 5 ND) (37.8% vs 17.7%) (p value  $<0.001$ ). La terapia con SRAAI era stata prescritta già durante il periodo di caratterizzazione nel 92% dei pazienti di entrambi i gruppi, mentre ricoveri precedenti alla DI sono stati più frequenti nei pazienti IK (4.6%) rispetto a quelli senza IK (2.2%) (p value  $<0.001$ ). I trattamenti pregressi sono mostrati nella Tabella II.

	Pz con IK	Pz senza IK	p
n	1,071	3,380	
Età media (SD)	72.8 (13.8)	75.0 (13.1)	$<0.001$
Maschi (%)	624 (58.3)	2,043 (60.4)	0.204
Charlson media (SD)	2.19 (1.77)	1.88 (1.63)	$<0.001$
CKD stage			
≤3	551 (51.4)	2,280 (67.5)	$<0.001$
>3	405 (37.8)	599 (17.7)	
Non specificato	115 (10.7)	501 (14.8)	/
Established SRAAI (%)	985 (92.0)	3,112 (92.1)	0.915
Ricovero pre* (%)	49 (4.6)	73 (2.2)	$<0.001$
<i>Trattamenti pregressi</i>			
Diuretici (%)	684 (63.9)	1,793 (53.0)	$<0.001$
Anti-aldosteronici (%)	143 (13.4)	302 (8.9)	$<0.001$
Beta bloccanti (n, %)	442 (41.3)	1,436 (42.5)	0.483
Ipolipemizzanti (%)	539 (50.3)	1,722 (50.9)	0.724
Antidiabetici (%)	473 (44.2)	1,198 (35.4)	$<0.001$

Nota: \*è stata analizzata sia l'eventuale presenza di prescrizioni con codice ATC: C09 sia l'eventuale presenza di ospedalizzazioni per SC e/o IRC verificatesi durante il periodo di caratterizzazione.

**Tabella II: caratteristiche demografiche e comorbidità della coorte IRC**

Il tasso di incidenza di morte è stato stimato a 13.2/100 anni persona nei pazienti IK, e a 7.6/100 anni persona nei pazienti senza IK. Analogamente a quanto fatto nella corte SC con IK, è stato calcolato l'HR per stimare se l'IK rappresentasse un aumentato rischio di incorrere in eventi CV, dialisi o morte. Nella coorte IRC, l'IK aumentava del 31% il rischio di avere un evento CV (p-value

<0.001), e del 72% il rischio di decesso (p-value <0.001) (Figura 5). Inoltre, i pazienti con IK presentavano anche un rischio di ingresso in un programma di trattamento dialitico cronico maggiore del 458% (p-value <0.001) (Figura 5).

