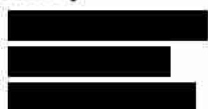


# Lokelma<sup>®</sup> (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

**Autorzy****Dane kontaktowe**

HealthQuest Sp. z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

**Zamawiający**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
ul. Postępu 14,  
02-676 Warszawa  
tel. +48 22 2457300  
fax. +48 22 4853007  
[www.astrazeneca.pl](http://www.astrazeneca.pl)

# Spis treści

Spis treści.....	2
Słowa kluczowe.....	4
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>13</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>15</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	15
2.1.1 Hiperkaliemia .....	15
2.1.2 Przewlekła choroba nerek .....	15
2.2 Klasyfikacja .....	16
2.2.1 Hiperkaliemia .....	16
2.2.2 Przewlekła choroba nerek .....	16
2.3 Etiologia i patogenezą .....	18
2.3.1 Hiperkaliemia .....	18
2.3.2 Przewlekła choroba nerek .....	19
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania .....	20
2.4.1 Hiperkaliemia .....	20
2.4.2 Przewlekła choroba nerek .....	21
2.5 Rozpoznawanie .....	29
2.5.1 Hiperkaliemia .....	29
2.5.2 Przewlekła choroba nerek .....	29
2.6 Epidemiologia.....	32
2.6.1 Hiperkaliemia .....	32
2.6.2 Przewlekła choroba nerek .....	35
2.7 Obciążenie chorobą .....	39
2.7.1 Śmiertelność i zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) .....	39
2.7.2 Jakość życia .....	42
2.7.3 Hiperkaliemia, a inhibitory RAAS .....	43
2.7.4 Obciążenie ekonomiczne .....	44
2.7.5 Obciążenie chorobą na podstawie danych <i>Global Burden of Disease (GBD)</i> .....	46
2.8 Aktualne postępowanie medyczne .....	47
2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	54
2.10 Wybór populacji docelowej .....	63
2.10.1 Liczebność populacji docelowej .....	64
<b>3 Interwencja .....</b>	<b>67</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	67
3.1.1 Status rejestracyjny technologii .....	68

3.1.2	Przeciwwskazania.....	68
3.1.3	Przedawkowanie .....	68
3.1.4	Działania niepożądane .....	69
3.2	Status refundacyjny w Polsce .....	70
3.2.1	Warunki refundacji dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu.....	70
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu .....	70
3.2.3	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	75
3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	76
3.2.5	Refundowane technologie medyczne .....	77
<b>4</b>	<b>Komparatory .....</b>	<b>79</b>
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	79
4.2	Charakterystyka komparatorów .....	80
4.2.1	Status rejestracyjny komparatora.....	81
4.2.2	Przeciwwskazania.....	82
4.2.3	Przedawkowanie .....	82
4.2.4	Działania niepożądane .....	82
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne .....</b>	<b>84</b>
5.1	Rodzaj i jakość dowodów .....	84
<b>6</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>86</b>
<b>7</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>87</b>
7.1	Refundowane technologie medyczne.....	87
	Spis rysunków.....	88
	Spis tabel .....	89
	Bibliografia .....	91



## Słowa kluczowe

sodu cyrkonu cyklokrzemian, hiperkaliemia, przewlekła choroba nerek, analiza problemu decyzyjnego

## Wykaz skrótów i akronimów

ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i> )
AWTTC	ang. <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i> )
HAS	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>
HF	Niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej, ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PAT	patiomer
PBS	ang. <i>The Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PChN	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease, CKD</i> )
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone system</i> )
RAASi	inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors</i> )
SBU	szw. <i>Statens beredning för medicinsk och social utvärdering</i>
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SZC	sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. <i>sodium zirconium cyclosilicate</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, SZC) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*, CKD) w stadium 3b-5 u dorosłych chorych stosujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi, ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest tożsama** ze wskazaniem refundacyjnym dla patiromeru (produkt leczniczy Veltassa, Obwieszczenie MZ) i tym samym **węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Lokelma ChPL). Zawężenie populacji względem wskazania rejestracyjnego uzasadnione jest opinią ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; AWA Veltassa 2023), zdaniem których **hiperkaliemia stanowi problem u pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN**.

Hiperkaliemia rzadko występuje przy współczynniku przesączania kłębuszkowego (GFR) przekraczającym 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stadium 1-2), a częstość jej występowania zwiększa się przy niższych wartościach GFR (Clase 2020, Kovesdy 2018). Ponadto, analiza wyników klinicznych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią włączonych do retrospektywnego, obserwacyjnego badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii przy użyciu bazy danych CPRD-HES, wykazała **wzrost częstości zgonów wraz ze spadkiem współczynnika eGFR** (Furuland 2018).

Stosowanie inhibitorów RAAS może prowadzić do hiperkaliemii wymagającej **zmniejszenia dawki RAASi lub zaprzestania ich stosowania**, co z kolei wiąże się z **ponad dwukrotnie większą śmiertelnością** (Epstein 2015). Dane literaturowe wskazują na **istotną potrzebę skutecznych metod leczenia hiperkaliemii**, które nie utrudniają stosowania ratujących życie inhibitorów RAAS zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Fudim 2018, Evans 2019, Rosano 2018).

**W związku z powyższym, pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w wyższych stadiach, którzy stosują inhibitory RAAS, stanowią populację, która odniesie największe korzyści z leczenia SZC.**

Nowe doustne leki wiążące potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian, zalecane w wytycznych praktyki klinicznej (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2023, ESC 2021), w sposób istotny wyróżniają się na tle terapii starej generacji, w szczególności pod względem **bezpieczeństwa stosowania**. Najnowsze polskie dane sprzedażowe terapii obniżających poziom potasu (niewielka sprzedaż preparatów zawierających polistyrenosulfonian sodu lub wapnia w porównaniu do szacowanej liczby pacjentów z hiperkaliemią w Polsce oraz wzrost sprzedanych opakowań refundowanego preparatu Veltassa w ostatnich miesiącach, tj. od kwietnia do lipca 2024) wskazują, że **istnieje duża potrzeba skutecznych i bezpiecznych terapii usuwających potas z organizmu**.

### Problem zdrowotny

Potas jest składnikiem mineralnym, który pełni istotną rolę w zapewnieniu właściwej gospodarki wodno-elektrolitowej w organizmie (Drabczyk 2024). Prawidłowy poziom potasu w surowicy wynosi 3,8-5,5 mmol/l (Wnęk 2024). **Hiperkaliemia, definiowana jako poziom potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l, to zaburzenie elektrolitowe, które może mieć**

**konsekwencje zagrażające życiu** (Franek 2023, Palmer 2021). Główną przyczyną zwiększenia stężenia potasu (prowadzącego do hiperkaliemii) jest pogorszenie czynności nerek i związane z nim zaburzenia (upośledzenie) wydalania potasu (Pecoits-Filho 2019), często w wyniku skojarzenia inhibitorów ACEI i spironolaktonu (Szczeklik 2023). **W związku z tym pacjenci z przewlekłą chorobą nerek stanowią grupę chorych szczególnie narażonych na hiperkaliemię.**

Zgodnie z definicją KDIGO z 2024 roku przewlekła choroba nerek to nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, utrzymujące się powyżej 3 miesięcy i wpływające na stan zdrowia pacjenta. W celu określenia zaawansowania PChN i związanego z nim ryzyka następstw klinicznych, stosuje się kryteria wielkości współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz albuminurii (Szczeklik 2019).

