



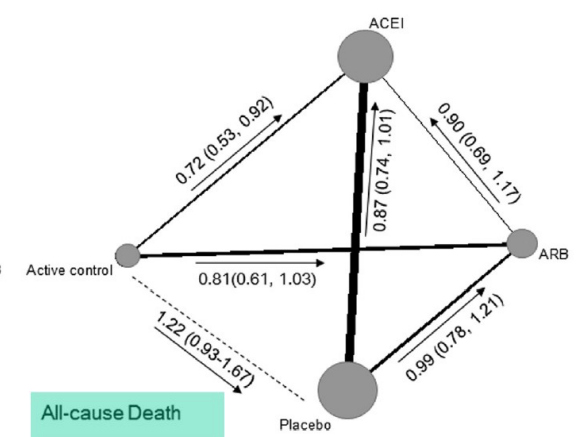
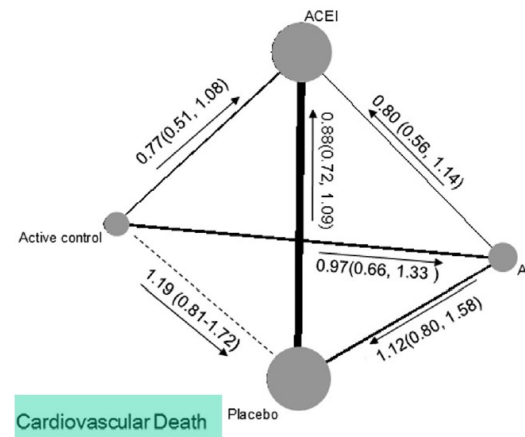
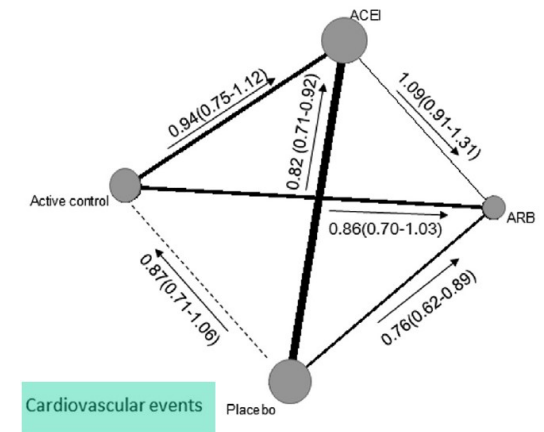
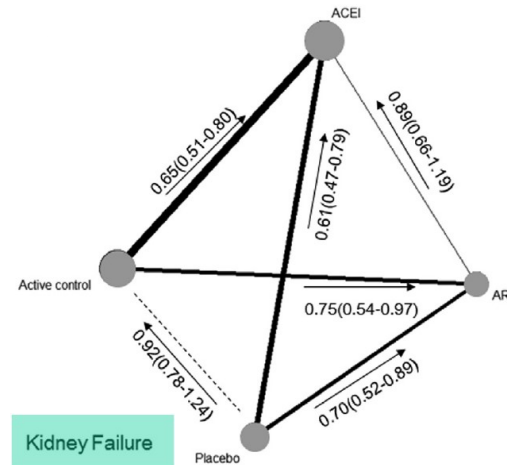
## **L'OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA CON RAAS-I: L'IPERPOTASSIEMIA È DAVVERO UN NEMICO?**

*Dr.ssa Lucia Argentiero*

# IL TRATTAMENTO CON RSSAi: RIDUCE IL RISCHIO DI KF ED EVENTI CV

Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

119 RCT  
64.768 pazienti



# SOSPENSIONE RSSAi con eGFR < 30 ml/min E' ASSOCIATA AD OUTCOME DIVERSI

Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate

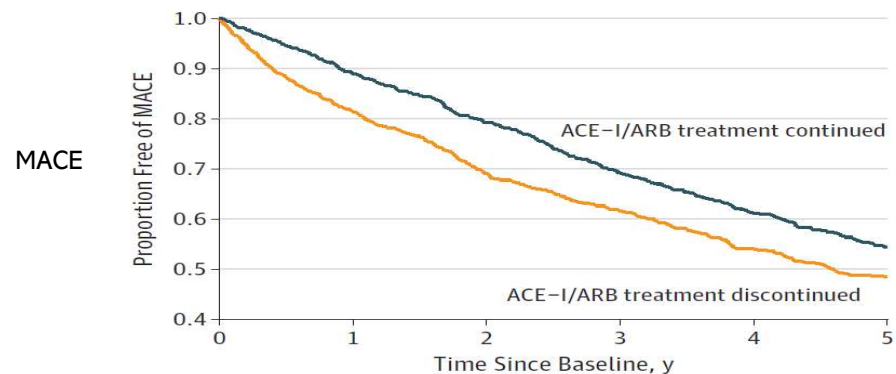
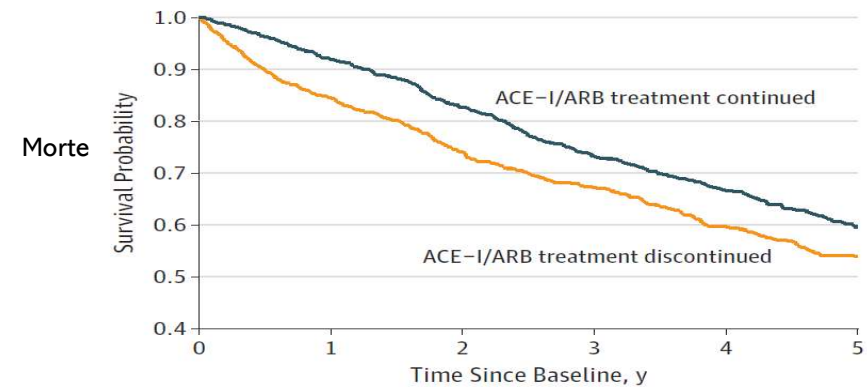
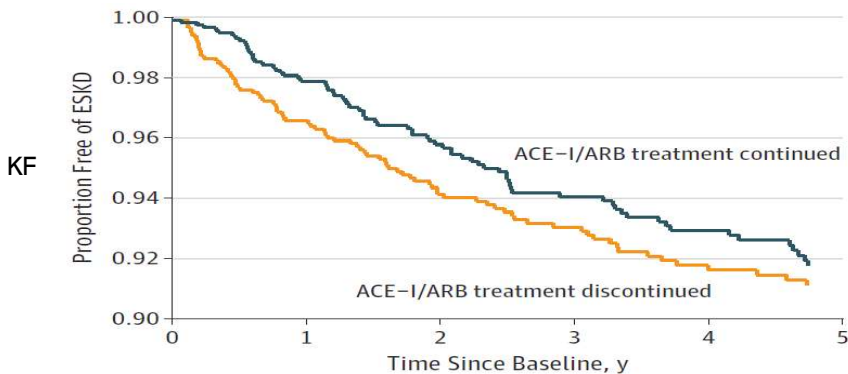
Studio osservazionale retrospettivo

162 564 pz Pennsylvania (2004-2018)

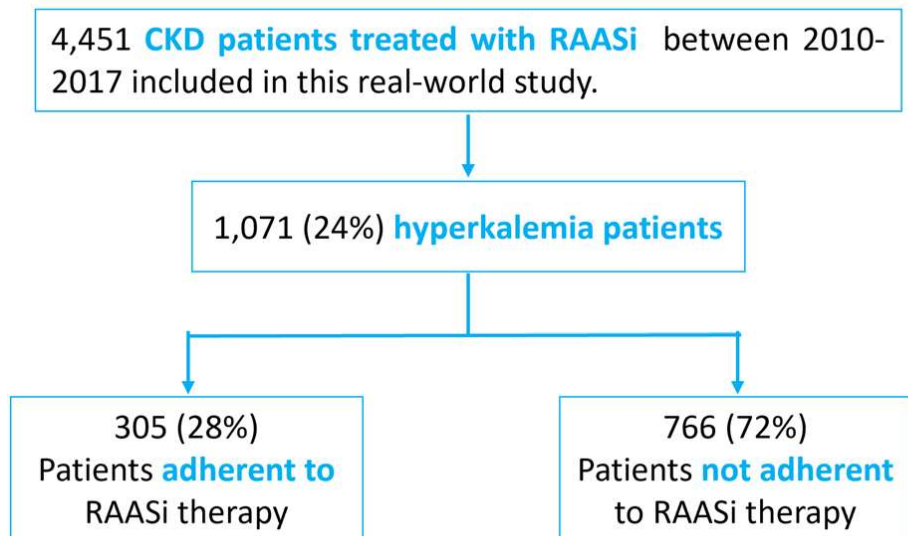
3.909 pazienti sotto RAASi con eGFR <30

1.235 sospendono RAASi

2.674 proseguono RAASi



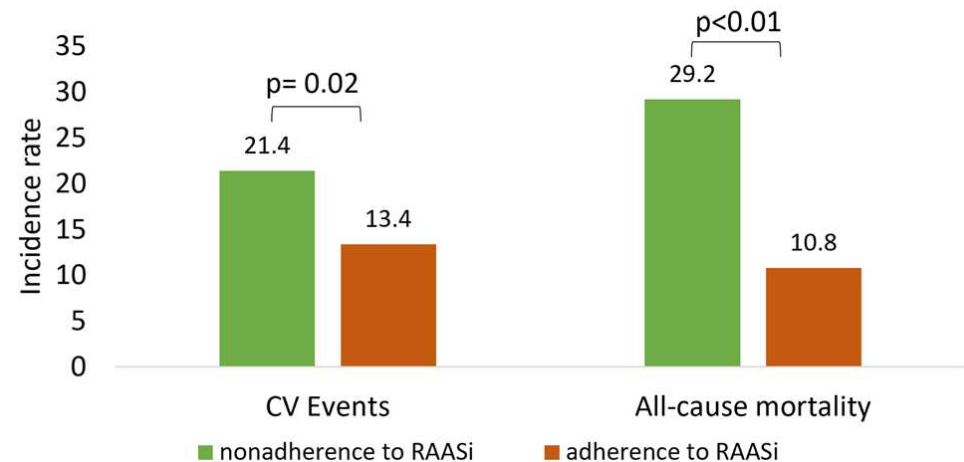
# SOSPENSIONE RSSAi ASSOCIATA AD OUTCOME DIVERSI



Patients were considered as adherent to therapy if they had a proportion of days covered >80%.

