

Strategie farmacologiche per il trattamento dell'iperpotassiemia

Giuseppe M.C. Rosano

Centro di Ricerca Clinica e Sperimentale, Dipartimento di Scienze Mediche, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

Acute and chronic hyperkalemia (HK) is a frequent occurrence in patients with heart failure resulting from decreased renal function, dysfunctional homeostatic mechanisms and the effect of cardiovascular drugs. Drugs such as renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi), angiotensin receptor-neprilysin inhibitor and beta-blockers can cause drug-induced HK by interfering with potassium excretion. Up until now therapies for acute and chronic HK have been limited to drugs that can be used in the acute and sub-acute phase. However, new therapeutic options for the acute and chronic therapy of HK have become available in recent years. Patiromer and sodium zirconium cyclosilicate are effective for both the acute and long-term treatment of HK in patients with cardio-renal syndrome and in those with heart failure. These medicines significantly reduce serum potassium in patients with HK on RAASi and enable the use and up-titration of RAASi in patients who are not optimally treated.

Key words. Hyperkalemia; Patiromer; Sodium zirconium cyclosilicate.

G Ital Cardiol 2021;22(12 Suppl 1):e8-e12

L'iperpotassiemia (HK) severa si associa ad un aumento del rischio di mortalità, potendo determinare alterazioni della depolarizzazione/ripolarizzazione ventricolare e disturbi della contrattilità cardiaca, che favoriscono l'insorgenza di aritmie potenzialmente letali esitando in morte improvvisa^{1,2}. Ne consegue che nei pazienti con HK severa deve essere tempestivamente instaurato il trattamento volto a ridurre i livelli di potassio (K⁺) al fine di prevenire tali eventi³⁻⁶. Recentemente si sono rese disponibili nuove terapie per il trattamento degli episodi recidivanti di HK che consentono di normalizzare i livelli di K⁺ nei pazienti che più frequentemente tendono a sviluppare HK, quali quelli affetti da scompenso cardiaco, insufficienza renale cronica e diabete.

La gestione dell'HK si fonda sull'adozione di un'alimentazione povera di K⁺ e sulla sospensione dei farmaci che ne innalzano i livelli. In linea generale, per il trattamento dell'HK acuta sono raccomandati: (a) la somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato, insulina e glucosio; (b) il salbutamolo nebulizzato; e (c) la correzione dell'acidosi con bicarbonato di sodio per la redistribuzione del K⁺ nello spazio intracellulare³. I diuretici dell'ansa ed i farmaci che si legano al K⁺, come il sodio polistirene sulfonato (SPS) e il calcio polistirene sulfonato (CPS), possono essere impiegati per aumentarne l'escrezione per via, rispettivamente, renale e gastrointestinale. Nei pazienti che presentano condizioni di HK più severa o resistente può essere presa in considerazione l'emodialisi.

Ciascuno di questi trattamenti, tuttavia, non è scevro da limiti e nessuno di essi può essere utilizzato per lunghi periodi. L'uso di SPS e CPS si associa spesso a gravi effetti avversi e la loro efficacia resta ancor da provare in maniera definitiva^{7,8}, mentre l'uso di insulina/destrosio e degli agonisti dei recettori beta-adrenergici come il salbutamolo non è ancora approvato e/o raccomandato in alcuni paesi europei. Da sottolineare, inoltre, che il loro effetto è transitorio ed il loro utilizzo è accompagnato da fenomeni di "rebound" iperkaliemico a distanza di alcune ore dal trattamento³.

