

# Iperkalemia cronica nei pazienti cardio – renali: q & a per il cardionefrologo pratico

Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche  
2018, Vol. 30(3-4) 210–215

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0394936218823520

journals.sagepub.com/home/gtn



Luca Di Lullo<sup>1</sup>, Claudio Ronco<sup>2</sup>, Fulvio Floccari<sup>3</sup>,  
Antonio De Pascalis<sup>4</sup>, Vincenzo Barbera<sup>1</sup>, Rodolfo Rivera<sup>5</sup>  
e Antonio Bellasi<sup>6</sup>



## Abstract

### Chronic hyperkalemia in cardiorenal patients: Q&A for the cardio-nephrologists.

Chronic hyperkalemia is a serious medical condition often present in patients with chronic kidney disease (CKD) and heart failure (HF). It leads to poor outcomes and needs careful management by cardio-nephrologists. CKD, HF, diabetes and use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors (RAASi) drugs are known to induce hyperkalemia.

The current therapeutic options are not optimal as shown by the large number of CKD and HF patients suffering from hyperkalemia.

The following review focuses on the main risk factors that lead to the development of hyperkalemia and provides a guide for the correct diagnosis and new approaches to therapy.

## Keywords

Hyperkalemia, Chronic kidney disease, Heart failure, RAASi, Potassium-binder

## Cosa intendiamo per iperkalemia? Quali sono i livelli critici di potassiemia?

L'iperkalemia si configura come un quadro clinico della massima serietà che può indurre debolezza muscolare fino alla paralisi respiratoria, parestesie ed aritmie cardiache, associandosi ad un rischio aumentato di mortalità per cause cardiovascolari. Dare una definizione di iperkalemia è tutt'altro che semplice poiché i valori di kalemia sono estremamente variabili da persona a persona e possono anche oscillare nell'ambito di 24 ore nello stesso soggetto.

Allo stato attuale il range di normalità della potassiemia viene considerato quello tra 3.5 mEq/L e 5 mEq/L;<sup>1</sup> si parla di iperkalemia con valori superiori a 5 mEq/L.

Tuttavia una migliore stratificazione è quella secondo la quale l'iperkalemia può essere schematicamente definita come lieve, moderata o severa<sup>2,3</sup> (figura 1).

<sup>1</sup>UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale L. Parodi – Delfino, Colleferro, Italy

<sup>2</sup>International Renal Research Institute, Ospedale S. Bortolo, Vicenza, Italy

<sup>3</sup>UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale “S. Paolo”, Civitavecchia, Italy

<sup>4</sup>UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale “V. Fazzi”, Lecce, Italy

<sup>5</sup>Clinica Nefrologica, Ospedale “S. Gerardo”, Monza, Italy

<sup>6</sup>UOC Nefrologia e Dialisi, ASST Lariana, Ospedale S. Anna, Como, Italy

### Corresponding author:

Di Lullo Luca, UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale “L. Parodi – Delfino”, Piazza Aldo Moro 1, 00034 Colleferro (Roma), Italy.  
Email: dilulloluca69@gmail.com

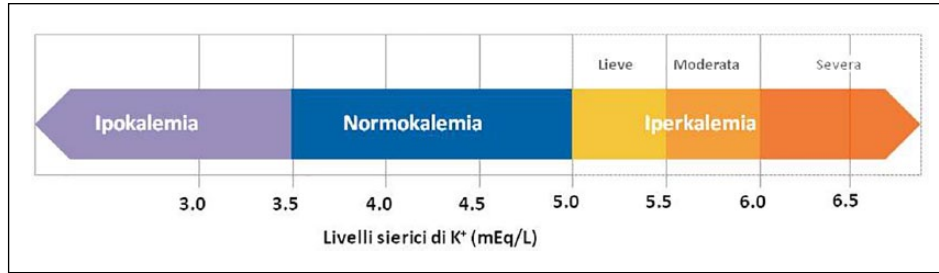


Figura 1. Definizione di iperkalemia.