*After hyperkalemia onset, the non-adherence to RAASi medication can result in an increased risk of cardiovascular events and death.*

	HYPERKALEMIA PATIENTS			
	Cardiovascular events		Death	
	HR [95% CI]	P value	HR [95% CI]	P value
Adherence	1	-	1	-
Nonadherence	1.45 [1.02-2.08]	0.041	2.26 [1.62-3.15]	<0.001





# OUTCOME POST AKI IN PAZIENTI CON E SENZA RSSAi

## Prospective Cohort Study of Renin-Angiotensin System Blocker Usage after Hospitalized Acute Kidney Injury

1.538 pazienti visti a 3 mesi da dimissione

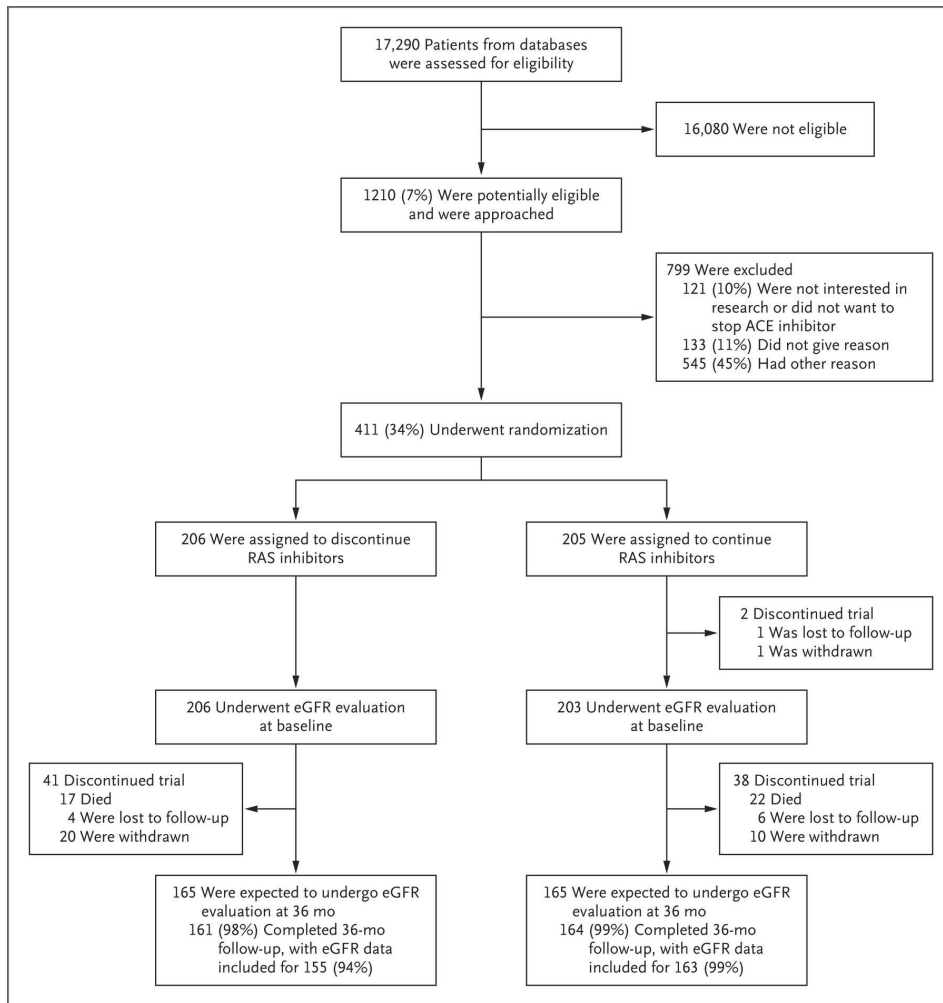
769 AKI vs 769 no AKI (matching)

ACE-I/ARB Use	AKI during Index Hospitalization				No AKI during Index Hospitalization			
	No. of Cases	Incidence (per 100 person-yr) (95% CI)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) <sup>a</sup>	No. of Cases	Incidence (per 100 person-yr) (95% CI)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) <sup>a</sup>
<b>AKI after study entry</b>								
No	156	12.72 (10.84 to 14.84)	1.02 (0.82 to 1.27)	0.88 (0.69 to 1.13)	81	4.71 (3.77 to 5.83)	1.73 (1.31 to 2.30)	1.20 (0.87 to 1.65)
Yes	164	12.86 (11.00 to 14.94)			118	8.32 (6.92 to 9.93)		
<b>Death</b>								
No	113	6.91 (5.72 to 8.28)	0.78 (0.60 to 1.03)	0.62 (0.46 to 0.84)	60	3.12 (2.40 to 3.99)	0.97 (0.67 to 1.41)	0.58 (0.38 to 0.89)
Yes	95	5.47 (4.45 to 6.66)			52	3.00 (2.26 to 3.90)		
<b>Kidney disease progression</b>								
No	49	2.60 (1.95 to 3.41)	0.95 (0.64 to 1.41)	0.65 (0.41 to 1.03)	20	1.05 (0.66 to 1.60)	1.18 (0.64 to 2.19)	0.36 (0.16 to 0.80)
Yes	49	3.00 (2.25 to 3.94)			21	1.24 (0.79 to 1.86)		
<b>Heart failure</b>								
No	66	5.28 (4.11 to 6.67)	1.07 (0.76 to 1.49)	0.74 (0.51 to 1.08)	31	1.66 (1.15 to 2.33)	1.76 (1.12 to 2.76)	1.16 (0.70 to 1.95)
Yes	72	5.51 (4.34 to 6.9)			48	2.95 (2.20 to 3.87)		

**Conclusions** The risk-benefit ratio of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker therapy after hospital discharge appears to be similar regardless of whether AKI occurred during the hospitalization.

# Trial STOP ACEi (1)

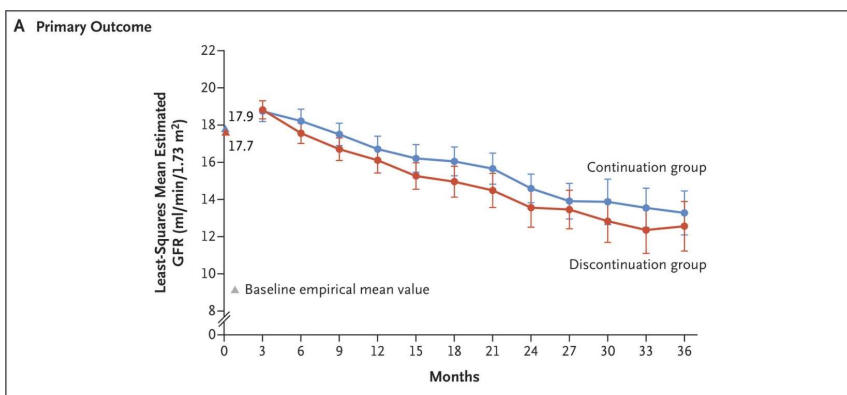
Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial



Età  
eGFR basale  
Diabete  
PA  
Proteinuria

# Trial STOP ACEi (2)

**Outcome primario: eGFR a 3 anni**  
**Outcome secondari: eventi renali, eventi CV, ospedalizzazioni, BP**

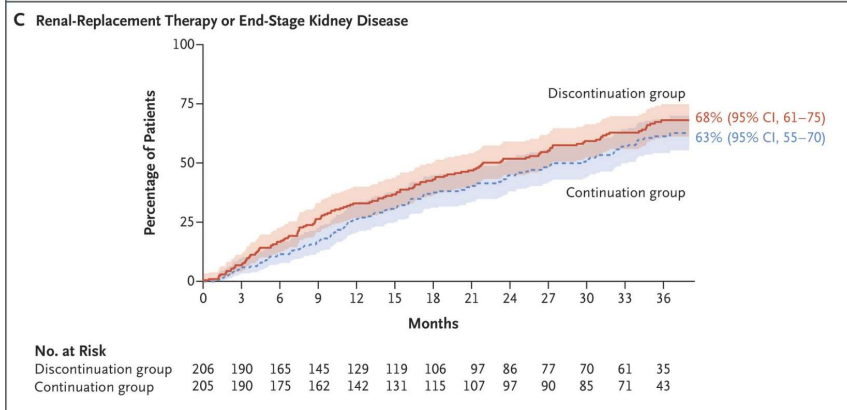


**B Subgroup Analysis of the Primary Outcome at Yr 3**

Subgroup	Discontinuation Group no. of patients	Continuation Group no. of patients	Mean Difference in Estimated GFR at 3 Yr (95% CI)
Diabetes			
Type 1	9	11	2.89 (-1.22 to 6.99)
Type 2	66	67	-0.24 (-3.33 to 2.84)
None	131	127	-1.36 (-3.57 to 0.84)
Mean arterial pressure			
<100 mm Hg	132	129	-0.61 (-2.65 to 1.43)
≥100 mm Hg	74	76	-0.82 (-4.30 to 2.65)
Age			
<65 yr	116	110	-0.32 (-2.92 to 2.28)
≥65 yr	90	95	-0.32 (-2.72 to 2.09)
Protein:creatinine ratio			
<885	97	98	-1.12 (-3.41 to 1.16)
≥885	109	107	0.14 (-2.37 to 2.65)
Estimated GFR			
<15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	58	60	-0.51 (-3.92 to 2.91)
≥15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	148	145	-0.62 (-2.52 to 1.27)

Continuation Better      Discontinuation Better

1° anno follow up: braccio sperimentale: aumento PA e proteinuria.  
 2° fase follow up: nessuna differenza significativa



**Limitazioni:**  
 gruppi razziali, natura in aperto,  
 pochi pz con proteinuria elevata

# RAASi sono raccomandati da numerose organizzazioni per la prevenzione dell'insufficienza cardiaca e del declino della funzionalità renale

Heart Failure Ass. of the ESC  
American Heart Ass.  
HFSA

American Diabetes Ass.  
ESC  
EASD

KDIGO  
KDOQI  
NICE

## Class IA recommendation

- ACEi is recommended, in addition to a BB, for symptomatic patients with HF<sup>1-3\*</sup>
- ACEi/ARB is recommended for treatment of hypertension<sup>4,5†</sup> and ACEi/MRA for HF in patients with DM<sup>4</sup>
- ARB is recommended when ACEi is not tolerated<sup>1,2</sup>
- MRA is recommended for patients with HF\*, who remain symptomatic despite treatment with an ACEi, and a BB<sup>2</sup>

Highest tolerated targeted doses recommended<sup>1,2</sup>

## Slow the progression of kidney disease<sup>4</sup>

- Reduce proteinuria<sup>6,7</sup>
- Valuable in CKD and indicated in proteinuria<sup>6-8</sup>
- More effective at reducing kidney function decline than other BP-lowering drugs<sup>6</sup>

Titrated to the highest approved dose that is tolerated<sup>9</sup>

\* With reduced ejection fraction; † Class A level of evidence.