Tab. 1. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 204, Drabczyk 2013, Król 2008).

Kategoria GFR	GFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Nazwa opisowa
G1	≥90	prawidłowe lub zwiększone GFR
G2	60-89	niewielkie zmniejszenie GFR*
G3a	45-59	zmniejszenie GFR niewielkie do umiarkowanego
G3b	30-44	zmniejszenie GFR umiarkowane do ciężkiego
G4	15-29	ciężkie zmniejszenie GFR
G5	<15	schyłkowa niewydolność nerek

GFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego;

Nie ma stałej zależności między występowaniem i nasileniem objawów klinicznych, a nasileniem hiperkaliemii. U osób z powoli wzrastającym stężeniem K<sup>+</sup> we krwi czasami nie obserwuje się objawów pomimo dużej hiperkaliemii (K<sup>+</sup> >7,0 mmol/l). Hiperkaliemia zmniejsza potencjał spoczynkowy błon komórkowych, przez co upośledza powstawanie i rozchodzenie się bodźców (Szczeklik 2023). W przebiegu hiperkaliemii występują głównie objawy upośledzonej czynności mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego i ośrodkowego układu nerwowego (Franek 2023, Szczeklik 2023). Do wczesnych objawów nadmiaru potasu zalicza się również ogólne osłabienie, duszność oraz szybkie męczenie się spowodowane osłabieniem mięśni oddechowych (Drabczyk 2024).

Leczenie hiperkaliemii opiera się na usunięciu przyczyny, która spowodowała zwiększenie stężenia potasu we krwi (jeśli jest to możliwe) oraz usunięciu nadmiaru potasu z organizmu, jeżeli hiperkaliemia stanowi zagrożenie dla zdrowia lub życia pacjenta (Szczeklik 2023, Drabczyk 2024). W leczeniu mającym na celu usunięcie nadmiaru potasu z surowicy stosuje się:

- diuretyki pętlowe, np. furosemid, w szczególnych przypadkach, tj. u chorych z zachowaną diurezą (KDIGO 2021/2024, UKKA 2023, NNUH 2023, KHA 2020);
- terapie starej generacji - żywice kationowymienne, tj. polistyrenosulfonian sodu, polistyrenosulfonian wapnia (UKKA 2023, NNUH 2023, KHA 2020),
- **nowe doustne leki wiążące potas:**
  - sodu cyrkonu cyklokrzemian (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2023),
  - patiromer (KDIGO 2024, UKKA 2023).



Diuretyki pętłowe (np. furosemid) mogą stanowić **uzupełnienie leczenia przewlekłej hiperkaliemii**, w szczególnych przypadkach, tj. u pacjentów bez oligurii i z nadmierną objętością płynów (KDIGO 2021, UKKA 2023).

**Nowe doustne leki wiążące potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer) zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia hiperkaliemii (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2023, ESC 2021) jako opcje terapeutyczne usuwające potas z organizmu. Zdecydowaną przewagę na tle terapii starej generacji, których stosowanie wiązało się ze słabą tolerancją (KDIGO 2024), stanowi fakt, że nowe doustne leki wiążące potas są stosunkowo bezpieczne w długotrwałym stosowaniu. Należy również zaznaczyć, że korzystanie z terapii nowej generacji może pomóc w ułatwieniu podstawowego stosowania RAASi/MRA.**

W porównaniu do terapii starej generacji, poza różnicami w bezpieczeństwie/tolerancji, nowe leki doustne charakteryzują się (KDIGO 2024):

- lepszą selektywnością wobec jonów potasu: sodu cyrkonu cyklokrzemian jest **wysoce selektywny** nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe; patiromer wiąże również magnez i fosforany (poprzez uwalniany wapń), natomiast terapie starej generacji poza potasem wiążą magnez i wapń; w porównaniu do SPS, SZC wykazuje 9 razy większą zdolność do wiązania  $K^+$  i >125 razy większą selektywność wobec jonów  $K^+$  (Stavros 2014);
- szybkim czasem działania: 4-7 h w przypadku patiromeru, natomiast w przypadku SZC redukcję poziomu potasu obserwuje się już w ciągu 1 godziny, a normokaliemia uzyskiwana jest w ciągu 24-48 h, w porównaniu do kilku godzin, a nawet kilku dni dla SPS/CPS;
- korzystniejszym dawkowaniem: zgodnie z odpowiednimi ChPL odpowiednia dawka sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru stosowania jest raz dziennie (w przypadku SZC jedynie w fazie korygującej, tj. maksymalnie przez 72 h, stosuje się określoną dawkę trzy razy dziennie); natomiast stosowanie SPS/CPS wymaga przyjęcia kilku dawek dziennie; w badaniu APETIZE wykazano, że pacjenci preferują stosowanie SZC i PAT raz dziennie w porównaniu do SPS/CPS w celu kontroli poziomu potasu bez względu na analizy region (Wheeler 2024).

Dodatkowo na tle patiromeru i terapii starej generacji sodu cyrkonu cyklokrzemian wyróżnia się **niewielką interakcją z innymi lekami doustnymi**. Jedynie w przypadku leków o działaniu klinicznym zależnym od pH żołądka, SZC należy podać 2 godziny przed lub 2 godziny po podaniu doustnym produktu leczniczego. W przypadku patiromeru i leków starej generacji (SPS/CPS) należy zachować 3-godzinny odstęp pomiędzy lekami (przy stosowaniu SPS/CPS w przypadku gastroparezy należy zachować 6-godzinny odstęp pomiędzy lekami) (KDIGO 2024).

Wyniki randomizowanego badania APETIZE wskazują, że **nowe leki doustne, w szczególności sodu cyrkonu cyklokrzemian, są najczęściej wybieranymi terapiami wiążącymi potas**: w Stanach Zjednoczonych SZC i PAT jako terapię preferowaną wybrało odpowiednio 26% i 21% uczestników badania (w porównaniu do 7% dla SPS/CPS), w Kanadzie - odpowiednio 67% i 17% (w porównaniu do 8% dla SPS/CPS) i w Europie - 36% i 31% (w porównaniu do 18% dla SPS/CPS). W badaniu wykazano również, że nowe terapie wiążące

potas uzyskały lepszą ogólną ocenę smaku (uwzględniającą smak, zapach, konsystencję i odczucie w ustach) w porównaniu do SPS/CPS (Wheeler 2024).

W związku z powyższym, **terapię nowej generacji, tj. sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer, są preferowanymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu hiperkaliemii, których stosowanie powinno być zalecane przez klinicystów** (Rossignol 2023).

### **Epidemiologia**

Dane epidemiologiczne w hiperkaliemii są ograniczone. Częstość występowania hiperkaliemii wydaje się różnić w zależności od położenia geograficznego, warunków szpitalnych i różnych populacji pacjentów, a także stosowanej definicji hiperkaliemii (Larivée 2023).