## Quali sono i principali fattori di rischio per lo sviluppo di iperkalemia nei pazienti cardiorenali?

La malattia renale cronica stessa (chronic kidney disease, CKD), l'insufficienza cardiaca (heart failure, HF), il diabete mellito e l'impiego di farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi) rappresentano i principali fattori di rischio per l'insorgenza di una condizione di iperkalemia cronica.

Livelli anomali di potassiemia sono abbastanza comuni nei pazienti con CKD, con un tasso di prevalenza variabile tra il 14% ed il 20%.

Lo stadio di CKD, l'impiego di farmaci RAASi e di diuretici antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi (MRAs), l'ipertensione arteriosa, lo scompenso cardiaco, il diabete mellito, nonché un'anomala ed incontrollata assunzione di potassio con la dieta, rappresentano i fattori di rischio principali per lo sviluppo di iperkalemia. Tale condizione, a sua volta, si associa ad una maggiore incidenza di mortalità e morbilità cardiovascolare e rischio di progressione della malattia renale.<sup>4</sup>

Nell'ambito dei fattori di rischio di iperkalemia correlata a CKD, un ruolo predominante è giocato dalla presenza di una diagnosi di scompenso cardiaco la cui presenza, a sua volta, comporta una terapia basata sull'impiego di RAASi e MRAs.

Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco vi è, inoltre, una chiara associazione tra livelli sierici di potassio ed attività reninica plasmatica.<sup>5</sup> Un incremento dei livelli plasmatici di renina è dovuto in primo luogo ad una condizione di ipoperfusione parenchimale, la quale induce un aumento dell'escrezione di potassio mediata da un'aumentata sintesi di aldosterone; al contrario, elevati livelli di kalemia inibiscono l'attività del RAAS.<sup>6</sup>

Quanto appena descritto potrebbe fornire la spiegazione del perché gli inibitori del RAAS, dell'MRA e della renina si associno ad iperkalemia.<sup>7</sup>

L'iperkalemia, inoltre, può anche essere riconducibile alla presenza di ridotte concentrazioni di sodio a livello del tubulo distale e/o al deficit di aldosterone in pazienti affetti da CKD in stadio 3-5.<sup>8</sup>

Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, una condizione di iperkalemia può essere ricondotta ad una

delle seguenti due eventualità: comorbidità strettamente associate con lo scompenso (diabete, CKD, ipoaldosteronismo, morbo di Addison), o terapie in grado di provocare iperkalemia (RAASi, MRAs, FANS).

I pazienti affetti da scompenso cardiaco ed in trattamento con RAASi o MRAs presentano un rischio aumentato di iperkalemia, la quale si presenta in circa il 38% dei pazienti ricoverati e nel 10% della popolazione generale in terapia con RAASi.<sup>9,10</sup>

Inoltre, circa il 15% dei pazienti arruolati nello studio PARADIGM-HF (sia nel gruppo enalapril sia in quello sacubitril/valsartan) ha sviluppato iperkalemia, così come i soggetti arruolati nello studio RALES. In questi ultimi la presenza di valori di potassiemia superiori a 5.5 mEq/L si associava ad un aumento della mortalità.<sup>11,12</sup>