1. Yancy CW *et al.* *Circulation*. 2017;136:e137-61; 2. Ponikowski P *et al.* *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975; 3. Lindenfeld J *et al.* *J Card Fail*. 2010;16:475-539; 4. Cosentino F, *et al.* *Eur Heart J*. 2020;41:255-323; 5. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2020;43:S111-34; 6. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150; 7. National Kidney Foundation. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease*. 2004. Available at: [kidneyfoundation.org/cache/flynet/professionals/KDOQI/guidelines\\_bp/index.htm](http://kidneyfoundation.org/cache/flynet/professionals/KDOQI/guidelines_bp/index.htm) (accessed July 2020); 8. National Institute for Health and Care Excellence. *Chronic kidney disease in adults: assessment and management*. 2014 (updated 2015). Available at: [nice.org.uk/CG182](http://nice.org.uk/CG182) (accessed July 2020); 9. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2020;98:S1-S115.





# EXECUTIVE SUMMARY



- I RAASi rappresentano la pietra angolare della terapia nell'insufficienza cardiaca e nella malattia renale cronica
- La terapia con RAASi è associata al rischio di iperkaliemia



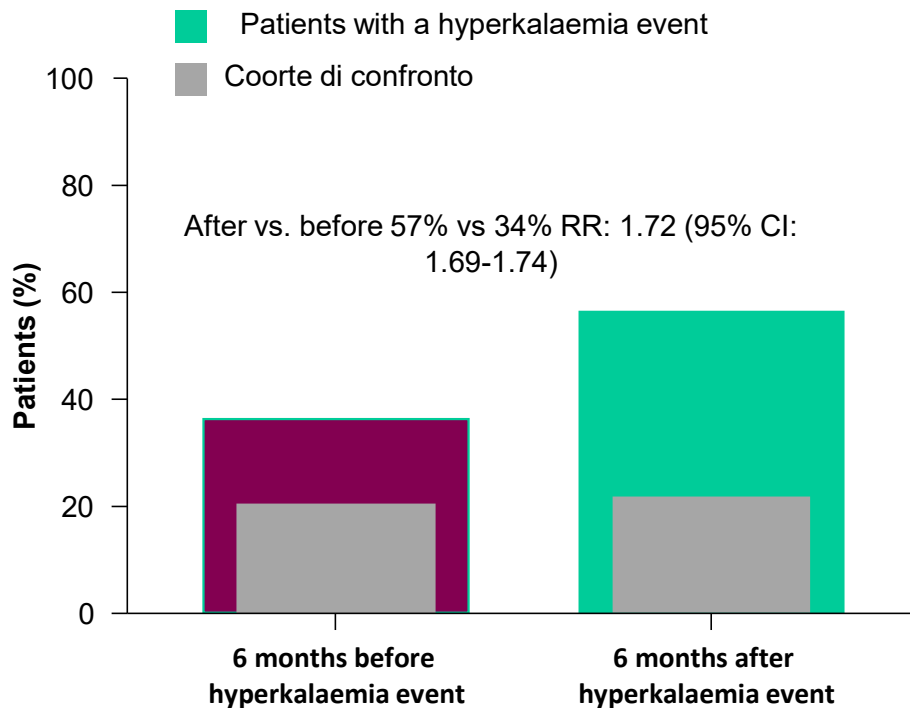
- L'iperkaliemia è una condizione grave e cronica associata ad un aumento della mortalità
- La terapia con RAASi viene spesso ridotta o interrotta a causa dell'iperkaliemia
- La terapia RAASi ottimale alla dose massima raccomandata dalle linee guida migliora i risultati per i pazienti e riduce i costi sanitari
- Fino ad ora le opzioni consolidate per la gestione dell'iperkaliemia cronica sono state inadeguate



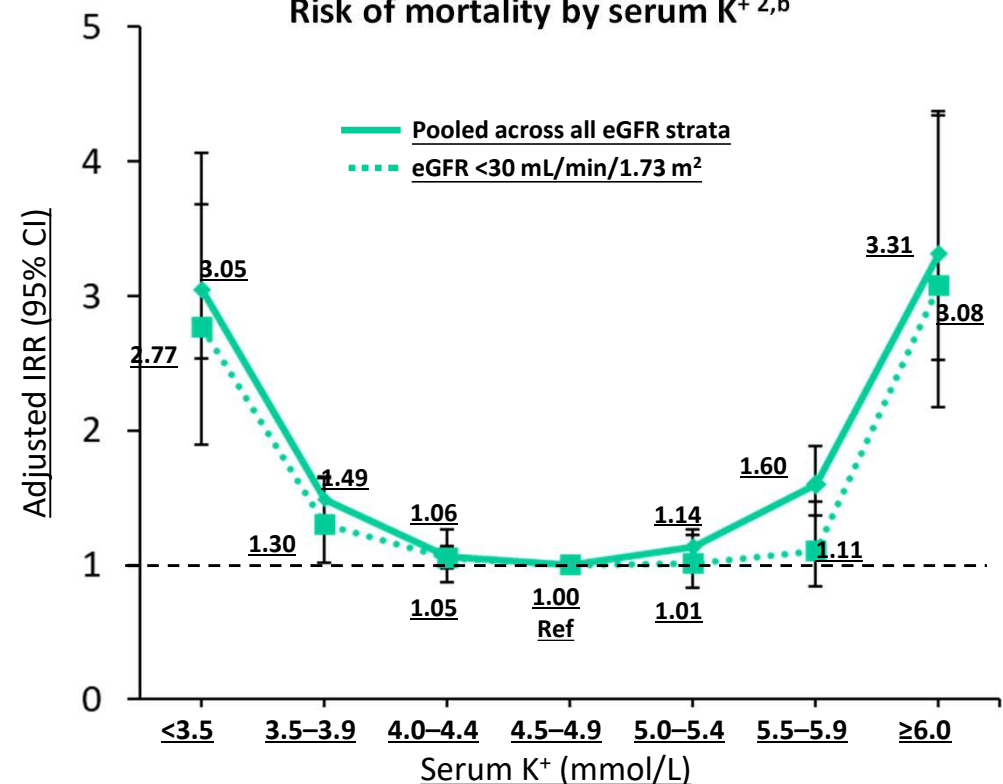
*Slides relevant to cardiologists and/or nephrologists are marked by a 'heart' and/or 'kidney' icon found at the bottom-right of each slide*

# Hyperkalaemia is associated with an increased risk of hospitalization and mortality

## Risk of acute hospitalization<sup>1,a</sup>



## Risk of mortality by serum K<sup>+</sup> <sup>2,b</sup>



<sup>a</sup>157,766 patients with a first time diagnosis of CKD from the Danish National Patient Registry during 2000–2012. Hyperkalaemia defined as K<sup>+</sup> >5 mmol/L;  
<sup>b</sup>55,266 US patients with CKD (eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) between 2009 and 2013.

CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IRR = incident rate ratio; Ref = reference; RR = risk ratio; US = United States.

1. Thomsen RW et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1610-1620; 2. Luo J et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:90–100.

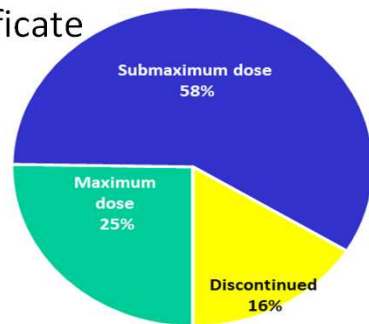
# IMPATTO DA IPERKALIEMIA MEDIATI DA RIDUZIONE DOSAGGIO RAASi

## Evaluation of the Treatment Gap Between Clinical Guidelines and the Utilization of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors

205,108 pz >5 aa con almeno 2 letture di K sierico  
Cartelle cliniche non identificate

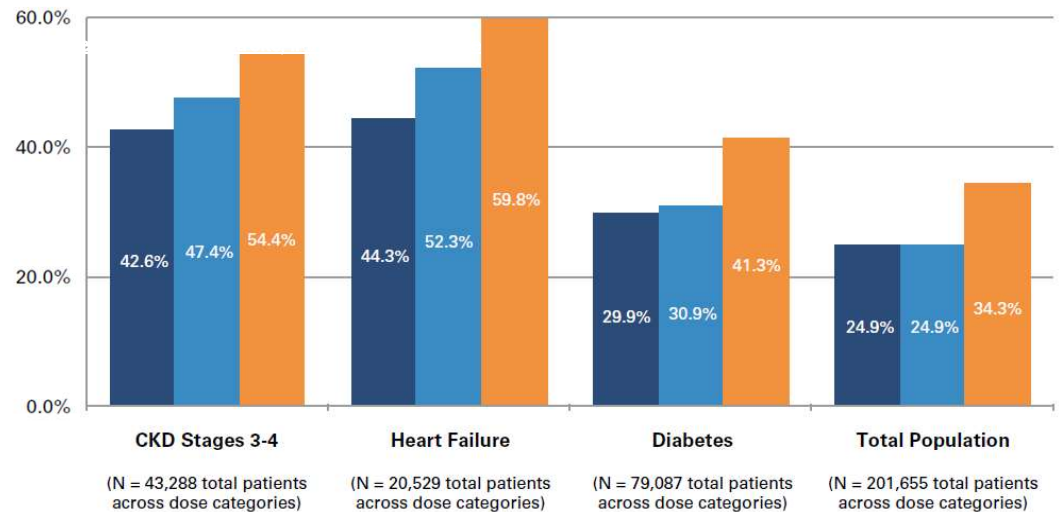
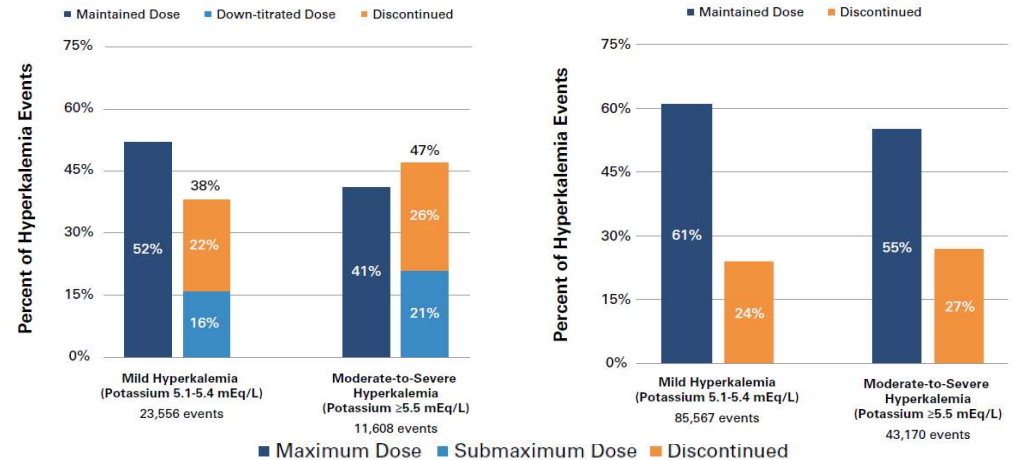
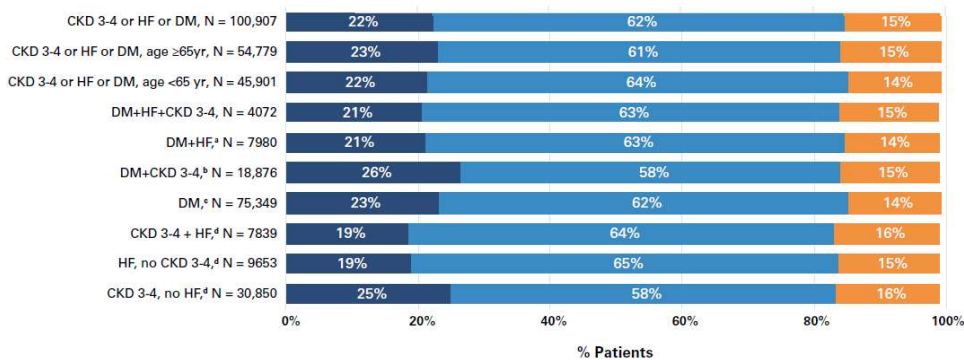
1,7 milioni di registrazioni