Ogólnoświatowa zachorowalność na hiperkaliemię jest trudna do oszacowania z powodu braku rutynowego monitorowania  $K^+$  nawet w populacji pacjentów wysokiego ryzyka (Palmer 2021). W Kanadzie i w Irlandii wśród pacjentów hospitalizowanych odnotowano zachorowalność na poziomie odpowiednio 3,5% ( $>5,5$  mmol/L; Fleet 2012) i 4,9% ( $>5,0$  mmol/L; Conway 2015).

**W populacji ogólnej hiperkaliemia występuje rzadko** (Palmer 2021). Według szacunków *National Kidney Foundation* (NKF), na podstawie danych literaturowych, **częstość występowania hiperkaliemii w populacji ogólnej wynosi 2-3%**, przy czym w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek może wynosić nawet 40-50% (NKF, Kovesdy 2014). W metaanalizie, przeprowadzonej na podstawie 27 międzynarodowych kohort, częstość występowania hiperkaliemii (definiowanej jako  $K^+ >5,5$  mmol/l) wahała się od 0,49% w populacji ogólnej/kohortach wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego do 4,23% wśród kohort z PChN (Kovesdy 2018).

**Choroba nerek jest głównym czynnikiem ryzyka hiperkaliemii**, co potwierdzają wyniki badania Kovesdy 2018, w którym wykazano, że współczynnik eGFR ma prawie liniowy związek z hiperkaliemią. U pacjentów z PChN w stadium  $\geq 3$  obserwowano prawie trzykrotny wzrost ryzyka hiperkaliemii ( $K^+ >5,5$  mmol/l) przy redukcji eGFR o 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Kovesdy 2018). Na podstawie retrospektywnego badania obserwacyjnego Vega 2019 częstość występowania hiperkaliemii u pacjentów z PChN w poszczególnych stadiach choroby jest następująca: G3 - 7,2%, w tym: PChN G3a - 5,7%, PChN G3b - 8,6%; PChN G4 - 9,3%, PChN G5 - 17,3%.

Dane dotyczące epidemiologii PChN w Polsce (w tym w poszczególnych stadiach) nie są systematycznie zbierane i udostępniane. O ile dane dotyczące pacjentów w ostatnim stadium choroby można pozyskać z uwagi na fakt, że większość pacjentów w tym stadium podlega ciągłej opiece świadczeniodawców raportujących do NFZ, o tyle dane o chorych w początkowych, bezobjawowych stadiach PChN są szczególnie trudne do pozyskania. Wynika to głównie z powodu późnego wykrycia i późnego objęcia opieką (bądź braku opieki) chorych przez świadczeniodawców raportujących do płatnika (NFZ PChN, Gellert 2018).

We współczesnym świecie stale rośnie liczba przypadków chorób nerek (Rutkowski 2008). **Zachorowalność roczna na PChN na świecie wynosi ok. 150 mln** (Szczeklik 2019).

Według wyników ogólnoświatowego badania *Global Burden of Disease 2017* PChN dotknęła w 2017 roku ok. 697,5 miliona ludzi na całym świecie (9,1%) w porównaniu z 549,2 mln w 2007 roku (**wzrost o 27% w ciągu 10 lat**) oraz spowodowała 1,2 mln zgonów, w porównaniu z 920 tys. w 2007 roku (**wzrost o 34% w ciągu 10 lat**) (Fraser 2019, NFZ PChN). Starsze dane

wskazują na podwojenie liczby zgonów z 0,6 miliona w 1990 roku do 1,2 miliona w 2016 roku (Bikbov 2020).

Szacuje się, że na PChN choruje 382-873 mln osób (średnio 600 mln) na świecie, w tym w Polsce 2,7-6,2 mln (średnio 4,24 mln) (Rutkowski PChN). Według innych źródeł prawie 700 milionów ludzi na świecie jest dotkniętych przez PChN, z czego większość pacjentów ma 3 stadium choroby (Bikbov 2020, Hill 2016).

Zgodnie z najnowszą publikacją Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, liczba chorych w Polsce w stadium G3-G5 wynosi blisko 2,2 mln osób (Gellert 2021).

Chorobowość globalna PChN w zależności od stadium choroby, na podstawie danych literaturowych (przegląd systematyczny z metaanalizą), wynosi odpowiednio: G1 - 3,5%; G2 - 3,9%; G3 - 7,6%, G4 - 0,4%; G5 - 0,1% (Hill 2016). Według najnowszych danych Global Burden of Disease w 2017 r. częstość występowania PChN oszacowano na ok. 9,1% w populacji światowej, w tym w stadiach 1 i 2 - 5,0%, stadium 3 - 3,9%; stadium 4 - 0,16%; stadium 5 - 0,07% (GBD 2020).

### Obciążenie chorobą

Hiperkaliemia jest problemem zdrowotnym powodującym duże obciążenia (zdrowotne i finansowe) zarówno dla pacjenta, jak i systemu opieki zdrowotnej (Larivée 2023). Dowody naukowe wskazują, że wysokie stężenie potasu powoduje zwiększenie ryzyka:

- hospitalizacji - **większe ryzyko hospitalizacji u pacjentów z hiperkaliemią ( $K^+ >6,0$  mmol/l) w porównaniu do pacjentów z normokaliemią: HR=1,89 [95%CI: 1,69; 2,11] (Palaka 2019);**
- zgonu - **większa częstość występowania zgonów u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią:**
  - w grupie pacjentów z  $K^+ \geq 6,0$  mmol/l w porównaniu z pacjentami  $K^+ 4,5-4,9$  mmol/l: IRR=3,31 [95% CI: 2,52; 4,34] (Luo 2016);
  - w grupie pacjentów z  $K^+ 5,5-6,0$  mmol/l i  $K^+ \geq 6,0$  mmol/l w porównaniu z referencyjnym zakresem  $K^+ 4,5 < 5,0$  mmol/l: odpowiednio IRR=1,60 [95% CI: 1,52; 1,68] oraz 2,88 [95% CI: 2,61; 3,18] (Furuland 2018);
- zdarzeń sercowo-naczyniowych - **większa częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią:**
  - w grupie pacjentów z  $K^+ \geq 6,0$  mmol/l w porównaniu z pacjentami  $K^+ 4,5-4,9$  mmol/l: IRR=1,88 [95% CI: 1,66; 2,12] (Luo 2016);
  - w grupie pacjentów z  $K^+ 5,5-6,0$  mmol/l i  $K^+ \geq 6,0$  mmol/l w porównaniu z referencyjnym zakresem  $K^+ 4,5 < 5,0$  mmol/l: odpowiednio IRR=1,07 [95% CI: 1,00; 1,15] i 1,15 [95%CI: 0,98; 1,36] (Furuland 2018).

Hiperkaliemia wiąże się ze znacznym wzrostem śmiertelności - każdy wzrost stężenia potasu w surowicy o 0,5 mmol/l powyżej 4,5 mmol/l powoduje wzrost ryzyka zgonu bez względu na przyczynę. Obserwowane wskaźniki śmiertelności u pacjentów z hiperkaliemią są nawet 6-krotnie większe niż u osób bez hiperkaliemii (Collins 2017).