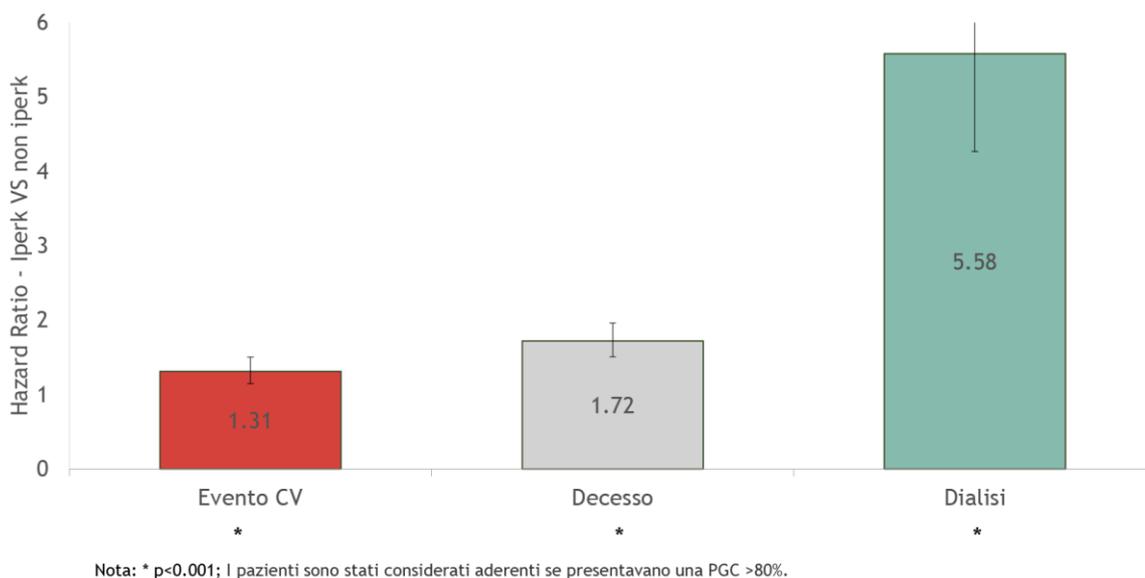


Fig. 5: HR pazienti con IK vs pazienti senza IK – coorte IRC

Anche in questo caso è stata eseguita un’ulteriore analisi all’interno del gruppo IRC con IK per valutare il rischio per gli stessi eventi (CV e decesso) confrontando pazienti aderenti o meno al trattamento con SRAAi. In questo gruppo, il tasso di incidenza di morte calcolato è stato di 11.8/100 anni persona nei pazienti aderenti e 31.2/100 anni persona in quelli non aderenti. La non aderenza al trattamento con SRAAi ha evidenziato un aumento del 34% (p-value <0.05) del rischio di evento CV. Il rischio di decesso invece aumentava del 122% (p-value <0.001) nei non aderenti (Figura 6).

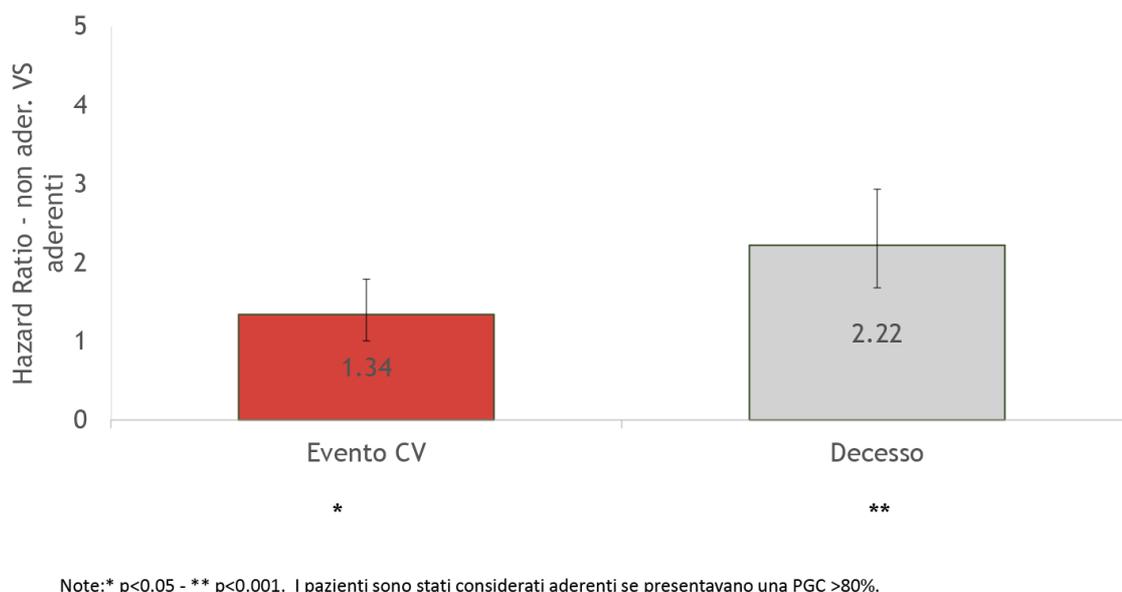


Fig. 6: HR pazienti con IK non aderenti a SRAAi vs pazienti con IK aderenti a SRAAi – coorte IRC

## Discussione

L'IK rappresenta un problema non infrequente, ma soprattutto di rilevante importanza clinica, nella gestione dei pazienti con SC o IRC [29]. I comprovati benefici dell'utilizzo di farmaci SRAAi per il trattamento di tali condizioni possono essere accompagnati dall'insorgenza dell'IK, il cui rischio è maggiore proprio nei pazienti affetti da SC e IRC [7].