- MRC
- HF
- DM
- livello di dose RSSAi



Percent of Patients

■ Maximum Dose ■ Submaximum Dose ■ Discontinued



# Quando e come trattare l'iperkaliemia?

NON APPENA I LIVELLI DI K<sup>+</sup> SONO CONFERMATI >5,0 MMOL/L



ESC

European Society of Cardiology

European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy (2018) 4, 180–188

CURRENT OPINION

Heart failure/cardiomyopathy

## 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

Giuseppe M.C. Rosano<sup>1,2,\*</sup>, Juan Tamargo<sup>3</sup>, Keld P. Kjeldsen<sup>4,5,6</sup>, Mitja Lainscak<sup>7</sup>, Stefan Agewall<sup>8,9</sup>, Stefan D. Anker<sup>10,11</sup>, Claudio Ceconi<sup>12</sup>, Andrew J.S. Coats<sup>1</sup>, Heinz Drexel<sup>13,14,15</sup>, Gerasimos Filippatos<sup>16</sup>, Juan Carlos Kaski<sup>1</sup>, Lars Lund<sup>17</sup>, Alexander Niessner<sup>18</sup>, Piotr Ponikowski<sup>19</sup>, Gianluigi Savarese<sup>17</sup>, Thomas A. Schmidt<sup>20,21</sup>, Petar Seferovic<sup>22</sup>, Sven Wassmann<sup>23,24</sup>, Thomas Walther<sup>25,26</sup>, and Basil S. Lewis<sup>27,28</sup>

Rosano GMC, et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2018;4:180–188

McDonagh TA. Eur Heart J. 2021 Aug 27;ehab368

Bianchi S, J Nephrol. 2019 Aug;32(4):499-516.



ESC

European Society of Cardiology

European Heart Journal (2021) 00, 1–128

doi:10.1093/eurheart/ehab368

ESC GUIDELINES

## 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Authors/Task Force Members: Theresa A. McDonagh\* (Chairperson) (United Kingdom), Marco Metra\* (Chairperson) (Italy), Marianna Adamo (Task Force Coordinator) (Italy), Roy S. Gardner (Task Force Coordinator) (United Kingdom), Andreas Baumgartner (United Kingdom), Michael Böhm (Germany), Haran Burri (Switzerland), Javed Butler (United States of America), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Ovidiu Chioncel (Romania), John G.F. Cleland (United Kingdom), Andrew J.S. Coats (United Kingdom), Maria G. Crespo-Leiro (Spain), Dimitrios Farmakis (Greece), Martine Gilard (France), Stephane Heymans

Journal of Nephrology (2019) 32:499–516  
<https://doi.org/10.1007/s40620-019-00617-y>

POSITION PAPERS AND GUIDELINES



Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology

Stefano Bianchi<sup>1</sup> · Filippo Aucella<sup>2</sup> · Luca De Nicola<sup>3</sup> · Simonetta Genovesi<sup>4</sup> · Ernesto Paoletti<sup>5</sup> · Giuseppe Regolisti<sup>6</sup>



## 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

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

Pazienti	Raccomandazioni
Iperkaliemia cronica o ricorrente in terapia con inibitori di RAAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniziare un agente di riduzione del K<sup>+</sup> approvato non appena i livelli di K<sup>+</sup> sono confermati &gt;5,0 mmol/L</li> <li>• Monitorare attentamente i livelli di K<sup>+</sup></li> <li>• Proseguire il trattamento fino a quando non viene identificata un'eziologia alternativa trattabile</li> </ul>
Iperkaliemia cronica o ricorrente NON in terapia con la dose massima tollerata di inibitori di RAAS come raccomandato dalle linee guida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ottimizzare l'inibitore di RAAS e iniziare un agente di riduzione del K<sup>+</sup> approvato non appena i livelli di K<sup>+</sup> sono confermati &gt;5,0 mmol/L</li> <li>• Monitorare attentamente i livelli di K<sup>+</sup></li> <li>• Proseguire il trattamento fino a quando non viene identificata un'eziologia alternativa trattabile</li> </ul>
K <sup>+</sup> 4,5-5,0 mmol/L NON in terapia con la dose massima tollerata di inibitori di RAAS come raccomandato dalle linee guida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniziare/titolare l'inibitore di RAAS e monitorare attentamente i livelli di K<sup>+</sup></li> <li>• Se livelli di K<sup>+</sup> &gt;5,0 mmol/L, iniziare un agente di riduzione del K<sup>+</sup> approvato</li> </ul>
K <sup>+</sup> >5,0-≤6,5 mmol/L NON in terapia con la dose massima tollerata di inibitori di RAAS come raccomandato dalle linee guida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniziare un agente di riduzione del K<sup>+</sup> approvato</li> <li>• Se livelli di K<sup>+</sup> &lt;5,0 mmol/L, titolare l'inibitore di RAAS</li> <li>• Monitorare attentamente i livelli di K<sup>+</sup></li> <li>• Proseguire il trattamento fino a quando non viene identificata un'eziologia alternativa trattabile</li> </ul>
K <sup>+</sup> >5,0-≤6,5 mmol/L in terapia con la dose massima tollerata di inibitori di RAAS come raccomandato dalle linee guida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniziare un agente di riduzione del K<sup>+</sup></li> <li>• Monitorare attentamente i livelli di K<sup>+</sup></li> <li>• Proseguire il trattamento fino</li> </ul>
K <sup>+</sup> >6,5 mmol/L in terapia con la dose massima tollerata o inferiore alla dose massima tollerata di inibitori di RAAS come raccomandato dalle linee guida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere/ridurre l'inibitore di RAAS</li> <li>• Iniziare un agente di riduzione del K<sup>+</sup> approvato con livelli di K<sup>+</sup> &gt;5,0 mmol/L</li> <li>• Monitorare attentamente i livelli di K<sup>+</sup></li> </ul>

**Linee Guida ESC HF - 2021**  
**Documento di consenso ESC - 2018**



## 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

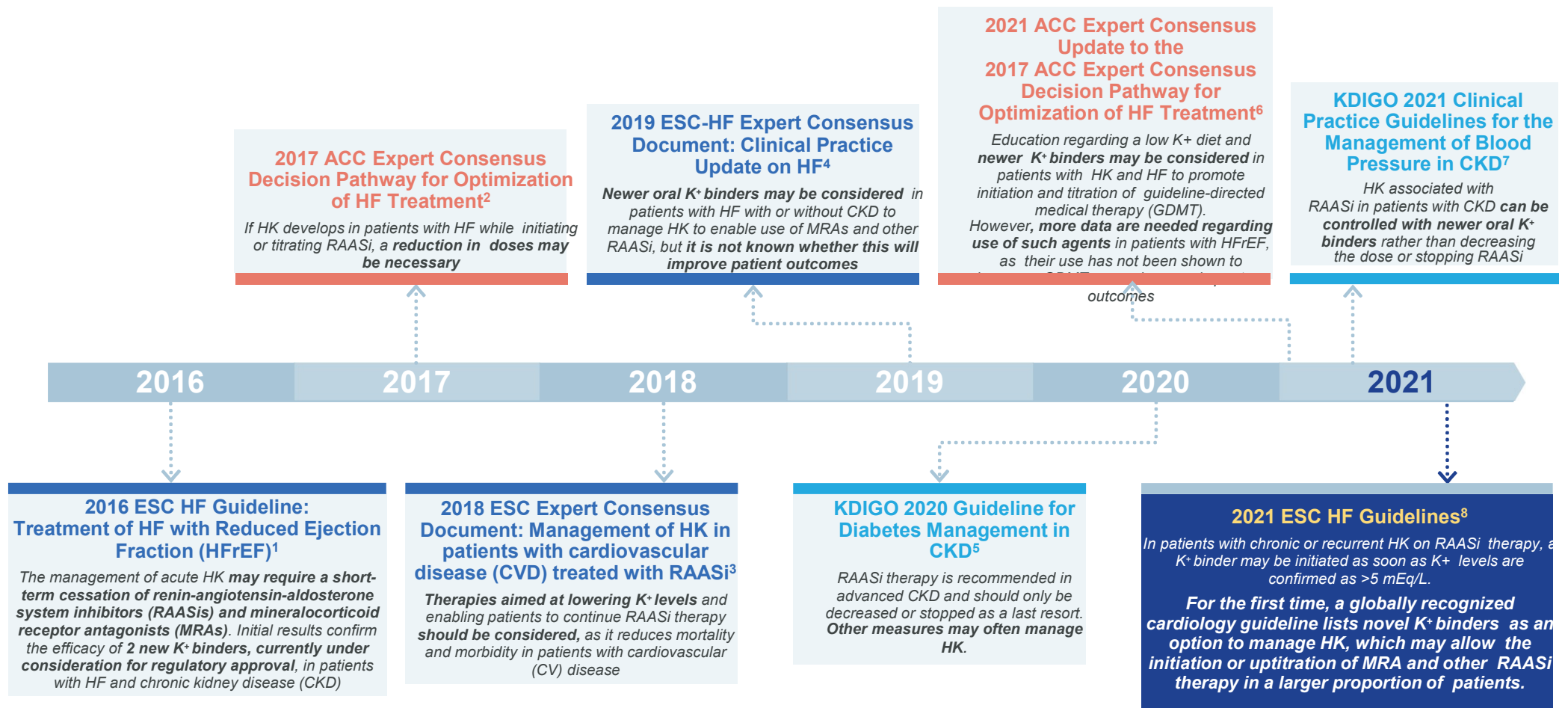
Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology

Pazienti	Raccomandazioni
Iperkaliemia cronica o ricorrente in terapia con inibitori di RAAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniziare un agente di riduzione del K<sup>+</sup> approvato non appena i livelli di K<sup>+</sup> sono confermati &gt;5,0 mmol/L</li> <li>• Monitorare attentamente i livelli di K<sup>+</sup></li> <li>• Proseguire il trattamento fino a quando non viene identificata un'eziologia alternativa trattabile</li> </ul>
Iperkaliemia cronica o ricorrente NON in terapia con la dose massima tollerata di inibitori di RAAS come raccomandato dalle linee guida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ottimizzare l'inibitore di RAAS e iniziare un agente di riduzione del K<sup>+</sup> approvato non appena i livelli di K<sup>+</sup> sono confermati &gt;5,0 mmol/L</li> <li>• Monitorare attentamente i livelli di K<sup>+</sup></li> <li>• Proseguire il trattamento fino a quando non viene identificata un'eziologia alternativa trattabile</li> </ul>
K <sup>+</sup> 4,5-5,0 mmol/L NON in terapia con la dose massima tollerata di inibitori di RAAS come raccomandato dalle linee guida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniziare/titolare l'inibitore di RAAS e monitorare attentamente i livelli di K<sup>+</sup></li> <li>• Se i livelli di K<sup>+</sup> &gt;5,0 mmol/L, iniziare un agente di riduzione del K<sup>+</sup> approvato</li> </ul>
K <sup>+</sup> >5,0-≤6,5 mmol/L NON in terapia con la dose massima tollerata di inibitori di RAAS come raccomandato dalle linee guida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniziare un agente di riduzione del K<sup>+</sup> approvato</li> <li>• Se i livelli di K<sup>+</sup> &gt;5,0 mmol/L, titolare l'inibitore di RAAS</li> <li>• Monitorare attentamente i livelli di K<sup>+</sup></li> <li>• Proseguire il trattamento fino a quando non viene identificata un'eziologia alternativa trattabile</li> </ul>
K <sup>+</sup> >5,0-≤6,5 mmol/L in terapia con la dose massima tollerata di inibitori di RAAS come raccomandato dalle linee guida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniziare un agente di riduzione del K<sup>+</sup></li> <li>• Monitorare attentamente i livelli di K<sup>+</sup></li> <li>• Proseguire il trattamento fino</li> </ul>
K <sup>+</sup> >6,5 mmol/L in terapia con la dose massima tollerata o inferiore alla dose massima tollerata di inibitori di RAAS come raccomandato dalle linee guida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere/ridurre l'inibitore di RAAS</li> <li>• Iniziare un agente di riduzione del K<sup>+</sup> approvato con livelli di K<sup>+</sup> &gt;5,0 mmol/L</li> <li>• Monitorare attentamente i livelli di K<sup>+</sup></li> </ul>

**NON APPENA I LIVELLI DI K<sup>+</sup> SONO CONFERMATI >5,0 MMOL/L**

**Linee Guida ESC HF - 2021  
Documento di consenso ESC - 2018**

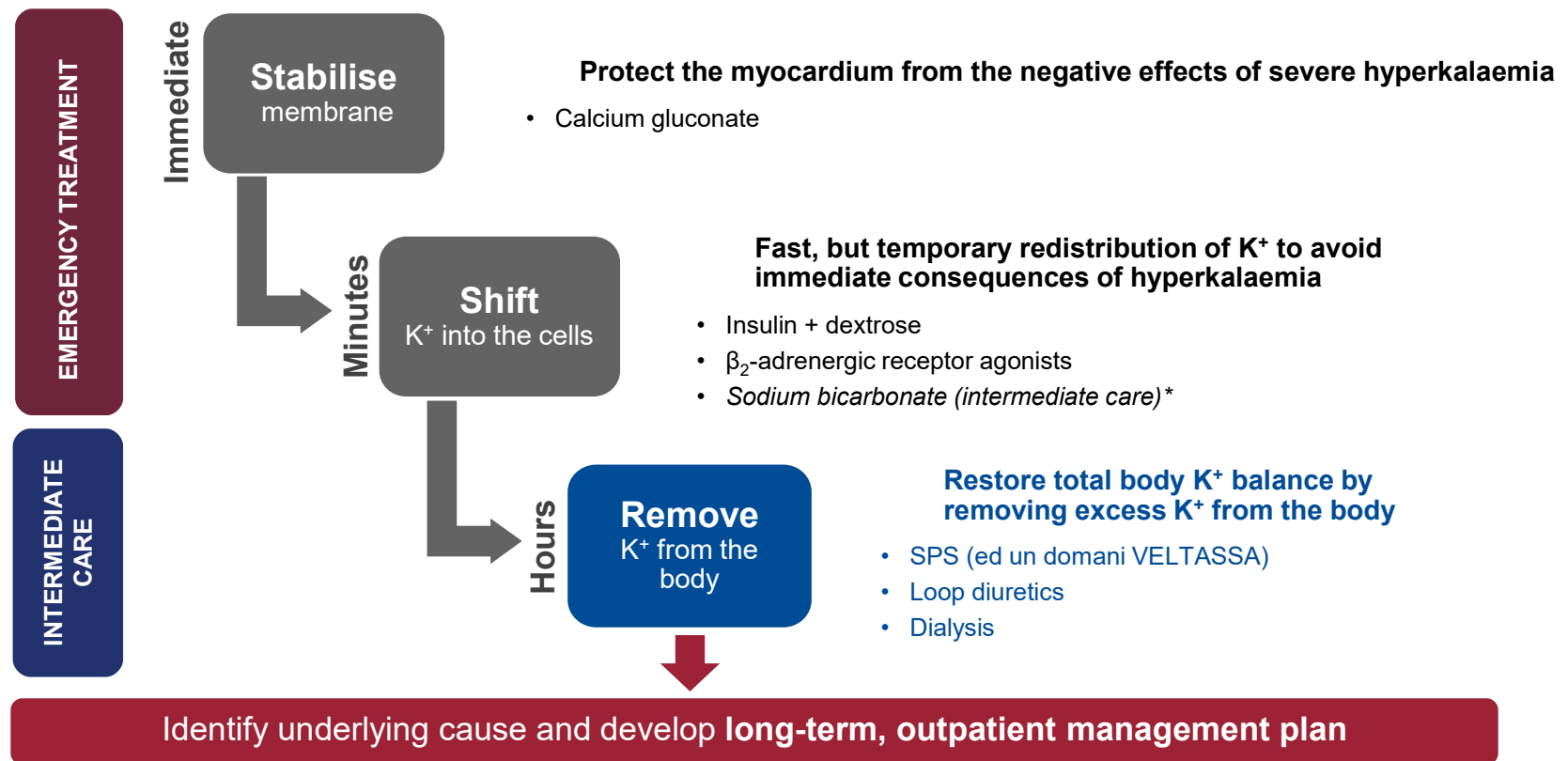
# Evolution of K<sup>+</sup> Binder Recommendations in Guidelines



1. Ponikowski P, et al. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-220. 2. Yancy CW, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(2):201-230. 3. Rosano GMC, et al. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(3):180-188. 4. Seferovic PM, et al. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-1186. 5. KDIGO Diabetes Work Group. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-S115. 6. Writing Committee, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772-810. 7. KDIGO Blood Pressure Work Group. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1-S87. 8. McDonagh TA, et al. Article and Supplementary Material. *Eur Heart J*. 2021;00:1-128.

# TREATMENT OPTIONS FOR HYPERKALAEMIA

## NO EFFECTIVE LONG-TERM OPTION



\*May be used for intermediate care to shift K<sup>+</sup> into cells when metabolic acidosis is the cause of hyperkalaemia.

K<sup>+</sup>, potassium; SPS, sodium polystyrene sulfonate.

1. Dunn JD, et al. *Am J Manag Care*. 2015;21:S307–15.

# Trattamento a lungo termine dell'iperK

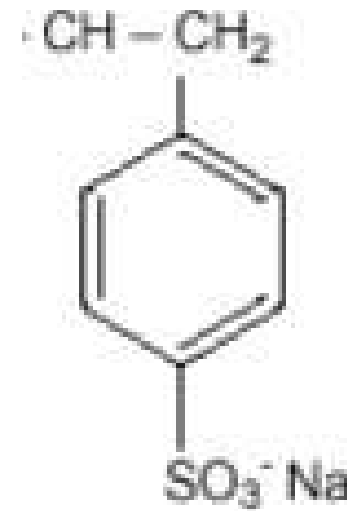
## Resine: sodio polistiren solfato



- E' una resina a scambio ionico in polimeri non solubili e non assorbibili.
- Lega il potassio scambiandolo con il sodio a livello intestinale prevenendone l'assorbimento.
- abbassa i livelli sierici di potassio **umentando l'escrezione fecale.**
- Effetti gastrointestinali gravi, anche necrosi intestinale.

# Resine: sodio polistiren solfato

Risk of Hospitalization for Serious Adverse Gastrointestinal Events Associated With Sodium Polystyrene Sulfonate Use in Patients of Advanced Age



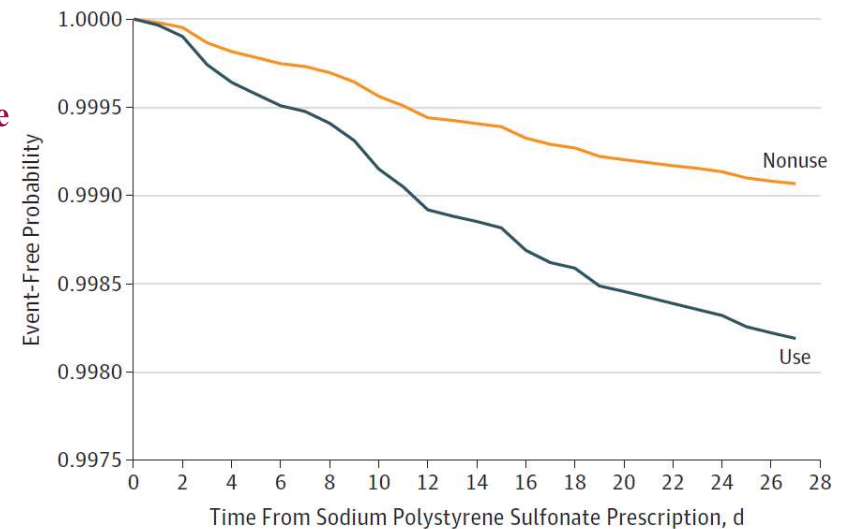
20.020 pazienti >66 anni con prescrizione SPS

20.020 pazienti senza prescrizione (matching)

Variable	No. of Events (% Total)	Time to Event, Median (IQR), d	Incidence Rate (95% CI) per 1000 Person-Years	HR (95% CI)
<b>Total Cohort (27 704 With Use and 1 826 162 With Nonuse)</b>				
Use	63 (0.2)	12 (6.2)	28.33 (21.33-35.32)	5.61 (4.34-7.26)
Nonuse	756 (0.04)	16 (9.2)	5.05 (4.69-5.41)	
<b>Matched Cohort (20 020 With Use and 20 020 With Nonuse)<sup>a</sup></b>				
Use	37 (0.2)	12 (8.2)	22.97 (15.57-30.37)	1.94 (1.10-3.41)
Nonuse	18 (0.1)	14 (3.2)	11.01 (5.92-16.09)	

Ospedalizzazione per ischemia intestinale, ulcera/perforazione GI, resezione

Non è selettivo: lega anche calcio e magnesio





COSA C'E' DI NUOVO?