Il trattamento dell'HK cronica è ancora più complesso e problematico. Inoltre, le restrizioni dietetiche devono essere mantenute nel tempo e l'interruzione dei farmaci che determinano un innalzamento dei valori di K⁺ si ripercuote negativamente sull'outcome cardiovascolare/renale³. Le terapie orali, come SPS e CPS, sono associate ad effetti gastrointestinali gravi che ne controindicano il loro impiego per il trattamento cronico. Nella maggior parte dei casi, oltre all'adozione delle misure dietetiche, è indicato sospendere l'assunzione di quei farmaci che tendono ad indurre HK, cioè betabloccanti, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) (es. ACE-inibitori e antialdosteronici) e inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisinina (sacubitril/valsartan). Le linee guida europee 2021 sullo scompenso cardiaco⁹ riprendono quanto già indicato in un consensus paper pubblicato nel 2018³, ovvero il primo approccio in caso di HK deve essere di mantenere comunque la terapia con inibitori del SRAA a dosaggi ottimali finché possibile, ovvero fino a quando il K⁺ sierico non supera i 6.5 mmol/l, e favorire il decremento del K⁺ sierico aggiungendo uno dei nuovi agenti leganti del K⁺ (ciclosilicato di sodio e zirconio [SZC] o patiromer).

L'introduzione di questi due nuovi agenti assumibili per via orale (SZC e patiromer) aiuteranno, quindi, a rivoluzionare l'algoritmo di gestione dell'HK cronica, in quanto hanno dimostrato di avere effetti stabili a lungo termine.

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore

Realizzato con un contributo non condizionante di AstraZeneca. L'autore non riporta conflitti di interesse, il datore di lavoro riceve funding per tutte le attività con le industrie e nessun valore è trasferito all'autore.

Per la corrispondenza:

Prof. Giuseppe M.C. Rosano Centro di Ricerca Clinica e Sperimentale, Dipartimento di Scienze Mediche
IRCCS San Raffaele Pisana, Via della Pisana 235, 00163 Roma
e-mail: giuseppe.rosano@gmail.com

NUOVI TRATTAMENTI PER L'IPERPOTASSIEMIA: PATIROMER E CICLOSILICATO DI SODIO E ZIRCONIO

Patiromer e SZC sono due nuovi agenti che non vengono assorbiti a livello sistemico e che sono stati sviluppati allo scopo di aumentare l'escrezione di K⁺ attraverso il tratto gastrointestinale. Nella Tabella 1 sono riportate le rispettive proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche^{10,11}.

Patiromer

Patiromer è un polimero a scambio cationico di calcio a basso peso molecolare con elevata capacità di legare il K⁺ ed è caratterizzato da un basso assorbimento d'acqua^{12,13}. Inoltre, non viene assorbito a livello sistemico e quindi non presenta biodisponibilità sistemica, è totalmente ionizzato a pH fisiologico del colon, e riduce i livelli sierici di K⁺ mediante un aumento dell'escrezione fecale. In uno studio di fase 1 che ha incluso 33 soggetti adulti sani, patiromer è risultato efficace nell'aumentare l'escrezione fecale e ridurre l'escrezione urinaria di K⁺¹².

La sicurezza e l'efficacia di patiromer nel trattamento dell'HK sono state valutate nei trial clinici PEARL-HF¹⁴, OPAL-HK¹⁵ e AMETHYST-DN¹⁶ e tutti e tre hanno dimostrato una riduzione dei livelli di K⁺ in pazienti con insufficienza renale, diabete mellito di tipo 2, ipertensione e/o scompenso cardiaco. I dati disponibili depongono quindi per l'efficacia di patiromer nel ridurre i livelli sierici di K⁺, nel prevenire gli episodi recidivanti di HK e nel ridurre i tassi di sospensione del trattamento con inibitori del SRAA^{13,17}.

Interazioni farmacologiche ed eventi avversi

In corso di assunzione di patiromer possono verificarsi interazioni a livello del tratto gastrointestinale che possono ridurre l'assorbimento di agenti orali co-somministrati. Pertanto, è consigliabile distanziare la somministrazione di più farmaci di almeno 3 ore l'una dall'altra^{17,18}, in particolare si raccomanda di distanziare la somministrazione di patiromer da quella di altri farmaci che contengono calcio¹⁸.