In questo studio, due coorti di pazienti rispettivamente con SC o IRC e in trattamento con terapia SRAAi sono state analizzate retrospettivamente per valutare l'impatto dell'IK sugli eventi CV e la mortalità.

In entrambe le coorti, i pazienti con IK hanno mostrato di avere un rischio maggiore sia di incorrere in eventi CV sia di decesso rispetto ai pazienti senza IK. Questo risultato è in linea con studi precedenti [3, 6, 30], in cui l'IK è stata associata ad un rischio aumentato di mortalità e di eventi CV; esso rappresenta una *"call to action"* per lo sviluppo di trattamenti che impediscano la comparsa di una elevata concentrazione di potassio plasmatico, mantengano un quadro di normokaliemia e ottimizzino dosi e benefici dei SRAAi a lungo termine. In particolare, Collins et al [6] hanno osservato che l'aumento dei livelli sierici di potassio era correlato ad un aumento di mortalità per tutte le cause durante un follow-up di 18 mesi in coorti di pazienti con SC, IRC, diabete mellito e combinazione di tutte e tre le condizioni. Epstein e collaboratori [11, 18] hanno osservato che l'IK causata da SRAAi portava frequentemente ad una riduzione della dose dei farmaci, o addirittura alla sospensione della terapia. Allo stesso tempo, i pazienti con dosi ottimali e massimizzate di SRAAi incorrevano in un minor rischio di effetti cardiorenali e avevano una mortalità più bassa rispetto ai pazienti con sotto-dosaggio o con sospensione del trattamento SRAAi.

Nel presente studio, i rischi di eventi CV e mortalità correlati alla non aderenza al trattamento SRAAi nella popolazione con IK sono risultati alquanto superiori in entrambe le coorti SC e IRC rispetto ai pazienti con IK aderenti al trattamento. Un adeguato approccio terapeutico nella prevenzione dell'insorgenza dell'IK permetterebbe dunque ai pazienti affetti da SC e IRC di poter continuare a beneficiare della terapia con SRAAi, evitando il manifestarsi di esiti clinici infausti derivanti dall'interruzione [11]. Dalle analisi effettuate è emerso che in entrambi le coorti i pazienti che erano aderenti al trattamento con SRAAi riducevano sensibilmente le dosi del farmaco inibente il SRA al momento dell'insorgenza della IK e circa un quarto interrompeva del tutto il trattamento. Questo dato è in linea con uno studio real-world inglese [31] in cui è stato osservato che, in pazienti CKD, l'innalzamento dei livelli sierici di potassio è associato all'aumento dell'incidenza di interruzione della terapia con SRAAi. Questo è un'importante testimonianza dell'importanza del controllo dei livelli di potassio nel sangue per una corretta gestione farmacologica dei pazienti IRC.

Le terapie attualmente in uso nella pratica clinica per l'IK cronica sono state introdotte negli anni 50 e 60; tuttavia, spesso, la gestione dell'IK cronica nel lungo termine richiede ugualmente una sospensione o un sotto-dosaggio della terapia con SRAAi. Inoltre, le resine a scambio ionico hanno dimostrato importanti effetti collaterali, come il sovraccarico sodico, l'aumentato rischio di edema polmonare acuto e l'insorgenza di pericolose ischemie intestinali.