CI POSSONO AIUTARE  
I NUOVI «K BINDERS»???



## 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Stressano alcuni importanti messaggi chiave per facilitare il cambio di mindset nella gestione clinica dell'HK:

- **DIETA povera di K+ NON E' UNA OPZIONE**

- I diuretici dell'ansa sono menzionati solo nel contesto della gestione dell'HK potenzialmente letale, per aiutare a facilitare la perdita di K+

- **SZC e Patiromer sono "molto meglio tollerati"** rispetto a SPS e CPS

- SPS non deve essere utilizzato a medio o lungo termine in quanto può causare gravi effetti collaterali gastrointestinali, inclusa la necrosi intestinale

# GAZZETTA UFFICIALE 9.9.2021

La prescrivibilità di questi medicinali è consentita ai soli medici appartenenti a centri ospedalieri o specialisti nefrologo, cardiologo, internista

**Indicazione terapeutica:** trattamento dell'iperkaliemia negli adulti.

La rimborsabilità è limitata al trattamento dei pazienti adulti con Iperkaliemia persistente (livello di potassiemia >5.5mmol/L) in pazienti con risposta insufficiente o controindicazione alle resine (calcio polistirene sulfonato/sodio polistirene sulfonato).

## CRITERI DI ELEGGIBILITÀ AL TRATTAMENTO (devono essere soddisfatti entrambi i punti 1 e 2)

**1) Diagnosi:** Iperkaliemia persistente (livello di potassiemia >5.5mmol/L) in pazienti con risposta insufficiente o controindicazione alle resine (calcio polistirene sulfonato/sodio polistirene sulfonato).

**2) Almeno una delle seguenti condizioni** (possibilità di scelta multipla):

- Insufficienza renale: stadio 3b-CKD in pazienti **con** concomitante terapia con RAASi
- Insufficienza renale: stadio 4 o 5-CKD **non in dialisi**, in pazienti **con o senza** concomitante terapia con RAASi
- Insufficienza renale: stadio 5-CKD **in dialisi** (solo per sodio zirconio ciclosilicato)
- Scompenso cardiaco (frazione di eiezione  $\leq 40\%$ ) in pazienti **con** concomitante terapia con RAASi in dose giudicata subottimale.

# Sodio Zirconio Ciclosilicato : *LOKELMA*

## *MRC e Dialisi*

Ciclosilicato di sodio e zirconio (ZS- 9) sviluppato da *Astrazeneca*

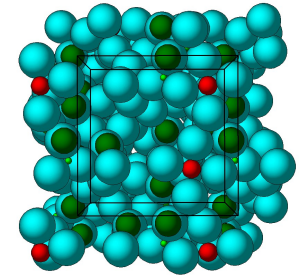
ZS- 9 contenuto in Lokelma:

- Rappresenta una nuova **opportunità di protezione** dai rischi correlati all'iperpotassiemia nei pazienti **in trattamento emodialitico e con MRC in trattamento conservativo, in terapia con gli inibitori RAAS.**
- Agisce entro 1 ora dall'assunzione.

 **LOKELMA<sup>®</sup>**  
(sodium zirconium cyclosilicate)  
10 g for oral suspension

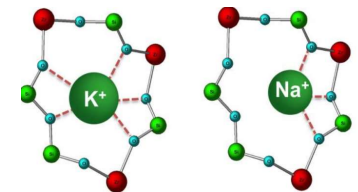
# Sodio Zirconio Ciclosilicato: *LOKELMA*

Ciclosilicato di sodio e zirconio (ZS- 9) sviluppato da *Astrazeneca*



ZS- 9 contenuto in Lokelma:

- Non è una resina ma è un **crystallo inorganico insolubile e non assorbibile**: a questo è dovuta l'elevata selettività per il K<sup>+</sup> e l'elevato profilo di **sicurezza**. Reticolo cristallino tridimensionale composto da zirconio, silice e Ossigeno che forma una struttura microporosa che cattura ioni K<sup>+</sup> in cambio di cationi. Tenuto conto del diametro dei pori (3-Å), ioni di dimensioni più piccole o più grandi (es. magnesio, calcio e sodio) non possono essere assorbiti.
- **si lega al potassio, imitando le azioni dei canali fisiologici del potassio, in cambio di cationi idrogeno e sodio**, in TUTTO il tratto gastrointestinale
- abbassa i livelli sierici di potassio **umentando l'escrezione fecale**.





# Sodio Zirconio Ciclosilicato : *LOKELMA* *MRC e Dialisi*

- Si presenta come una polvere inodore e insapore
- Per sospensione orale da sciogliere in acqua

## Per i pazienti con MRC in trattamento conservativo

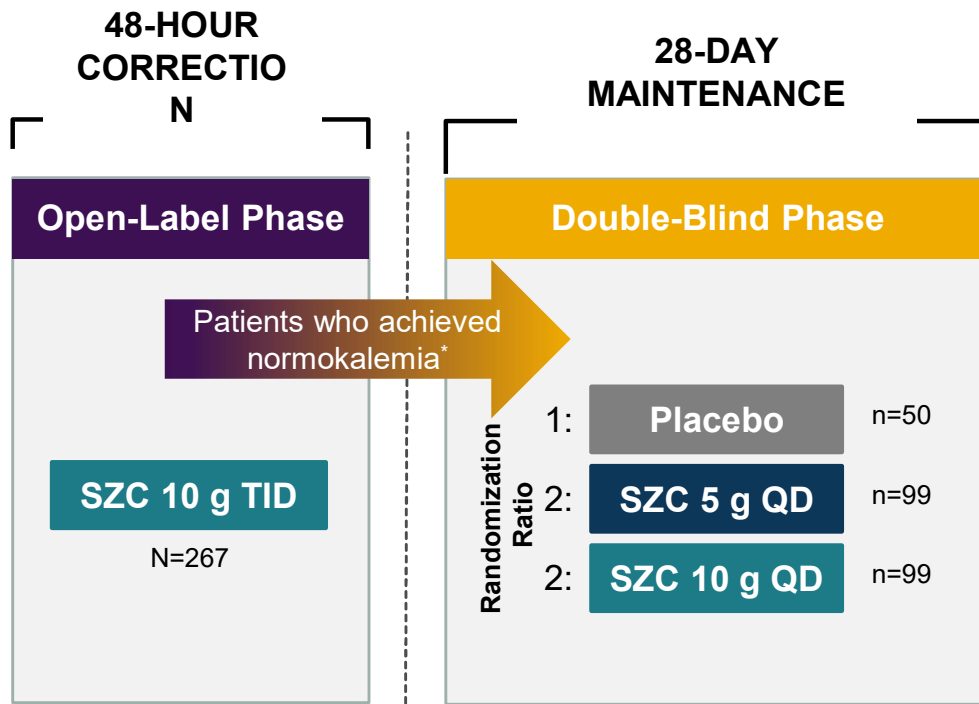
- *Fase di Correzione:* Dose iniziale 10 g x 3/die per 48/max 72 ore
- *Fase di Mantenimento:* Dopo aver raggiunto normokaliemia 5 g/die

## Per i pazienti in trattamento dialitico

- Lokelma deve essere somministrato **solo nei giorni di non dialisi.**
- La dose iniziale raccomandata è di 5 g una volta al giorno.



# HARMONIZE Global

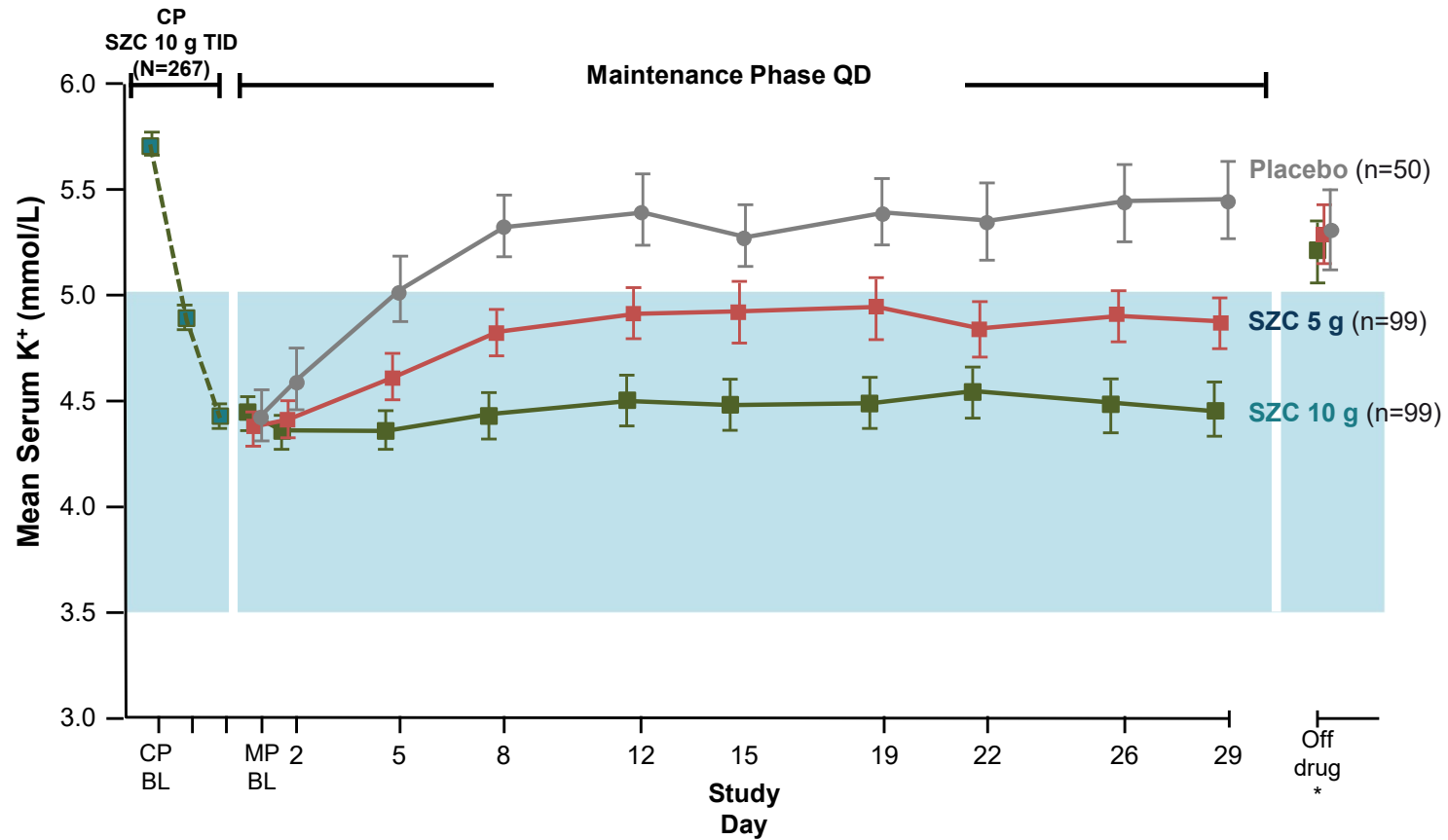


Fase III  
Randomizzato  
Multicentrico  
In doppio cieco  
Controllato con placebo