Objawy związane z hiperkaliemią mogą wpływać na życie codzienne i prawdopodobnie obniżać jakość życia pacjentów. Choroba może jednak przebiegać bezobjawowo, a pacjenci

mogą nie być jej świadomi do czasu wystąpienia zdarzenia sercowego lub arytmii albo zdiagnozowania ich po przyjęciu do szpitala lub w nagłym wypadku (Packham 2016, Tapiawala 2004, Lehnhardt 2011, Raebel 2012, Mohammed 2012). W związku z tym ocena wpływu hiperkaliemii na jakość życia jest trudna. Badanie opublikowane w 2021 r., przeprowadzone w oparciu o dane z programu *Adelphi Real World* dotyczącego przewlekłej choroby nerek, wykazało **znaczące obniżenie wyników w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia** we wszystkich domenach kwestionariusza *Kidney Disease Quality of Life (KDQOL-36)* u niedializowanych pacjentów z PChN i hiperkaliemią w porównaniu do pacjentów (Grandy 2021).

Hiperkaliemia wiąże się również ze znacznym obciążeniem ekonomicznym w postaci **zwiększenia wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej oraz związanych z tym kosztami**. Dowody naukowe wskazują, że pacjenci z wysokim poziomem stężenia potasu w surowicy w porównaniu do pacjentów bez hiperkaliemii wymagają częściej leczenia szpitalnego (37,4% vs 3,4%), ale również większej liczby wizyt ambulatoryjnych (75,5% vs 47,7%) (Xie 2014). Wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których wystąpił pierwszy przypadek hiperkaliemii obserwowano **znaczny wzrost wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w ciągu sześciu miesięcy po wystąpieniu hiperkaliemii** w porównaniu do sześciu miesięcy przed zgłoszeniem zdarzenia, w tym wzrost hospitalizacji w trybie ostrym (57,1% vs 33,8%), przyjęć na oddział intensywnej terapii (12,2% vs 2,1%) oraz przyjęć w trybie ambulatoryjnym/na oddziale ratunkowym (60,8% vs 57,0%) (Thomsen 2017a, Thomsen 2017b). Badania wykazały również, że hiperkaliemia wiąże się **ze zwiększoną długością pobytu w szpitalu** (Thomsen 2017b, Thomsen 2017c, Furuland 2018a). Większe wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej oraz zwiększona długość pobytu w szpitalu, przekłada się na wyższe koszty opieki zdrowotnej (Woolley 2016).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®) pokrywa populację chorych z największym ryzykiem hospitalizacji, zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Niekorzystne wyniki u chorych z wysokim stężeniem potasu wskazują na **dużą potrzebę skutecznych terapii regulujących stężenie K<sup>+</sup>, w szczególności u pacjentów z chorobami współistniejącymi**.

Proponowane warunki objęcia refundacją sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®) obejmują włączenie do istniejącej grupy limitowej 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiromer, w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym ██████████

Spośród terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu hiperkaliemii, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) ze środków publicznych w Polsce w leczeniu hiperkaliemii finansowany jest jedynie patiromer. **W związku z tym, patiromer stanowi odpowiedni komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®), będącego przedmiotem niniejszej analizy.**

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®) w leczeniu dorosłych chorych z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5 stosujących inhibitory RAAS.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.



Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5 stosujący inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)
Interwencja (I)	sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®, SZC)
Komparator (C)	patiromer (PAT)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności, na podstawie odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana poziomu potasu w surowicy;</li> <li>• odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym;</li> <li>• odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii.</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania pierwotne - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną;</li> <li>• badania wtórne;</li> <li>• dodatkowe dowody naukowe:</li> </ul>

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, 5 g, 30 szasz., SZC) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*, CKD) w stadium 3b-5 u dorosłych chorych stosujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi, ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest tożsama** ze wskazaniem refundacyjnym dla patiromeru (produkt leczniczy Veltassa, Obwieszczenie MZ) i tym samym **węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Lokelma ChPL). Zawężenie populacji względem wskazania rejestracyjnego uzasadnione jest opinią ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; AWA Veltassa 2023), zdaniem których **hiperkaliemia stanowi problem u pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN**.

Hiperkaliemia rzadko występuje przy współczynniku przesączania kłębuszkowego (GFR) przekraczającym 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stadium 1-2), a częstość jej występowania zwiększa się przy niższych wartościach GFR (Clase 2020, Kovesdy 2018). Ponadto, analiza wyników klinicznych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią włączonych do retrospektywnego, obserwacyjnego badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii przy użyciu bazy danych CPRD-HES, wykazała **wzrost częstości zgonów wraz ze spadkiem współczynnika eGFR** (Furuland 2018).

Stosowanie inhibitorów RAAS może prowadzić do hiperkaliemii wymagającej **zmniejszenia dawki RAASi lub zaprzestania ich stosowania**, co z kolei wiąże się z **ponad dwukrotnie większą śmiertelnością** (Epstein 2015). Dane literaturowe wskazują na **istotną potrzebę skutecznych metod leczenia hiperkaliemii**, które nie utrudniają stosowania ratujących życie inhibitorów RAAS zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Fudim 2018, Evans 2019, Rosano 2018).

**W związku z powyższym, pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w wyższych stadiach, którzy stosują inhibitory RAAS, stanowią populację, która odniesie największe korzyści z leczenia SZC.**

Nowe doustne leki wiążące potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian, zalecane w wytycznych praktyki klinicznej (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2023, ESC 2021), **w sposób istotny wyróżniają się na tle terapii starej generacji**, w szczególności pod względem **bezpieczeństwa stosowania**. Najnowsze polskie dane sprzedażowe terapii obniżających poziom potasu (niewielka sprzedaż preparatów zawierających polistyrenosulfonian sodu lub wapnia w porównaniu do szacowanej liczby pacjentów z hiperkaliemią w Polsce oraz wzrost sprzedanych opakowań refundowanego preparatu Veltassa w ostatnich miesiącach, tj. od kwietnia do lipca 2024) wskazują, że **istnieje duża potrzeba skutecznych i bezpiecznych terapii usuwających potas z organizmu**.

Analizy problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii.

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),

- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) na świecie i w Polsce wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych i wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

#### 2.1.1 Hiperkaliemia

Potas jest składnikiem mineralnym uczestniczącym w wielu reakcjach enzymatycznych i syntezie białek ustrojowych. Pełni istotną rolę w zapewnieniu właściwej gospodarki wodno-elektrolitowej w organizmie. Potas jest także niezbędny do utrzymania równowagi kwasowo-zasadowej. Ponadto uczestniczy w przewodzeniu impulsów nerwowych oraz w kontroli pracy mięśni. Potas wywiera także korzystny wpływ na pracę mięśnia sercowego (Wnęk 2024). Nerki są najważniejszym narządem regulującym stężenie potasu. Pierwiastek ten jest dostarczany do organizmu z pokarmami i płynami (Drabczyk 2024).

Badanie stężenia potasu w surowicy krwi to jedno z najczęściej wykonywanych badań laboratoryjnych u osób zdrowych jako rutynowe badanie kontrolne oraz w przypadku wielu chorób. Prawidłowy poziom potasu w surowicy wynosi 3,8-5,5 mmol/l (Wnęk 2024).