Recentemente, due nuovi promettenti agenti terapeutici, il Patiromer ed il sodio zirconio ciclosilicato (ZS-9), sono emersi per il trattamento dell'IK [32]. In particolare, Patiromer è stato approvato dalla FDA nel 2015 e dall'EMA nel 2017, anche se ad oggi non è ancora disponibile in Italia. Il Patiromer è un farmaco non assorbibile che lega il potassio, scambiandolo con il calcio, nel tratto gastrointestinale e ne favorisce l'escrezione per via fecale [19]. I trials clinici condotti hanno dimostrato come il Patiromer sia sicuro ed efficace nel diminuire i livelli sierici di potassio in pazienti con SC o IRC nel breve e medio periodo, permettendo ai pazienti di poter continuare la

terapia con SRAAi [32]. Il sodio zirconio ciclosilicato è una resina che basa la sua azione su dei micropori di dimensioni ben definite, 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 [7].

I risultati del presente studio devono essere interpretati alla luce di alcuni limiti, legati alla natura osservazionale dello studio e alla natura del database utilizzato. Il principale limite di questo studio riguarda l'assenza nei database amministrativi di alcune informazioni cliniche sul paziente. Per esempio, manca l'informazione sulla pressione arteriosa e per questo non è stato possibile includere tale dato nelle nostre analisi. Inoltre, i database amministrativi ci consentono di avere accesso alle prescrizioni dei farmaci, senza però avere un riscontro sulla reale assunzione da parte del paziente. I risultati qui presentati non vogliono essere esaustivi, ma piuttosto incoraggiare ulteriori studi su popolazioni più ampie di pazienti.

## Conclusioni

In questo studio è stato analizzato il rischio, legato all'IK, di incorrere in un evento cardiovascolare o decesso in due coorti distinte di pazienti con SC e con IRC ed in terapia con SRAAi. Nei pazienti con IK affetti da SC o IRC in trattamento con SRAAi è stato osservato un rischio di evento CV superiore rispettivamente del 46% (SC) e del 31% (IRC) e un rischio di decesso superiore rispettivamente del 88% (SC) e 72% (IRC). Inoltre, all'interno della coorte di pazienti affetti da IK, la non aderenza al trattamento ha portato ad un aumentato rischio di eventi CV (65% per SC, 34% per IRC) e di decesso (127% per SC, 122 per IRC).