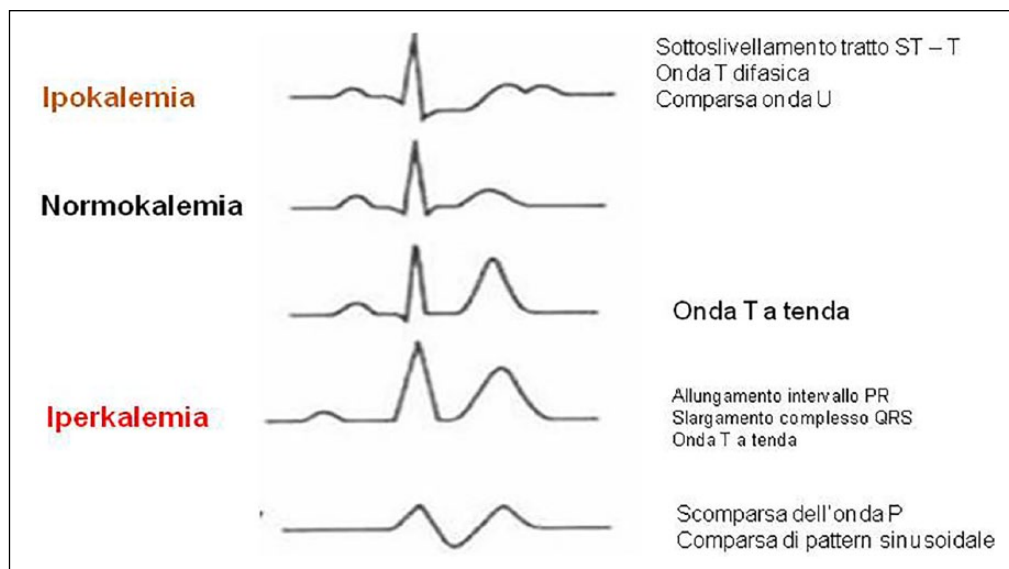
Infine, analizzando i dati dello studio ADHERE, oltre il 60% dei pazienti arruolati presentava diversi gradi di compromissione della funzione renale con un aumento dell'incidenza di iperkalemia (fino al 20% in più), e conseguente incremento dell'incidenza di mortalità ed eventi avversi cardiovascolari in grado di comportare la sospensione del trattamento con RAASi.<sup>13</sup>

Per quanto concerne il diabete mellito, l'incidenza di iperkalemia è sicuramente superiore nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione generale per una serie di motivi: deficit di insulina, iperosmolarità, rabdomiolisi e terapie concomitanti (ad esempio beta-bloccanti).<sup>14</sup>

Un lieve peggioramento della funzione renale associata ad iperkalemia è stato descritto in pazienti diabetici in trattamento con alcune glifozine (canaglifozin o dapaglifozin), anche se si trattava, in genere, di pazienti già predisposti all'iperkalemia (CKD, terapia con RAASi).<sup>15,16</sup>

Nei pazienti diabetici è inoltre più frequente il riscontro di ipoaldosteronismo iporeninamico, così come di iperkalemia dovuta ad insufficienza cortico-surrenalica.<sup>17,18</sup>

Infine, tra i fattori di rischio per lo sviluppo di iperkalemia c'è, come più volte anticipato, l'impiego di farmaci RAASi utilizzati, in primo luogo, nei pazienti proteinurici diabetici ed ipertesi. Purtroppo, l'insorgenza di iperkalemia è responsabile della maggior parte dei casi di sospensione del trattamento con RAASi.<sup>19</sup>



**Figura 2.** Modificazioni del tracciato ECG in accordo con le variazioni della kalemia.

### Com'è possibile diagnosticare con certezza una condizione di iperkalemia cronica?

Ottenere un valore corretto di potassiemia non è sempre facile in quanto diverse condizioni possono predisporre a quella che viene comunemente definita “pseudo-iperkalemia” (emolisi, errori nelle venipuntura, ecc.).

Le attuali linee guida KDIGO suggeriscono un dosaggio della potassiemia ad una settimana dall'inizio della terapia con RAASi, mentre le NICE raccomandano il dosaggio della potassiemia prima dell'inizio della terapia e quindi tra una e due settimane successive all'inizio della terapia stessa.<sup>20</sup>

Una gran parte degli studi osservazionali ha validato la prevalenza di iperkalemia cronica nei pazienti affetti da CKD sulla base di un singolo dosaggio, mentre recenti trial randomizzati e controllati hanno richiesto almeno due determinazioni prima di arruolare i pazienti nei protocolli di studio.<sup>21-23</sup>

Dal punto di vista strumentale, una diagnosi di iperkalemia cronica può essere effettuata mediante esame elettrocardiografico a 12 derivazioni, il quale permette di evidenziare alcune tipiche alterazioni del tracciato, quali presenza di onde T prominenti, sottoslivellamento del tratto ST-T, allargamento dell'intervallo PR e del complesso QRS, e assenza dell'onda P (figura 2).<sup>24</sup>