**Hiperkaliemia, definiowana jako podwyższony poziom potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l, to zaburzenie elektrolitowe, które może mieć konsekwencje zagrażające życiu** (Franek 2023, Palmer 2021). Inne źródła podają definicję hiperkaliemii jako stężenie potasu w surowicy powyżej 5,0 mmol/l (Ben Salem 2014, Dunn 2015).

Wiele czynników wpływa na homeostazę potasu, dlatego ważne jest, aby określić, czy hiperkaliemia utrzymuje się, czy jest zjawiskiem przejściowym. Do tego konieczne jest powtarzanie kolejnych pomiarów stężenia potasu w surowicy (Gumz 2015).

Ryzyko rozwoju hiperkaliemii jest zwiększone u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą i niewydolnością serca oraz u osób otrzymujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi, ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*). Istnieje silny związek między inhibitorami RAAS (tj. inhibitorami konwertazy angiotensyny [ACEi, ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*], antagonistami receptora angiotensyny [ARB, ang. *angiotensin receptor blocker*] i antagonistami receptora mineralokortykosteroidowego [MRA, ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*]) i hiperkaliemią (Larivée 2023).

Analizowane wskazanie dotyczy pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek, w związku z tym dodatkowo przedstawiono opis problemu zdrowotnego jakim jest PChN. Należy zaznaczyć, że rokowanie hiperkaliemii w dużym stopniu zależy od chorób współistniejących, w tym przypadku przewlekłej choroby nerek.

#### 2.1.2 Przewlekła choroba nerek

Zgodnie z definicją KDIGO z 2024 roku przewlekła choroba nerek (PChN, ang. *Chronic Kidney Disease*, CKD) to nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, utrzymujące się powyżej 3 miesięcy i wpływające na stan zdrowia pacjenta.

Wpływ na zdrowie pacjenta w definicji przewlekłej choroby nerek ma zwracać uwagę na różnorodność nieprawidłowości budowy i czynności nerek, z których nie wszystkie mają



znaczenie dla zdrowia. Kryterium czasowe jest konieczne do odróżnienia PChN od ostrego uszkodzenia nerek (Drabczyk 2013).

W klasyfikacji ICD-10 przewlekła choroba nerek oznaczona jest kodami:

- N18 - Przewlekła niewydolność nerek;
- N18.0 - Schyłkowa niewydolność nerek;
- N18.8 - Inna przewlekła niewydolność nerek;
- N18.9 - Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona;
- N19 - Nieokreślona niewydolność nerek (ICD-10, MAHTA 2019).

## 2.2 Klasyfikacja

### 2.2.1 Hiperkaliemia

Hiperkaliemię ze względu na stężenie potasu ( $K^+$ ) dzielimy na:

- łagodną: 5,6-6,5 mmol/l;
- umiarkowaną: 6,6-7,5 mmol/l;
- ciężką: >7,5 mmol/l (Szczeklik 2023).

### 2.2.2 Przewlekła choroba nerek

W celu określenia zaawansowania PChN i związanego z nim ryzyka następstw klinicznych, takich jak postęp PChN, konieczność leczenia nerkozastępczego lub zdarzenia sercowo-naczyniowe, stosuje się kryteria wielkości współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz albuminurii (Szczeklik 2019).

W poniższych tabelach przedstawiono kategorie eGFR oraz kategorie albuminurii. W przypadku braku dowodów na uszkodzenie nerek, prawidłowe lub zwiększone GFR (G1) oraz niewielkie zmniejszenie GFR (G2) nie spełnia kryteriów PChN (KDIGO 2024).

Tab. 3. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 204, Drabczyk 2013, Król 2008).

Kategoria GFR	GFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Nazwa opisowa	Inne używane pojęcia
G1	≥90	prawidłowe lub zwiększone GFR	uszkodzenie nerek pod postacią albuminurii, białkomoczu, krwinkomoczu bądź uszkodzenie nerek widoczne w badaniach obrazowych
G2	60-89	niewielkie zmniejszenie GFR*	utajona niewydolność nerek
G3a	45-59	zmniejszenie GFR do niewielkiego umiarkowanego	jawna wyrównana niewydolność nerek

Kategoria GFR	GFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Nazwa opisowa	Inne używane pojęcia
G3b	30-44	zmniejszenie umiarkowane do ciężkiego GFR	
G4	15-29	ciężkie zmniejszenie GFR	jawna niewyrównana niewydolność nerek
G5	<15	schyłkowa niewydolność nerek	mocznica

GFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; \* w stosunku do wartości u młodych osób dorosłych. Pojęcie „przewlekła niewydolność nerek” odnosi się do stadium G3-G5 PChN. Stadium G5 to schyłkowa niewydolność nerek lub mocznica (Myśliwiec 2023).

**Hiperkaliemia rzadko występuje przy współczynniku przesączania kłębuszkowego (GFR) przekraczającym 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a częstość jej występowania zwiększa się przy niższych wartościach GFR (Clase 2020).**

Tab. 4. Kategorie albuminurii (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu) zaawansowania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 2024, Drabczyk 2013).

Kategoria	Utrata albuminy z moczem, mg/d	ACR	Nazwa opisowa
A1	<30	<30 mg/g (<3 mg/mmol)	albuminuria nieobecna lub łagodna
A2	30-300	30-300 mg/g (3-30 mg/mmol)	albuminuria umiarkowana* (dawniej „mikroalbuminuria”)
A3	>300	>300 mg/g (>30 mg/mmol)	albuminuria ciężka** (dawniej „makroalbuminuria”)

\* w stosunku do młodych osób dorosłych; ACR - wskaźnik albumina/kreatynina.

Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2024, w celu właściwej oceny ryzyka progresji PChN, kryteria GFR i albuminurii powinny być rozpatrywane łącznie (patrz Rys. 1 poniżej).

Rys. 1. Kryteria GFR i albuminurii łącznie (KDIGO 2024).

		A1	A2	A3
GFR ml/min/1,73m <sup>2</sup>		<30 mg/d	30-300 mg/d	>300 mg/d
G1	> 90			
G2	60-89			
G3a	45-59			
G3b	30-44			
G4	15-29			
G5	< 15			

Kolor zielony - małe ryzyko, żółty - ryzyko umiarkowane, pomarańczowy - ryzyko duże, czerwony - ryzyko bardzo duże.

## 2.3 Etiologia i patogeneza

### 2.3.1 Hiperkaliemia

Ze względu na złożoną patofizjologię, należy wziąć pod uwagę wiele potencjalnych przyczyn podczas oceny pacjentów z hiperkaliemią (Larivée 2023), które opisano poniżej.