Pz >K 5.1 mmol/L

45 Centri: Giappone, Russia, Corea del Sud, Taiwan

# HARMONIZE Global

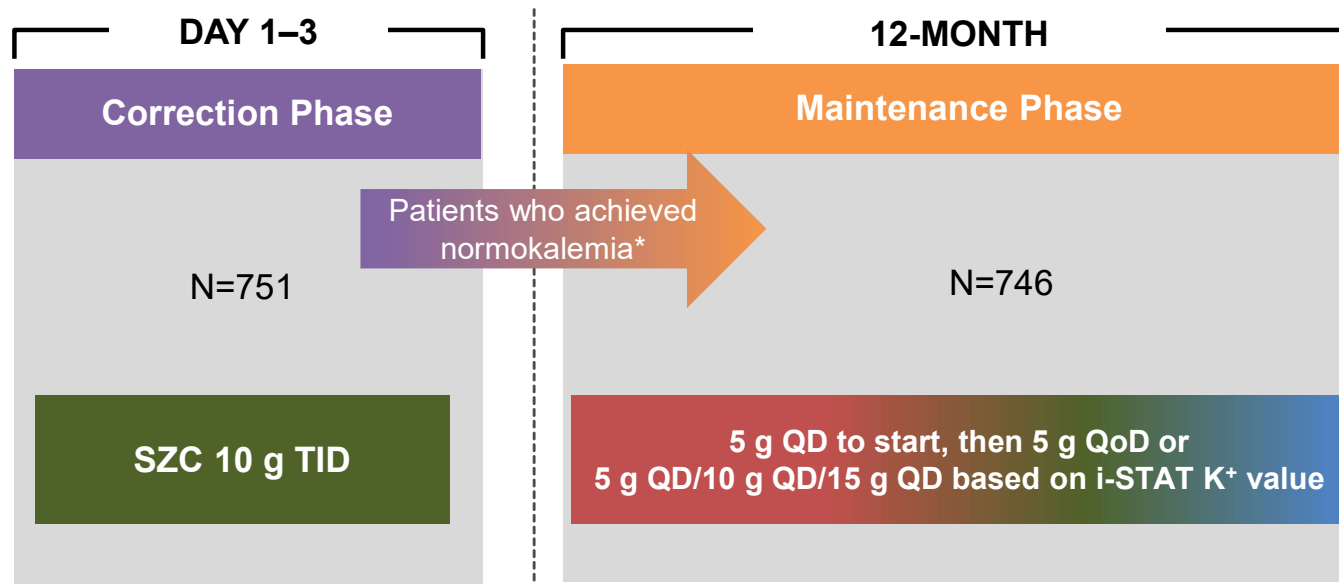


## Fase III

Con braccio singolo

Multicentrico: 56 centri (US, Australia, Europa, Sud Africa)

Aperto



### Primary Efficacy Endpoints

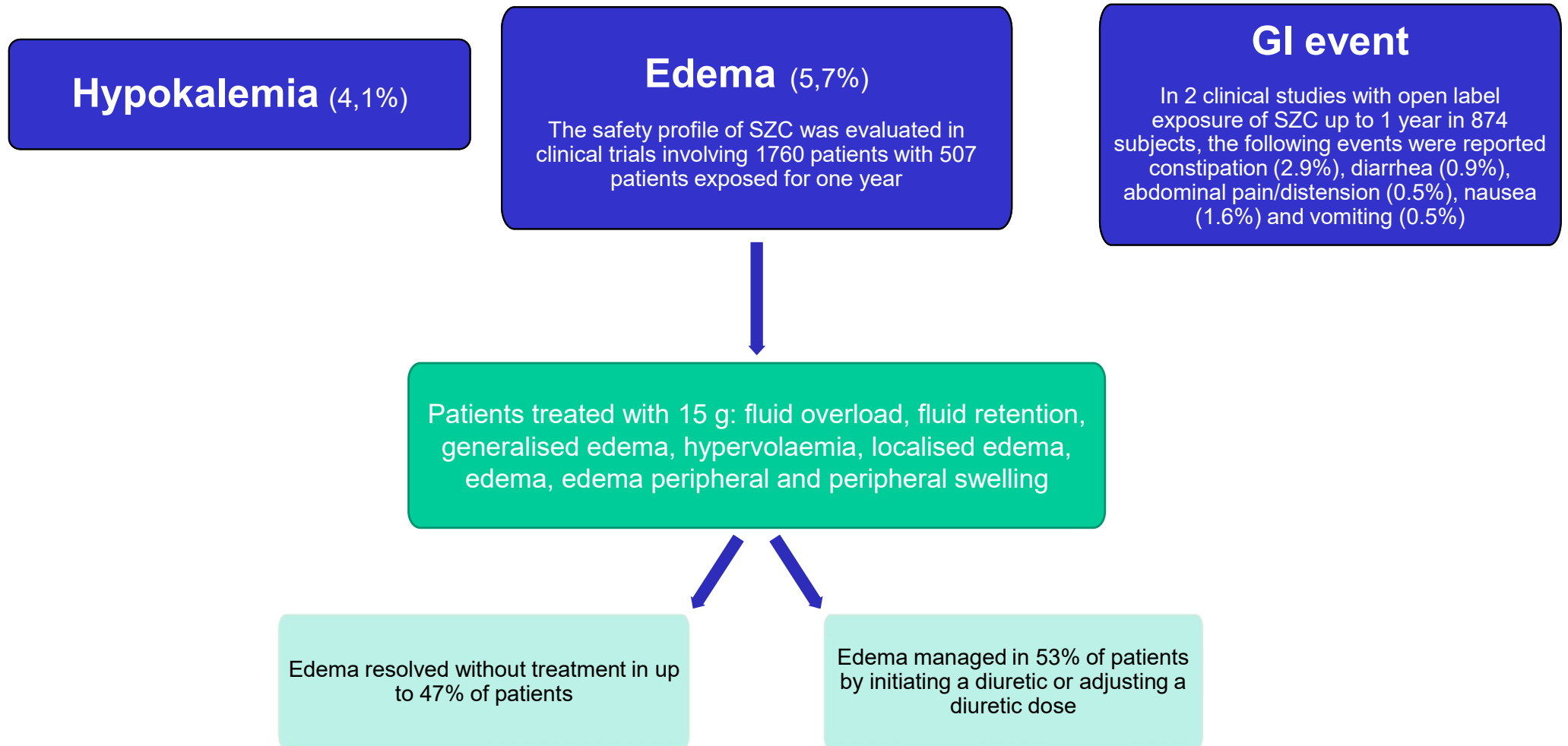
- Correction phase:
  - Proportion of patients who achieved serum K<sup>+</sup> of 3.5 to ≤5.0 mmol/L
- Maintenance phase (over Months 3-12):
  - Proportion of patients who maintained mean serum K<sup>+</sup> ≤5.1 mmol/L and ≤5.5 mmol/L

### Key Secondary Efficacy Endpoints

- Proportion of patients with mean serum K<sup>+</sup> 3.5-5.5 mmol/L over Months 3-12
- Changes in serum K<sup>+</sup> at other time points

- Mean serum K<sup>+</sup> at maintenance phase baseline was 4.8 mmol/L
- There was a mean K<sup>+</sup> reduction of 0.9 mmol/L (–15%) from correction phase baseline to maintenance phase baseline

# Lokelma: Adverse Events



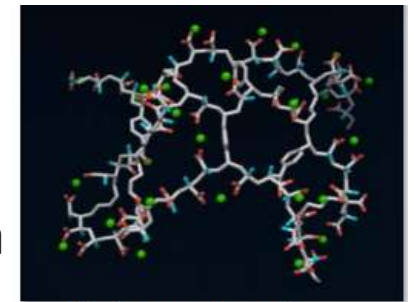


# Patiromer: *Veltassa*



## *MRC in trattamento conservativo*

- polimero a scambio cationico di calcio con elevata capacità di legare il  $K^+$  ma lega anche il magnesio.
- Non viene assorbito a livello sistemico e quindi non presenta biodisponibilità sistemica,
- è totalmente ionizzato a pH fisiologico del colon
- abbassa i livelli sierici di potassio **umentando l'escrezione fecale.**