Per completezza, c'è da sottolineare come le concentrazioni plasmatiche di potassio correlino spesso molto poco con le manifestazioni di tipo cardiologico; in uno studio retrospettivo, solo 16 di 90 casi di iperkalemia correlavano con i criteri ECG appena descritti.<sup>24</sup> Inoltre, criteri ECG suggestivi di iperkalemia sono stati evidenziati solo in uno dei 14 pazienti che avevano evidenziato aritmie

cardiache o episodi di arresto cardiaco da attribuire ad un incremento dei livelli sierici di potassio.<sup>25</sup>

### Quali sono le attuali e le future prospettive terapeutiche?

Allo stato attuale, in attesa dei nuovi chelanti del potassio (probabilmente disponibili nei primi mesi del 2019), la terapia dell'iperkalemia cronica si basa sulla rimodulazione/sospensione della terapia con RAASi o sull'impiego di resine a scambio cationico (Sodio Polistirene Sulfonato, SPS). In futuro, le nuove molecole si chiamano Patiromer e Ciclosilicato sodico di Zirconio (ZS-9) (in tabella 1 sono riportate le caratteristiche farmacologiche principali dei chelanti del potassio).

#### a) Gestione della terapia con RAASi

La pratica clinica quotidiana suggerisce come la terapia con RAASi rappresenti una sorta di pietra angolare per ottenere una ragguardevole cardioprotezione in pazienti affetti da scompenso cardiaco ed un buon livello di nefroprotezione nei pazienti diabetici (soprattutto se ipertesi).<sup>26,27</sup>

Le linee guida NICE raccomandano esplicitamente di non iniziare una terapia con RAASi in pazienti affetti da CKD con valori basali di potassiemia  $>5$  mEq/L, e di sospendere il trattamento nel momento in cui i livelli dovessero arrivare a 6 mEq/L;<sup>20</sup> quest'aspetto diventa particolarmente vero nel momento in cui viene aggiunto in terapia un antagonista recettoriale dei mineralcorticoidi.<sup>20</sup>

Il lato oscuro della riduzione/sospensione della terapia con RAASi sta nel fatto che non si riesce ad offrire la migliore opzione terapeutica a pazienti ad alto rischio (quali i diabetici e coloro i quali sono affetti da scompenso

**Tabella I.** Caratteristiche farmacologiche dei chelanti del potassio.

Proprietà Farmacologiche	Sodio Polistirene Sulfonato - SPS	Patiromer	ZS-9 (Ciclosilicato di zirconio)
<b>Nome commerciale</b>	Kayexalate	Veltassa	
<b>Meccanismo d'azione</b>	Lega il K nel tratto gastrointestinale e ne facilita l'escrezione con le feci	Lega il K nel tratto gastrointestinale e ne facilita l'escrezione con le feci	Lega il K nel tratto gastrointestinale e ne facilita l'escrezione con le feci
<b>Selettività per ioni K<sup>+</sup></b>	Non selettivo: lega anche Ca e Mg	Parzialmente selettivo; lega anche il magnesio	Altamente selettivo
<b>Contenuto di Na</b>	1,500 mg/15 g	Assente	1,000 mg/10 g
<b>Contenuto di sorbitolo</b>	20 g/15 g	4 g/8.4 g	Assente
<b>Timing inizio effetto</b>	Variabile: 2 – 6 ore	7 – 48 ore	1 – 6 ore
<b>Durata effetto</b>	Variabile: 6 – 24 ore	12 – 24 ore	4 – 12 ore da dati dei trials clinici
<b>Dosaggio</b>	15 g per os da 1 a 4 volte al giorno	Da 8.4 g a 25.2 g/die per os in monosomministrazione	10 g per os tre volte al giorno

cardiaco) con la relativa incrementata incidenza di mortalità ed eventi cardiovascolari avversi.<sup>28</sup>

### b) SPS

La terapia con SPS ha rappresentato, e rappresenta tuttora, il principale trattamento per la gestione dell'iperkalemia, anche in condizioni acute. Pur trattandosi di una terapia ampiamente diffusa in ambito nefro-cardiologico, un solo trial randomizzato e controllato ha permesso di valutarne l'impatto dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza.