Wyróżnia się następujące przyczyny występowania hiperkaliemii (Szczeklik 2023):

- 1) nadmierna podaż potasu<sup>1</sup> u chorych z upośledzoną z czynnością wydalniczą nerek lub z upośledzonym transportem potasu do komórek;
- 2) upośledzenie wydalania potasu przez nerki:
  - organiczne: ostra lub przewlekła niewydolność nerek (mała liczba nefronów, hiperkaliemia mocznicowa);
  - czynnościowe (hiperkaliemia niemocznicowa):
    - niedobór aldosteronu lub glikokortykosteroidów - wrodzony lub nabyty;
    - hipoadsteronizm hiporeninowy - u chorych z nefropatią cukrzycową, toczniową, analgetyczną lub związaną z AIDS;
    - oporność cewek nerkowych na aldosteron - hipoadsteronizm rzekomy typu I, II lub III;
    - hiperkaliemie polekowe - inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), blokery receptora angiotensynowego (ARB) lub aldosteronowego (spironolakton, eplerenon), inhibitory reniny, suplementy potasu, niesteroidowe leki przeciwzapalne (hamujące wydzielanie reniny), blokery kanału sodowego ENaC w cewkach nerkowych (amiloryd, triamteren, trimetoprim, cyklosporyna, takrolimus), heparyna, glikozydy nasercowe;
- 3) upośledzenie dokomórkowego transportu potasu:
  - blokada receptora adrenergicznego  $\beta_2$ ;
  - pobudzenie receptora adrenergicznego  $\alpha$ ;
  - neuropatia wegetatywna;
  - niedobór insuliny;
  - niedobór aldosteronu - blokada układu RAA;
  - kwasica nieoddechowa;
- 4) nadmierne uwalnianie potasu z komórek:

---

<sup>1</sup> dieta (żywność) bogata w potas: ziemniaki, dynia, awokado, banany, soczewica, fasola i inne rośliny strączkowe, soki owocowe i napoje bezalkoholowe, produkty mięsne oraz zamienniki chlorku sodu i suplementacja potasu (Larivée 2023).

- rabdomioliza;
- hipotermia - zbyt szybkie wyprowadzanie z hipotermii;
- zespół rozpadu nowotworu;
- kwasica nieoddechowa;
- sepsa;
- hipertermia złośliwa;
- hipermolalność płynu pozakomórkowego - hiperglikemia insulinooporna, podanie mannitolu;
- hiperkaliemiczne porażenie okresowe

5) hiperkaliemia rzekoma - jest wynikiem pozaustrojowego uwalniania potasu z krwinek (nadpłytkowość >900 000/ $\mu$ l, leukocytoza >70 000/ $\mu$ l, hemoliza próbki krwi).

U osób zdrowych nawet duża podaż potasu z pokarmem nie ma większego wpływu na kaliemię, dzięki szybkiemu przesuwaniu jonów potasu  $K^+$  z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do komórek (proces ten wzmacnia insulina i aminy katecholowe pobudzające receptory  $\beta$ -adrenergiczne) oraz dużej sprawności nerek (Szczeklik 2023).

**Główną przyczyną zwiększenia stężenia potasu (prowadzącego do hiperkaliemii) jest pogorszenie czynności nerek i związane z nim zaburzenia (upośledzenie) wydalania potasu (Pecoits-Filho 2019), często w wyniku skojarzenia inhibitorów ACEI i spironolaktonu (nierzadko dodatkowo bloker receptora angiotensynowego lub preparat potasu) (Szczeklik 2023). W związku z tym pacjenci z PChN stanowią grupę chorych szczególnie narażonych na hiperkaliemię.**

Należy jednak zaznaczyć, że w praktyce klinicznej rozwój hiperkaliemii jest zwykle wynikiem połączenia czynników nakładających się na dysfunkcję nerek, takich jak cukrzyca z wysokim stężeniem glukozy lub hipoadosteronizm hiporeninemiczny (często występujący u chorych z cukrzycą) oraz zaawansowane stadia niewydolności serca z towarzyszącym zmniejszeniem perfuzji nerek (Pecoits-Filho 2019).

### 2.3.2 Przewlekła choroba nerek

PChN jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki. Dwie główne przyczyny przewlekłej choroby nerek to cukrzyca (nefropatia cukrzycowa) i nadciśnienie (nefropatia nadciśnieniowa) (AWA Ketosteril 2019). Do innych stanów, wpływających na nerki należy:

- kłębuszkowe zapalenie nerek;
- cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub polekowe uszkodzenie nerek) oraz wielotorbielowate zapalenie nerek;
- nefropatia niedokrwienna;
- zniekształcenia, pojawiające się w momencie rozwoju prenatalnego w łonie matki;
- toczeń rumieniowaty i inne choroby wpływające na system odpornościowy organizmu;



- zatory wywołane problemami takimi, jak kamienie nerkowe, guzy lub powiększona prostata u mężczyzn;
- wielokrotne infekcje dróg moczowych (Myśliwiec 2023, AWA Ketosteril 2019, NKF Poradnik).

PChN rzadziej powodowana jest schorzeniami takimi jak: nefropatia zaporowa, układowe choroby tkanki łącznej, sarkoidoza, amyloidoza, szpiczak plazmocytowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, zespół Alporta, nefropatia HIV (Myśliwiec 2023).

W Polsce najczęstsze przyczyny wystąpienia przewlekłej choroby nerek to (MAHTA 2019):

- pierwotne kłębuszkowe zapalenie nerek (26,4%);
- nefropatia cukrzycowa (19,2%);
- cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (16,5%);
- nefropatia nadciśnieniowa (8,9%);
- wielotorbielowatość nerek (8,9%);
- przyczyny inne i nieznane (9,13%).

Większość przewlekłych chorób nerek może powodować stopniową utratę nefronów, co prowadzi do przeciążenia pozostałych, przede wszystkim z powodu hiperfiltracji. Początkowo kłębuszki ulegają przerostowi, następnie dochodzi do ich stwardnienia i włóknienia tkanki śródmiąższowej, co powoduje upośledzenie czynności nerek (AWA Ketosteril 2019).

## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

### 2.4.1 Hiperkaliemia

Nie ma stałej zależności między występowaniem i nasileniem objawów klinicznych, a nasileniem hiperkaliemii. U osób z powoli wzrastającym stężeniem  $K^+$  we krwi czasami nie obserwuje się objawów pomimo dużej hiperkaliemii ( $K^+ > 7,0$  mmol/l) (Szczeklik 2023).

Hiperkaliemia zmniejsza potencjał spoczynkowy błon komórkowych, przez co upośledza powstawanie i rozchodzenie się bodźców (Szczeklik 2023). Występują głównie objawy upośledzonej czynności:

- mięśni szkieletowych - osłabienie lub porażenie będące objawem zaburzenia czynności miocytów i neurocytów;
- mięśnia sercowego - zaburzenia rytmu serca (asystolia, migotanie komór), zmniejszenie objętości wyrzutowej serca, zmiany w EKG;
- ośrodkowego układu nerwowego - mrowienie, splątanie (Franek 2023, Szczeklik 2023).

Do wczesnych objawów nadmiaru potasu zalicza się również ogólne osłabienie, duszność oraz szybkie męczenie się spowodowane osłabieniem mięśni oddechowych (Drabczyk 2024).