Gli eventi avversi di più frequente riscontro comprendono effetti gastrointestinali (stitichezza e diarrea) e disturbi elettrolitici (ipomagnesiemia) (Tabella 1).

Ciclosilicato di sodio e zirconio

SZC è approvato ed è indicato per il trattamento dell'HK nei pazienti adulti. Si tratta di una polvere inodore e insapore per sospensione orale da sciogliere in acqua¹⁹. È uno scambiatore cationico inorganico che cattura in maniera termodinamicamente favorevole gli ioni K⁺²⁰. Agisce sull'intero tratto gastrointestinale dove si lega al K⁺ favorendone l'escrezione mediante lo scambio con cationi idrogeno e sodio²⁰. A differenza di altri chelanti del K⁺, SZC non è una resina ma bensì un cristallo; a questo è dovuta l'elevata selettività per il K⁺ e l'elevato profilo di sicurezza. SZC è dotato di un reticolo cristallino tridimensionale composto da zirconio, silicio e ossigeno, che forma una struttura microporosa che cattura preferenzialmente ioni K⁺ 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.

Tabella 1. Proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche di patiromer e ciclosilicato di sodio e zirconio (SZC)^{10,11}.

	SZC	Patiromer
Meccanismo d'azione	Aumenta l'escrezione fecale di K ⁺ Agisce legando il K ⁺ già nel primo tratto gastrointestinale	Aumenta l'escrezione fecale di K ⁺ Agisce legando il K ⁺ nel tratto gastrointestinale, principalmente nel colon
Assorbimento	Nessuno	Nessuno
Eliminazione	Fecale	Fecale
Forma	Polvere per sospensione orale solubile da miscelare con acqua: 5 g/bustina 10 g/bustina	Polvere per sospensione orale: 8.4 g/bustina 16.8 g/bustina 25.2 g/bustina
Dose	Iniziale: 10 g tid per os per 48 h Mantenimento: 5 o 10 g/die per os La dose giornaliera può essere aggiustata con incrementi o decrementi di 5 g, con una dose minima di 5 g/die e una dose massima di 10 g/die La dose di mantenimento raccomandata è di 5-15 g/die, massimo 15 g/die solo per i pazienti dializzati	Iniziale: 8.4 g/die per os Mantenimento: aumentare o ridurre la dose se necessario ma non superare 25.2 g/die La dose giornaliera può essere aggiustata ad intervalli di 1 settimana o di durata maggiore, con incrementi di 8.4 g Dosaggi superiori a 50.4 g/die non sono stati testati; dosaggi eccessivi possono provocare ipopotassiemia, nel qual caso devono essere ripristinati normali livelli sierici di K ⁺
Effetti avversi	Edema (5.7%)* Ipotassiemia (4.1%)	Stitichezza (7.2%) Ipomagnesiemia (5.3%) Diarrea (4.8%) Ipotassiemia (4.7%) Nausea (2.3%) Dolori addominali (2%) Flatulenza (2%)

*Gli eventi sono stati osservati solo durante la fase di mantenimento ed erano più comuni nei pazienti trattati con la dose di 15 g. Fino al 53% degli eventi è stato gestito tramite somministrazione di un diuretico o aggiustamento della dose di un diuretico; i restanti soggetti non hanno richiesto alcun trattamento.

SZC agisce entro 1 h dalla sua somministrazione rimuovendo in maniera permanente il K⁺ in eccesso nel tratto gastrointestinale, non viene assorbito a livello sistemico e viene eliminato dall'organismo tramite le feci^{19,20}. SZC consente quindi di portare rapidamente il paziente in sicurezza.