High-capacity polymer



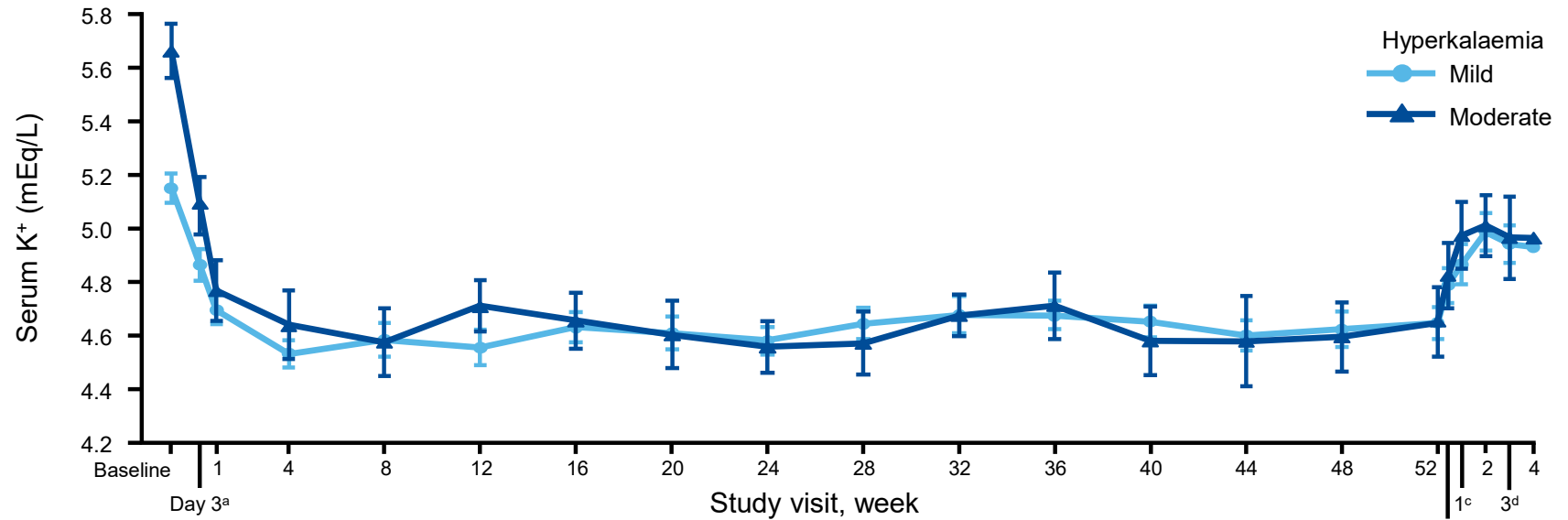
Uniform, spherical patiromer beads

*Dosaggio: 8,4 g/die fino a 25,2 g/die in una sola somministrazione*

# AMETHYST-DN STUDY DESIGN

Fase II  
 Randomizzato  
 Multicentrico  
 In aperto  
 Controllato con placebo

306 Pz >K , DM2, MRC, RAASi+ Patiromer  
 48 Centri d'Europa 2011-2013



No. of patients	Treatment																Follow-up					
	Baseline	Day 3 <sup>a</sup>	1	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	Day 3 <sup>b</sup>	1 <sup>c</sup>	2	3 <sup>d</sup>	4	
Hyperkalaemia	218	204	199	192	175	168	161	161	163	158	156	151	148	149	145	131	126					
Mild	83	83	73	70	65	62	62	62	61	53	53	53	52	49	49	48	47					
Moderate																						

1. Bakris G, et al. JAMA. 2015;314(2):151-61.

# Veltassa: Adverse Events

## Patiromer: Safety and tolerability profile<sup>1</sup>

### Summary of the safety profile

- Most AEs reported from trials were GI disorders, with constipation (6.2%), hypomagnesaemia (5.3%), diarrhoea (3%), abdominal pain (2.9%) and flatulence (1.8%) being the most common
- Most frequently reported GI-related AEs were generally mild-to-moderate in nature, did not appear to be dose-related, generally resolved spontaneously or with treatment, and none was reported as serious

### Hypomagnesaemia

- Hypomagnesaemia was mild-to-moderate, with no patient developing a serum magnesium level <1 mg/dL (0.4 mmol/L). Serum magnesium should be monitored for at least 1 month after initiating treatment, and magnesium supplementation considered in patients who develop low serum magnesium levels

### Hypokalaemia

- It is included in 'Section 4.9: Overdose' – patiromer may result in hypokalaemia (overall 2.3%) therefore sK<sup>+</sup> levels should be monitored<sup>1</sup>

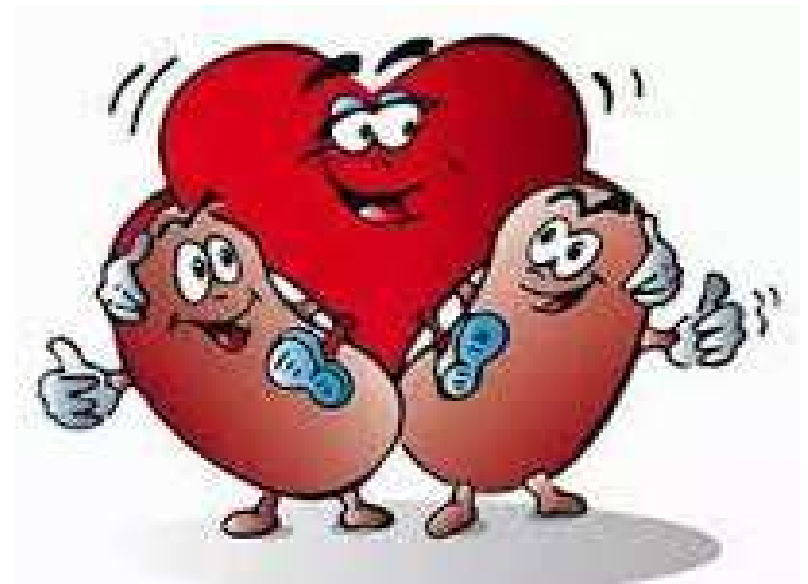
### Interactions

- Patiromer has the potential to bind some oral co-administered medications, which could decrease their GI absorption
- As a precautionary measure, administration of patiromer should be separated by at least 3 hours from other oral medications

# Conclusioni

I farmaci RSSAi hanno dimostrato una reale efficacia:

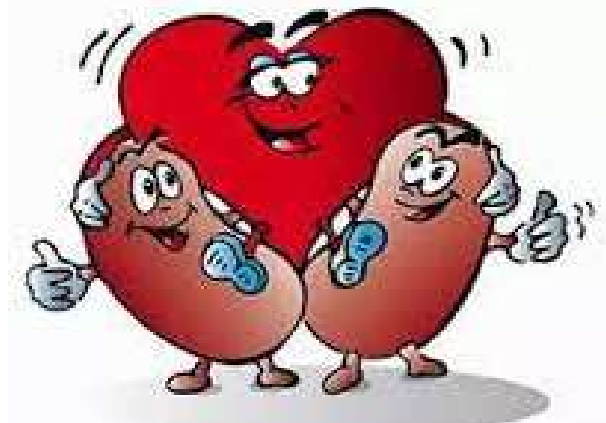
- nel ridurre la pressione sanguigna e la proteinuria
- nel rallentare la progressione della malattia renale cronica.
- Nel miglioramento clinico dei pazienti con insufficienza cardiaca, diabete mellito e cardiopatia ischemica.



# Conclusioni

Tuttavia questa classe di farmaci

- è stata associata a diversi potenziali eventi avversi: IPERKALIEMIA con conseguente interruzione o sottodosaggio RAASi soprattutto nei pz con multimorbilità.
- la mancata aderenza alla terapia con RAASi porta a un rischio maggiore di eventi cardiovascolari e morte.
- i pazienti con iperkaliemia presentano un rischio significativamente aumentato di eventi cardiovascolari e mortalità .

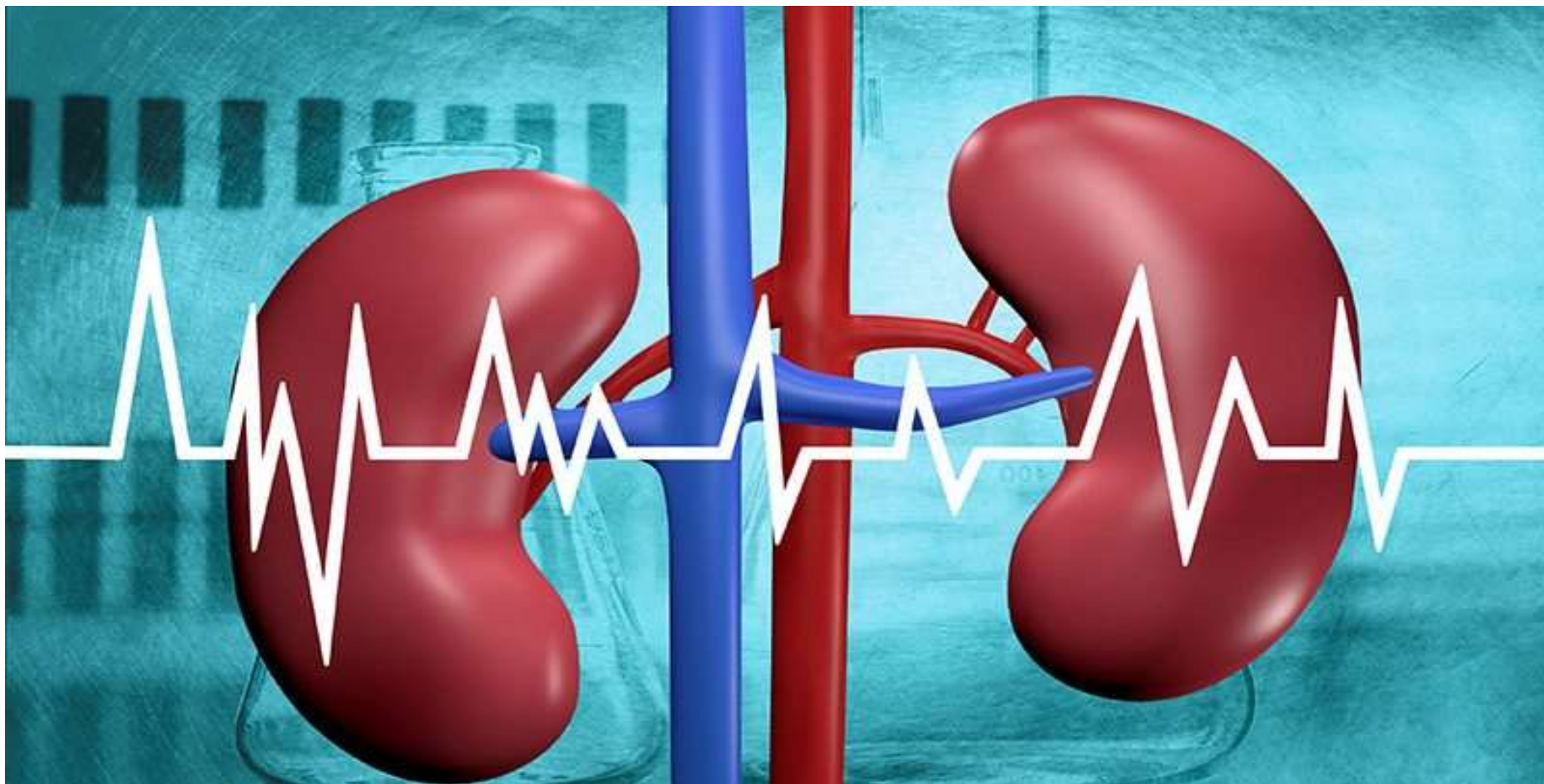


# Conclusioni

- È auspicabile mantenere un dosaggio ottimale di RAASi nelle popolazioni a rischio di progressione della malattia renale cronica, insufficienza cardiaca e diabete, implementando varie strategie per controllare il bilancio del potassio.
- L'emergere di nuovi farmaci, mirati specificamente al controllo del potassio sierico, potrebbe portare ad una gestione preventiva dell'iperkaliemia nel tentativo di mantenere inalterati gli effetti benefici del blocco RAASi.







*Grazie per l'attenzione*