I risultati del presente studio sottolineano che nei pazienti con SC o IRC occorre limitare gli effetti clinici negativi dovuti ad una elevata concentrazione di potassio circolante, e nello stesso tempo evitare la sospensione o il sottoutilizzo dei farmaci SRAAi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? *JASN* 2017; 28(11):3155-65.
2. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(3):377-84.
3. Kovesdy CP. Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2017; 18(1):41-7.
4. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. New drugs for the treatment of hyperkalemia in patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors — hype or hope? *Discov Med* 2014; 18(100):249-54.
5. Jain N, Kotla S, Little BB, Weideman RA, Brilakis ES, Reilly RF, et al. Predictors of Hyperkalemia and Death in Patients With Cardiac and Renal Disease. *Am J Cardiol* 2012; 109(10):1510-3.
6. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *JASN* 2017; 46(3):213-21.
7. Santoro A, Mandreoli M. L'iperkalemia un fattore limitante nell'utilizzo dei farmaci che bloccano il Sistema Renina Angiotensina Aldosterone (SRAA). *G Ital Nefrol* 2018; 35(3). pii: 2018-vol3. <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2018/05/liperkalemia-un-fattore-limitante-nellutilizzo-dei-farmaci-che-bloccano-il-sistema-renina-angiotensina-aldosterone-sraa/>
8. Di Lullo L, Ronco C, Granata A, Paoletti E, Barbera V, Cozzolino M, et al. Chronic Hyperkalemia in Cardiorenal Patients: Risk Factors, Diagnosis, and New Treatment Options. *Cardiorenal Medicine* 2019; 9(1):8-21.
9. McMahan GM, Mendu ML, Gibbons FK, Christopher KB. Association between hyperkalemia at critical care initiation and mortality. *Intensive Care Medicine* 2012; 38(11):1834-42.
10. Volpe M, Tocci G, Pagannone E. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *Ital Heart J* 2005; 6(S1):16S-23S.
11. 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; 21(S11):S212-220.
12. Sayer G, Bhat G. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Heart Failure. *Cardiology Clinics* 2014; 32(1):21-32.
13. Weir MR, Rolfe M. Potassium Homeostasis and Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(3):531-48.
14. Khanna A, White WB. The Management of Hyperkalemia in Patients with Cardiovascular Disease. *Am J Med* 2009; 122(3):215-21.
15. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42(5):1050-65.
16. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron* 2012; 120(4):c179-84.
17. 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; 104(16):1985-91.
18. Epstein M. Hyperkalemia constitutes a constraint for implementing renin-angiotensin-aldosterone inhibition: the widening gap between mandated treatment guidelines and the real-world clinical arena. *Kidney International Supplements* 2016; 6(1):20-8.
19. De Stefano T, Borrelli S, Garofalo C, Provenzano M, De Nicola L, Minutolo R, et al. Iperkaliemia nel paziente con Malattia Renale Cronica in trattamento conservativo: overview sui nuovi chelanti e sui possibili approcci terapeutici. *G Ital Nefrol* 2018;35(5). pii: 2018-vol5. <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2018/08/iperkaliemia-nel-paziente-con-malattia-renale-cronica-in-trattamento-conservativo-overview-sulle-nuove-resine-a-scambio-cationico-e-sui-possibili-approcci-terapeutici/>
20. Capitanini A, Bozzoli L, Rollo S, Pirolo B, Giannese D, Zullo C, et al. La presenza di cristalli di sodio polisterene sulfonato nella parete colica: fattore patogenetico o semplice marker di somministrazione? *G Ital Nefrol* 2016; 33(2). pii: gin/33.2.8. <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2016/04/la-presenza-di-cristalli-di-sodio-polisterene-sulfonato-nella-parete-colica-fattore-patogenetico-o-semplce-marker-di-somministrazione/>
21. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-Exchange Resins for the Treatment of Hyperkalemia: Are They Safe and Effective? *JASN* 2010; 21(5):733-5.
22. Kovesdy CP, Appel LJ, Grams ME, Gutkunst L, McCullough PA, Palmer BF, et al. Potassium homeostasis in health and disease: A scientific workshop cosponsored by the National Kidney Foundation and the American Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11(12):783-800.
23. Bianchi S, Aucella F, De Nicola L, Genovesi S, Paoletti E, Regolisti G. Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2019; 32:499. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00617-y>
24. Provenzano M, Minutolo R, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, Russo D, et al. Competing-Risk Analysis of Death and End Stage Kidney Disease by Hyperkalaemia Status in

- Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients Receiving Stable Nephrology Care. *JCM* 2018; 7(12):499.
25. Garofalo C, Liberti ME, Saggiocca A, Michini C, Palmisano R, Pirro L, et al. Epidemiologia e prognosi della malattia renale cronica in Italia. *G Ital Nefrol* 2012;29(S58):S3-11. [https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/storico/2012/S58/g\\_ital\\_nefrol\\_S58\\_12\\_CONTE\\_S3-S11.pdf](https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/storico/2012/S58/g_ital_nefrol_S58_12_CONTE_S3-S11.pdf)
  26. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research Employing Electronic Databases. *Medical Care* 2013; 51:S11-21.
  27. Pharmacy Quality Alliance. PQA Adherence Measures. 2018. <https://www.pqaalliance.org/adherence-measures>
  28. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373-83.
  29. Epstein M, Pitt B. Recent advances in pharmacological treatments of hyperkalemia: focus on patiromer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2016; 17(10):1435-48.
  30. Toto RD. Serum Potassium and Cardiovascular Outcomes: The Highs and the Lows. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(2):220-1.
  31. Furuland H, McEwan P, Evans M, Linde C, Ayoubkhani D, Bakhai A, et al. Serum potassium as a predictor of adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: new risk equations using the UK clinical practice research datalink. *BMC Nephrol* 2018; 19(1):211.
  32. Leon SJ, Harasemiw O, Tangri N. New therapies for hyperkalemia: Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2019; 28(3):238-44.