I trial clinici hanno documentato un effetto dose-dipendente di SZC sulla riduzione dei livelli di K⁺. Nello studio di fase 3 HARMONIZE, l'84% dei pazienti ha conseguito la normalizzazione dei livelli di K⁺ entro 24 h e il 98% entro 48 h dalla somministrazione di SZC. Dopo 28 giorni, i livelli di K⁺ erano significativamente più bassi nei pazienti randomizzati ai tre gruppi di differente dosaggio di SZC (5, 10 o 15 g) rispetto al gruppo placebo. È stato inoltre riportato un effetto dose-dipendente, con normalizzazione dei livelli di K⁺ entro 48 h (Figura 1)²¹. Analoghi risultati sono stati osservati nel sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco inclusi nello studio²².

SZC è stato inizialmente testato in uno studio di fase 3 (ZS-003) per valutare l'effetto dose-dipendente del farmaco²³. Lo studio multicentrico, a due fasi, in doppio cieco randomizzato e controllato verso placebo è stato condotto in 753 pazienti con HK (K⁺ 5.0-6.5 mEq/l). Il 74.5% dei pazienti presentava una velocità di filtrazione glomerulare <60 ml/min/1.73 m², il 60% era affetto da diabete mellito e il 40% da scompenso cardiaco. Circa il 67% era in trattamento con inibitori del SRAA. Durante la fase di correzione, i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con SZC (1.25g, 2.5g, 5g o 10g) o placebo, somministrato 3 volte al giorno per le prime 48h. Durante la fase di correzione è stata documentata una riduzione dose-dipendente dei livelli di K⁺, con una differenza significativa tra i gruppi randomizzati ai quattro dosaggi di SZC e il gruppo placebo. Inoltre, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dei livelli di K⁺ pari al 14% già 1 h dopo la somministrazione della prima dose²³. I pazienti che avevano conseguito normali livelli di K⁺ (72%) sono stati successivamente assegnati a ricevere la loro dose originale di

SZC o placebo e fra quelli che avevano ricevuto SZC alla dose di 5g o 10g i livelli di K⁺ si sono mantenuti normali nel corso di 3-14 giorni.

Lo studio HARMONIZE-Extension²⁴ ha dimostrato l'efficacia di SZC nel mantenere normali livelli di K⁺ a distanza di 11 mesi, con valori medi ≤ 5.1 mmol/l documentati in ben l'88% dei pazienti. Tutti i pazienti hanno conseguito livelli sierici di K⁺ ≤ 5.5 mmol/l e livelli normali anche nella successiva fase di estensione dello studio (4.6 mmol/l, giorni 8-337). I risultati sono stati altresì confermati nei vari sottogruppi suddivisi in base all'età e alla presenza al basale di insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco, diabete e uso di inibitori del SRAA. Alla fine del trattamento, dopo la sospensione di SZC, è stato registrato un aumento significativo dei livelli sierici di K⁺, stando ad indicare che l'HK tende a recidivare non appena il trattamento con SZC viene interrotto. Lo studio HARMONIZE-Extension ha anche dimostrato che il trattamento a lungo termine con SZC è ben tollerato e dotato di un eccellente profilo di sicurezza.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine (52 settimane) di SZC nel mantenere normali livelli di K⁺ sono state confermate anche dallo studio ZS-005 condotto in 751 pazienti adulti ambulatoriali con valori di K⁺ ≥ 5.1 mmol/l. SZC è stato somministrato alla dose di 10 g x 3/die per 24-72 h fino al raggiungimento di normali livelli di K⁺ (3.5-5.0 mmol/l) e successivamente alla dose di 5 g/die durante la fase di mantenimento della durata di ≤ 12 mesi, con possibile aggiustamento settimanale del dosaggio di 5 g, fino a una dose minima di 5 g a giorni alterni e a una dose massima di 15 g/die, volto a mantenere lo stato di normopotassiemia senza l'implementazione di restrizioni dietetiche o farmacologiche. Gli endpoint primari prespecificati erano costituiti dal ripristino di normali livelli di K⁺ compresi tra 3.5-5.0 mmol/l durante la fase di correzione e dal mantenimento di livelli di K⁺ ≤ 5.1 mmol/l durante la fase successiva. Il 99% (746/751) dei pazienti ha raggiunto livelli di K⁺ nella