Nell'ambito del suddetto trial sono emersi, al contempo, tutti quegli effetti collaterali con i quali ci si deve confrontare quotidianamente: nausea, vomito, stipsi.<sup>29</sup>

SPS viene tipicamente impiegato negli ambienti ospedalieri, meno nei pazienti trattati in regime ambulatoriale proprio a causa della scarsa tollerabilità; nel 2009 la Food and Drug Administration ha emesso un "warning" riguardante l'anomala incidenza di casi di necrosi del colon, emorragie gastro-intestinali, coliti ischemiche e perforazioni intestinali in pazienti trattati con SPS.<sup>30</sup>

Risulta quindi ovvio che, proprio sulla base delle sopracitate evidenze, la terapia con SPS non possa essere utilizzata per il trattamento di un'iperkalemia cronica come invece promettono di fare i nuovi chelanti del potassio.

### c) PATIROMER

Patiromer è un polimero organico in grado di favorire l'escrezione intestinale di potassio mediante lo scambio con ioni calcio; l'escrezione fecale di potassio coniugato a Patiromer favorisce, quindi, una riduzione della concentrazione plasmatica di potassio in maniera dose-dipendente.

La dose raccomandata di Patiromer è di 8.4 g/die e può essere aumentata fino a 25.2 g/die in base alla risposta clinica del paziente.

Nei trial clinici condotti su Patiromer è stata sempre usata la doppia somministrazione giornaliera ma un trial di

fase I ha evidenziato come l'escrezione fecale di potassio fosse sovrapponibile nei pazienti che assumevano 8.4 g 3 volte al giorno, piuttosto che 12.6 g due volte al giorno, o 25.2 g in monosomministrazione.<sup>31</sup>

La proprietà farmacologiche di Patiromer in termini di chelazione del potassio sono state testate in diversi trial; il primo di questi, il PEARL-HF è stato disegnato per valutare la sicurezza, l'efficacia e la tollerabilità di Patiromer in 105 pazienti affetti da scompenso cardiaco e CKD (eGFR <60 mL/min) con storia di iperkalemia.<sup>20,32</sup> Nella sottopopolazione di pazienti affetti da CKD si è osservata una riduzione media dei livelli di potassio pari a 0.14 mEq/L versus un aumento medio di 0.38 mEq/L del gruppo trattato con placebo.

Nello studio AMETHYST-DN, condotto su 306 pazienti ambulatoriali affetti da CKD con iperkalemia, dopo un primo periodo di quattro settimane nel quale è stata iniziata e/o titolata la terapia con RAASi, le dosi di Patiromer sono state aggiustate allo scopo di mantenere livelli target di potassio compresi tra 4 mEq/L e 5 mEq/L. Tutti i pazienti hanno continuato la terapia con RAASi durante lo studio e, nel corso dello stesso, si sono osservate riduzioni medie dei livelli di potassiemia rispetto al livello basale: da 0.35 mEq/L a 0.97 mEq/L.<sup>33</sup>

Gli effetti collaterali maggiormente descritti sono stati stipsi (6.3%) e diarrea (5.6%), con un'incidenza di ipokalemia pari al 5.6%.

Il trial di fase tre OPAL-HK ha inoltre evidenziato una bassa percentuale di recidive di iperkalemia nei pazienti trattati con Patiromer rispetto al placebo (43% vs 91%). Inoltre, il 94% dei pazienti arruolati ha potuto continuare la terapia con RAASi con un'incidenza di effetti collaterali sostanzialmente sovrapponibile ai precedenti due trials descritti.<sup>34</sup>

Sulla base di quanto esposto, quindi, Patiromer si configura come farmaco ottimale per la terapia dell'iperkalemia cronica e consente di poter proseguire il trattamento con RAASi garantendo la terapia ottimale nei pazienti affetti da scompenso cardiaco e CKD.