Zwykle u pacjentów z łagodną hiperkaliemią nie występują żadne objawy (Drabczyk 2024), jednak wyższe poziomy mogą wiązać się z hiperkaliemią z zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca. W większości przypadków arytmie te występują w przypadku poziomu potasu powyżej 6,5 mmol/l. Jednak u niektórych pacjentów arytmia może rozwinąć się już przy niższym poziomie potasu. Z drugiej strony, u pacjentów z przewlekłą hiperkaliemią (np. pacjenci dializowani) mogą nie występować żadne objawy, pomimo znacznego zwiększenia poziomu potasu. Przypuszcza się, że jest to spowodowane mechanizmami kompensacyjnymi skutkującymi wewnątrzkomórkowym magazynowaniem potasu. Oprócz poziomu w surowicy, rolę w ustaleniu czy u pacjenta wystąpią objawy odgrywa temp wzrostu (Larivée 2023).

Dodatkowo, w obrazie klinicznym hiperkaliemii mogą dominować objawy choroby podstawowej (Szczeklik 2023).

**U pacjentów z hiperkaliemią, w szczególności u pacjentów tych z PChN, niewydolnością serca i cukrzycą, wzrasta ryzyko zgonu, chorób układu krążenia, progresji PChN oraz hospitalizacji (Palmer 2021) - szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 2.7.1.**

Należy jednak zaznaczyć, że dokładny poziom stężenia  $K^+$  zagrażającego życiu pozostaje kontrowersyjny. Ryzyko hiperkaliemii i optymalny zakres stężenia  $K^+$  w surowicy może różnić się w zależności od indywidualnych chorób współistniejących pacjenta, takich jak: przewlekła choroba nerek, HF lub cukrzyca. Ważne jest również uwzględnienie tempa wzrostu stężenia  $K^+$  - w przypadku szybkiego wzrostu ryzyko zaburzeń serca jest bardziej prawdopodobne niż w przypadku stałego wzrostu w ciągu kilku miesięcy (Palmer 2021).

## 2.4.2 Przewlekła choroba nerek

### Obraz kliniczny i przebieg naturalny

U większości chorych nie występują żadne poważne objawy przewlekłej choroby nerek, dopóki choroba ta nie rozwinie się do postaci zaawansowanej (NHS CKD).

Choroba nerek we wczesnym etapie rozwoju nie powoduje objawów, ponieważ organizm zazwyczaj jest w stanie poradzić sobie ze znacznym osłabieniem czynności nerek. Choroba nerek jest często diagnozowana na tym etapie tylko wtedy, gdy w rutynowym badaniu innego stanu chorobowego (badanie krwi lub moczu) wykryje się możliwy problem. Jeśli choroba zostanie wykryta na wczesnym etapie, leki i regularne badania w celu monitorowania mogą pomóc powstrzymać jej rozwój (NHS CKD).

Jeśli choroba nerek nie zostanie wykryta na wczesnym etapie rozwoju lub nasili się pomimo stosowanego leczenia, można zauważyć wiele objawów takich jak większe zmęczenie i mniej energii, problemy z koncentracją, nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, problemy ze snem, nocne skurcze mięśni, opuchnięte stopy i kostki, obrzęki wokół oczu, szczególnie rano, suchą, swędzącą skórę, potrzebę częstego oddawania moczu, szczególnie w nocy, krew w moczu ((NHS CKD, NKF Poradnik, NKF CKD, Mayo Clinic CKD) W miarę postępu choroby pojawiają się objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów (patrz poniższa tabela).

Tab. 5. Objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów w miarę postępu PChN (Myśliwiec 2023).

Zaburzenia	Objawy
Objawy ogólne	Oslabienie, męczliwość, hipotermia, utrata łaknienia, obniżona odporność na zakażenia.
Objawy skórne	Bładość, suchość, barwa ziemistobrunatna, przedłużone krwawienie z ran i skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych (objaw mocznicowej skazy krwotocznej), świąd (w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek), „szron mocznicowy” (wytrącanie się mocznika na skórze).
Zaburzenia w układzie krążenia	Nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu, przyspieszona miażdżyca, zwapnienia naczyń, mocznicowe zapalenie osierdzia.
Zaburzenia w układzie oddechowym	Oddech kwasicy (Kussmaula), mocznicowe zapalenie płucnej, przekrwienie i obrzęk płuc (tzw. płuco mocznicowe w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek).
Zaburzenia w układzie pokarmowym	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, wrzód trawienny żołądka lub dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego; w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek mocznicowy zapach z ust, nudności i wymioty, niedrożność porażenna, ostre zapalenie trzustki.
Zaburzenia czynności układu nerwowego i mięśni (występują w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek)	Upośledzenie koncentracji i pamięci, ból głowy, nadmierna senność lub bezsenność, zaburzenia zachowania (np. apatia lub drażliwość), drgawki i śpiączka (objawy ciężkiej encefalopatii lub obrzęku mózgu), zespół niespokojnych nóg (uczucie dyskomfortu w stopach zmuszające do stałego wykonywania ruchów kończynami dolnymi), zanik głębokich odruchów ścięgniętych, osłabienie mięśni, drżenie grubofaliste, kurcze pęczków mięśniowych i grup mięśni, przewlekła czkawka, porażenie nerwu strzałkowego, wiotkie porażenie czterokończynowe w najcięższej postaci neuropatii, sarkopenia (zmniejszenie masy i siły mięśni szkieletowych).
Zaburzenia czynności układu rozrodczego	Zaburzenia miesiączkowania (rzadkie miesiączkowanie, wtórny brak miesiączki), nieplodność, zaburzenia czynności seksualnych (zmniejszenie popędu płciowego, impotencja).
Zespół zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z PChN	Nieprawidłowości metabolizmu wapnia (hipo- lub hiperkalcemia), fosforu (hiperfosfatemia), niedobór aktywnej witaminy D i zaburzenia wydzielania PTH (wtórna lub trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc) prowadzą do zaburzeń metabolizmu kości (osteodystrofia nerkowa) oraz zwapnień naczyń lub innych tkanek miękkich. Osteodystrofia nerkowa to postępujące zaburzenia struktury kości w następstwie zbyt szybkiego (przyczyna - nadczynność przytarczyc) lub zbyt wolnego (tzw. adynamiczna choroba kości) metabolizmu kości, bądź w wyniku odkładania się w kościach B2-mikroglobuliny lub glinu; objawiają się bólem kości i stawów oraz samoistnymi złamaniami kości. Wapnienie guzowate jest szczególną postacią zwapnienia tkanek miękkich polegającą na odkładaniu się fosforanu wapnia w postaci makroskopowych guzowatych konglomeratów, najczęściej okołostawowo, czemu może towarzyszyć odczyn zapalny.
Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej	Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej wykrywane badaniami laboratoryjnymi.

Przebieg naturalny PChN zależy od wielu czynników, m.in. rodzaju choroby podstawowej, wyjściowego GFR, płci, wieku, masy ciała, stylu życia, stopnia edukacji pacjenta, skuteczności leczenia i występowania powikłań (AWA Ketosteril 2019). GFR zmniejsza się na



ogół o 1-2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rocznie, natomiast u chorych na cukrzycę niekiedy znacznie szybciej (do 12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok). Rzadko postęp choroby jest gwałtowny i szybko prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek. Zwykle jest stały u indywidualnego chorego i można go przewidzieć z dotychczasowego przebiegu zmniejszania się eGFR, gdyż jego nagłe przyspieszenie nasuwa podejrzenie odwracalnej przyczyny zaostrzenia choroby (Szczeklik 2019).