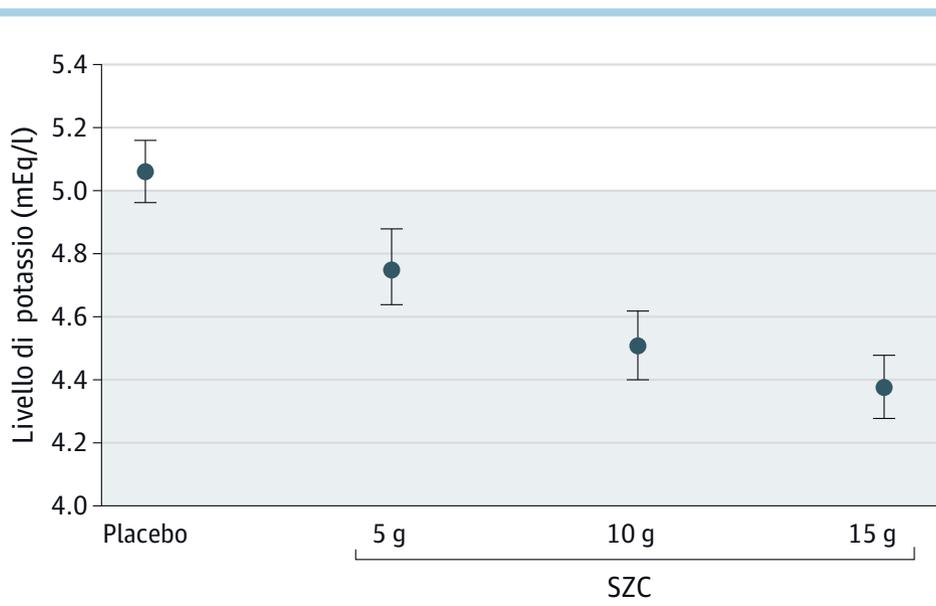


Figura 1. Effetti della terapia di mantenimento con ciclosilicato di sodio e zirconio (SZC).
Adattata da Kosiborod et al.²¹