Anche dal punto di vista delle interazioni farmacologiche, le evidenze sono lusinghiere dato che, delle 12 molecole testate, nove (amlodipina, cinacalcet, clopidogrel, furosemide, litio, metoprololo, trimetoprim, verapamil e warfarin) non hanno mostrato interazioni, mentre le rimanenti tre (ciprofloxacina, levotiroxina e metformina) richiedono una somministrazione a distanza di almeno tre ore da quella di Patiromer.<sup>35</sup>

#### d) ZS-9

ZS-9 è un polimero inorganico di ciclosilicato di zirconio composto da una struttura di canali ionici che simulano quella dei canali endogeni del potassio.

Nel momento in cui gli ioni sodio si dissociano dal complesso ZS-9, la presenza di una carica negativa e un diametro dei pori pari a 3 Angstrom, rendono il potassio (2.98 Angstrom) il catione ideale da intrappolare per ripristinare la condizione “elettrica”.<sup>36</sup>

Un trial clinico di fase 2 è stato disegnato per valutare efficacia, sicurezza e dosaggio ottimale di ZS-9 in 90 pazienti affetti da CKD ed iperkalemia. Una riduzione della potassiemia superiore a 1 mEq/L si è osservata nel 41.7% dei pazienti che assumevano una dose di ZS-9 pari a 10 g/die (contro il 3.4% dei pazienti trattati con placebo).

In 66 pazienti in terapia con RAASi, il dosaggio di 10 g/die ha comportato una riduzione media della potassiemia pari a  $0.12 \pm 0.5$  mEq/L dopo un'ora di trattamento, al contrario di quanto accaduto nel gruppo trattato con placebo che ha invece mostrato un incremento medio pari a  $0.19 \pm 0.31$  mEq/L.

Gli effetti collaterali più comuni sono stati: nausea, vomito ed infezioni delle vie urinarie con una percentuale di incidenza del 5% per ognuno di essi.<sup>36</sup>

Lo studio di fase 3 HARMONIZE<sup>36</sup> ha valutato gli effetti del trattamento con ZS-9 a 28 giorni in pazienti ambulatoriali con iperkalemia cronica; la somministrazione di ZS-9 al dosaggio di 10 g tre volte/die ha permesso di ottenere una riduzione media della potassiemia, rispetto al basale, di 0.2 mEq/L già nelle prime due ore dalla somministrazione del farmaco.

La riduzione dei livelli di kalemia raggiungeva valori medi di 1.02 mEq/L nei pazienti in terapia con RAASi nelle prime 48 ore dalla somministrazione; l'84% dei pazienti raggiungeva livelli normali di potassio (compresi nell'intervallo 3.5-5 mEq/L) entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento, percentuale che arrivava al 98% dopo 48 ore. Almeno un evento avverso (nausea, vomito, stipsi) veniva documentato nel 7.8% dei pazienti trattati, e l'incidenza di ipokalemia si assestava al 7.2%.<sup>37</sup>

## Conclusioni

Una condizione di iperkalemia cronica è frequente in pazienti affetti da CKD, scompenso cardiaco e/o diabete mellito, soprattutto se in trattamento con RAASi.

Le attuali opzioni terapeutiche non sono utilizzabili nel medio-lungo periodo e, spesso e volentieri, i pazienti sono costretti ad interrompere il trattamento con RAASi.

Patiromer e ZS-9 si configurano come terapie decisamente innovative soprattutto per la possibilità di essere impiegate cronicamente possedendo un'elevata specificità per il potassio ed un profilo di sicurezza superiore a quello di SPS.

Allo stato attuale, Patiromer sembra accreditarsi per un ruolo di primaria importanza soprattutto nel paziente con iperkalemia cronica, mentre ZS-9 parrebbe esercitare un effetto maggiore nel paziente con iperkalemia acuta.

## Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

## Finanziamenti

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro.

## Bibliografia

1. Rastegar A and Soleimani M. Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad Med J* 2001; 77:759–764.
2. Hollander-Rodriguez JC and Calvert JF Jr. Hyperkalaemia. *Am Fam Phys* 2006; 73:283–90.
3. Weiner ID and Wingo CS. Hyperkalaemia: a potential silent killer. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1535–1543.
4. Jain N, Kotla S, Little BB, et al. Predictors of hyperkalaemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol* 2012; 109:1510–1513.
5. Schwinger RH and Erdmann E. Heart failure and electrolyte disturbances. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1992; 14:315–325.
6. Dargie HJ. Interrelation of electrolytes and renin-angiotensin system in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65:28E–32E.
7. Takaichi K, Takemoto F, Ubara Y, et al. Analysis of factors causing hyperkalaemia. *Intern Med* 2007; 46:823–829.
8. Palmer BF. Managing hyperkalaemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351:585–592.
9. Ahuja TS, Freeman D Jr, Mahnken JD, et al. Predictors of the development of hyperkalaemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol* 2000; 20:268–272.
10. Reardon LC and Macpherson DS. Hyperkalaemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med* 1998; 158:26–32.
11. Michel A, Martin-Pérez M, Ruigómez A, et al. Risk factors for hyperkalaemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case-control study in UK general practice. *Eur J Heart Fail* 2015; 17:205–213.
12. Vardeny O, Claggett B, Anand I, et al. Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalaemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail* 2014; 7:573–579.

13. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, et al. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:90–100.
14. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351:585–592.
15. Cada DJ, Ingram KT, Levien TL and Baker DE. Canagliflozin. *Hosp Pharm* 2013; 48:855–867.
16. Arruda JA, Battle DC, Sehy JT, Roseman MK, Baronowski RL and Kurtzman NA. Hyperkalemia and renal insufficiency: role of selective aldosterone deficiency and tubular unresponsiveness to aldosterone. *Am J Nephrol* 1981; 1:160–167.
17. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J and Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *J Hypertens* 2013; 31:2094–2102.
18. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L and De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med* 2009; 67:376–387.
19. Wolf G and Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005 67:799–812.
20. National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic Kidney Disease (Partial Update): early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. National Institute for Health and Care Excellence 2014 (UK), London.
21. 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):2223–2233.
22. Weir MR, Bakris GL and Pitt B. New agents for hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015; 372(16):1570–1571.
23. 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; 314(2):151–161.
24. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, et al. Severe hyperkalemia: can the electrocardiogram risk stratify for short-term adverse events? *West J Emerg Med* 2017; 18(5):963–971.
25. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869.
26. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP and Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456–1462.
27. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care* 2015; 21:S212–220.
28. Goraya N, Simoni J, Jo C-H and Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2013; 8:371–381.
29. Nguyen T, Ondrik D, Zhufyak O, et al. Hyperkalemia and potential pitfalls of sodium polystyrene sulfonate. *JAAPA Off J Am Acad Physician Assist* 2015; 28:41–45.
30. Montaperto AG, Gandhi MA, Gashlin LZ and Symoniak MR. Patiromer: a clinical review. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(1):155–164.
31. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F and Huang IZ. 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.
32. Bushinsky DA, Williams GH, Pitt B, et al. Patiromer induces rapid and sustained potassium lowering in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia. *Kidney Int* 2015; 88(6):1427–1433.
33. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(10):1057–1065.
34. Weir MR, Bushinsky DA, Benton WW, et al. Effect of patiromer on hyperkalemia recurrence in older chronic kidney disease patients taking RAAS inhibitors. *Am J Med* 2018; 131(5):555–564.e3.
35. Lesko LJ, Offman E, Brew CT, et al. Evaluation of the potential for drug interactions with patiromer in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22(5): 434–446.
36. Ash SR, Singh B, Lavin PT, Stavros F and Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int* 2015; 88(2):404–411.
37. 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):2223–2233.