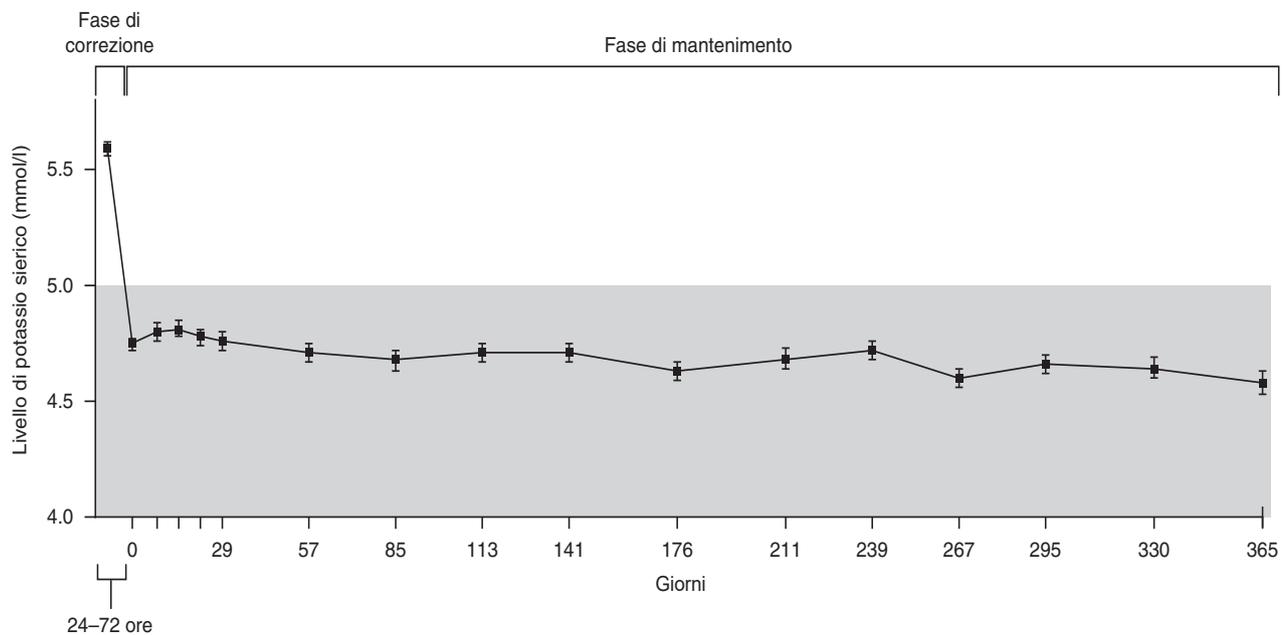


Figura 2. Efficacia della somministrazione acuta e cronica di ciclosilicato di sodio e zirconio. Adattata da Spinowitz et al.²⁵

fase di correzione di 3.5-5.5 mmol/l ed è stato avviato alla fase di mantenimento. Il 63% (466/746) ha completato lo studio a 12 mesi. Tra 3 e 12 mesi, i livelli sierici di K^+ erano 4.7 mmol/l, con valori medi di ≤ 5.1 e ≤ 5.5 mmol/l conseguiti rispettivamente dall'88% e 99% dei partecipanti. Da sottolineare che, dei 483 pazienti in trattamento con inibitori del SRAA al basale, l'87% ha mantenuto la terapia o ha aumentato il dosaggio, mentre solo l'11% ha interrotto la terapia. Lo studio ha dimostrato che SZC è efficace nell'ottenere rapidamente la normalizzazione dei livelli di K^+ e la monosomministrazione individualizzata di SZC si associa al mantenimento della normopotassiemia. SZC può essere quindi considerato un potassio-protettore che, somministrato congiuntamente alla terapia con inibitori del SRAA, ne consente l'ottimizzazione come raccomandato dalle linee guida (Figura 2)²⁵.

Lo studio DIALIZE, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, ha arruolato 196 pazienti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi stabile per almeno 3 mesi e HK persistente pre-dialisi²⁶. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con SZC 5 g/die o placebo nei giorni di non dialisi, con titolazione del dosaggio volto al mantenimento di normali livelli di K^+ per 4 settimane, mediante incrementi della dose di 5 g fino a 15 g. Alla fine del periodo di aggiustamento del dosaggio, il 37%, 43% e 19% dei pazienti assumevano SZC alla dose rispettivamente di 5 g, 10 g e 15 g. La percentuale di responder, definita come quei soggetti che hanno mantenuto un livello di K^+ sierico pre-dialisi tra 4.0 e 5.0 mmol/l è stata del 41.2% nel gruppo SZC e dell'1.0% nel gruppo placebo ($p < 0.001$). Alla fine del trattamento, il livello medio di K^+ sierico post-dialisi è stato 3.6 mmol/l nel gruppo SZC e 3.9 mmol/l nel gruppo placebo.

CONCLUSIONI

Gli studi clinici condotti con patiomer e SZC hanno dimostrato un effetto dose-dipendente di entrambi questi agenti sulla riduzione dei livelli di K^+ che può rivelarsi utile nell'ottimizzare la terapia con inibitori del SRAA nei pazienti con HK. Studi futuri dovranno ulteriormente valutare se questi nuovi trattamenti per l'HK possano verosimilmente migliorare l'outcome clinico nei pazienti con scompenso cardiaco o in quelle categorie di pazienti maggiormente a rischio per l'insorgenza di aritmie (es. pazienti con malattia cardiovascolare preesistente o con insufficienza renale cronica in stadio avanzato)²⁷.

RIASSUNTO

L'iperpotassiemia (HK) acuta e cronica è un evento frequente nei pazienti con insufficienza cardiaca derivante da ridotta funzionalità renale, meccanismi omeostatici disfunzionali e dall'effetto dei farmaci cardiovascolari. Farmaci come gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), l'inibitore della nepriliasina del recettore dell'angiotensina e della nepriliasina (ARNI) e i betabloccanti possono causare HK farmaco-indotta interferendo con l'escrezione di potassio. Finora le terapie per l'HK acuta e cronica sono state limitate a farmaci utilizzabili nella fase acuta e sub-acuta. Tuttavia, negli ultimi anni sono diventate disponibili nuove opzioni terapeutiche per la terapia acuta e cronica dell'HK. Patiomer e ciclosilicato di sodio e zirconio sono efficaci sia per il trattamento acuto che a lungo termine dell'HK nei pazienti con sindrome cardio-renale e in quelli con insufficienza cardiaca. Questi medicinali riducono significativamente il potassio sierico nei pazienti con HK trattati con inibitori del SRAA e consentono l'uso e la titolazione degli inibitori del SRAA in pazienti che non sono trattati in modo ottimale.

Parole chiave. Ciclosilicato di sodio e zirconio; Iperpotassiemia; Patiomer.

BIBLIOGRAFIA

1. Tamargo M, Tamargo J. New potassium binders reduce the risk of hyperkalemia in patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:193-4
2. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *Am J Manag Care* 2015;21(15 Suppl):s307-15.
3. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:180-188.
4. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
5. ECC Committee, Subcommittee and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2005;112(24 Suppl):IV1-203.
6. UK Kidney Association. Treatment of acute hyperkalemia in adults. 21 July 2020. <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/treatment-acute-hyperkalemia-adults> [ultimo accesso 20 ottobre 2021].
7. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:733-5.
8. Kamel KS, Schreiber M. Asking the question again: are cation exchange resins effective for the treatment of hyperkalemia? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4294-7.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726.
10. European Medicines Agency. Veltassa. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veltassa> [ultimo accesso 8 novembre 2021].
11. European Medicines Agency. Lokelma. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lokelma> [ultimo accesso 8 novembre 2021].
12. Li L, Harrison SD, Cope MJ, et al. Mechanism of action and pharmacology of patiomer, a nonabsorbed cross-linked polymer that lowers serum potassium concentration in patients with hyperkalemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21:456-65.
13. Montaperto AG, Gandhi MA, Gashlin LZ, Symoniak MR. Patiomer: a clinical review. *Curr Med Res Opin* 2016;32:155-64.
14. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ; PEARL-HF Investigators. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011;32:820-8.
15. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al.; OPAL-HK Investigators. Patiomer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372:211-21.
16. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al.; AMETHYST-DN Investigators. Effect of patiomer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:151-61.
17. Pitt B, Garza D. The tolerability and safety profile of patiomer: a novel polymer-based potassium binder for the treatment of hyperkalemia. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:525-35.
18. Lesko LJ, Offman E, Brew CT, et al. Evaluation of the potential for drug interactions with patiomer in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22:434-46.
19. Linder KE, Krawczynski MA, Laskey D. Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9): a novel agent for the treatment of hyperkalemia. *Pharmacotherapy* 2016;36:923-3.
20. Stavros F, Yang A, Leon A, Nuttall M, Rasmussen HS. Characterization of structure and function of ZS-9, a K⁺ selective ion trap. *PLoS One* 2014;9:e114686.
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;312:2223-33.
22. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in Heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1050-6.
23. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;372:222-31.
24. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, et al. Efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate for treatment of hyperkalemia: an 11-month open-label extension of HARMONIZE. *Am J Nephrol* 2019;50:473-80.
25. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, et al.; ZS-005 Study Investigators. Sodium zirconium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia: a 12-month phase 3 study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:798-809.
26. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, et al. A Phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1723-33.
27. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al.; CKD Prognosis Consortium. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:1535-42.