**Czynniki związane z szybszym postępowaniem PChN obejmują:**

- niepoddające się modyfikacji: rodzaj choroby podstawowej, niskie wyjściowe GFR, płeć męska, starszy wiek;
- poddające się modyfikacji, niezależnie od rodzaju PChN: wielkość białkomoczu, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, palenie tytoniu, hiperlipidemia, niedokrwistość, kwasica nieoddechowa (Szczeklik 2019).

**Główne przyczyny nagłego zaostrzenia PChN to:** nakładające się ostre uszkodzenie nerek (AKI), odwodnienie (np. po leczeniu moczopędnym), leki nefrotoksyczne (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, ACEI i ARB u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, inhibitory kalcyneuryny), przeszkoda w odpływie moczu, hipotensja (np. wskutek przedawkowania leków przeciwnadciśnieniowych), nadciśnienie tętnicze złośliwe, zaostrzenie niewydolności serca, odmiedniczkowe zapalenie nerek z powikłaniami (np. martwicą brodawek nerkowych, ropniem nerki), zator lub zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żył nerkowych, zaostrzenie choroby podstawowej (Szczeklik 2019, Myśliwiec 2023).

Postęp PChN można podzielić na 5 stadiów zaawansowania (w zależności od stadium GFR). Obraz kliniczny przewlekłej choroby nerek w zależności od stadium GFR wygląda następująco:

- **G1** (GFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): objawy kliniczne choroby podstawowej (objawy cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, kłębuszkowego zapalenia nerek, itd.); bardzo często występuje albuminuria 30-300 mg/d (dotychczas nazywana mikroalbuminurią); ciśnienie tętnicze może być podwyższone. Przede wszystkim trzeba ustalić przyczynę i usuwać czynniki ryzyka postępu choroby nerek.
- **G2** (GFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; wczesna PChN): stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy zwykle prawidłowe. Zdolność cewek nerkowych do zagęszczania moczu jest zmniejszona, co zwiększa podatność na odwodnienie. Może już występować retencja fosforanów i początek wtórnej nadczynności przytarczyc. U niektórych chorych z nefropatią cukrzycową i cewkowo-śródmiąższowymi chorobami nerek występuje niedokrwistość wskutek zmniejszonego wytwarzania erytropoetyny.
- **G3** (GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; umiarkowana PChN): izostenuria, wielomocz, nykturia i zwiększone pragnienie, u >50% chorych nadciśnienie tętnicze. Zwiększone stężenia fosforanów (u części chorych) i produktów przemiany białek (mocznik, kreatynina, kwas moczowy) we krwi. U wielu chorych występuje niedokrwistość, u niektórych niesmak w ustach, utrata łaknienia i nudności.
- **G4** (GFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ciężka PChN): wyraźne nasilenie wcześniej występujących objawów, w tym upośledzone łaknienie, nudności i wymioty. Nadciśnienie tętnicze występuje u >80% chorych; u wielu z nich przerost lewej komory serca, a u niektórych objawy niewydolności serca. U większości chorych

znaczna niedokrwistość, powodująca osłabienie i zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego, oraz kwasica nieoddechowa.

- **G5 (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; schyłkowa PChN [mocznica]):** objawy ze strony prawie wszystkich narządów i układów. Zwykle konieczne leczenie nerkozastępcze (Szczeklik 2019).

Rys. 2. Typowe objawy PChN charakterystyczne dla danego stadium (Tomlinson 2015).



## Powikłania

Postępująca PChN jest związana z większą częstością i intensywnością wystąpienia kilku powikłań, które wzajemnie na siebie oddziałują. Powikłania te przyczyniają się do wysokiej zachorowalności i śmiertelności oraz niskiej jakości życia. Niektóre z nich można łatwo zdefiniować i określić ilościowo (choroby układu krążenia, nadciśnienie, niedokrwistość, zaburzenia mineralne kości, przeciążenie objętościowe, zaburzenia elektrolitów i kwasowo-zasadowe) i mogą wymagać specjalnego podejścia do leczenia, np. przepisania leku stymulującego erytropoezę czy leków korygujących anemię. Inne, gorzej zdefiniowane powikłania o mniej wyraźnej patogenezie, takie jak anoreksja, zmęczenie, kacheksja, świąd, nudności i dysfunkcja seksualna, mogą objawiać się jako złożone objawy często związane z zaawansowaną PChN (Bello 2017, Hoppe 2018).

Grupa robocza *International Society of Nephrology* zidentyfikowała następujące powikłania PChN jako istotne dla globalnego obciążenia stanu zdrowia:

1. **Powikłania sercowo-naczyniowe (CVD, ang. *cardiovascular disease*):** CVD jest wiodącą przyczyną śmiertelności pacjentów z PChN, a częstość występowania i obciążenie tym powikłaniem wzrasta wraz z pogorszeniem czynności nerek.
  - U chorych z eGFR 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest zwiększone o 43%, a u osób z eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ryzyko wzrasta o 343% (Go 2004).
2. **Anemia:** powikłania anemii u pacjentów z PChN zostały dobrze scharakteryzowane i leczone w wielu częściach świata za pomocą żelaza i leków stymulujących erytropoezę (ESA). Nie ustalono jednak optymalnych dawek ESA i żelaza podawanego pozajelitowo. Chociaż ESA może przynieść ulgę objawową, wpływ tych leków na

przeżycie pozostaje niejasny i może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia i nowotworu. Pełne spektrum działań niepożądanych ESA jest nieznane, a rola wysokiej hepcydyny w PChN pozostaje niewystarczająco zbadana.

- **Niedokrwistość wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością, śmiertelnością i zużyciem zasobów opieki (KDIGO 2024).**
3. **Nadciśnienie tętnicze:** nadciśnienie pozostaje jednym z najbardziej szkodliwych powikłań PChN i uważa się, że przyczynia się do przyspieszenia postępującego pogarszania się funkcji nerek, chorób sercowo-naczyniowych (CVD) i związanej z tym śmiertelności.
  4. **Zaburzenia mineralne kości związane z PChN:** zespół zaburzeń mineralnych i kostnych PChN został zdefiniowany w wytycznych *Kidney Disease Improving Global Outcome* i obejmuje tradycyjne mineralne nieprawidłowości biochemiczne, spektrum osteodystrofii nerek i zwapnienia tkanek miękkich. Przerost lewej komory serca może być przyczynowo związany z tymi nieprawidłowościami. Ta złożona grupa zaburzeń jest słabo poznana i pomimo znacznej liczby danych przedklinicznych, bardzo niewiele zmian zostało przelożonych na zastosowania kliniczne. Wysokie poziomy fosforanów we krwi, niedobór witaminy D i wtórna nadczynność przytarczyc mogą być obserwowane i leczone, chociaż prawdziwe korzyści z interwencji mających na celu poprawę tych nieprawidłowości nie zostały udowodnione.
  5. **Retencja soli i wody:** W stadium 4 do 5 PChN i prawdopodobnie w stadium 3 PChN występuje utrata odporności zarówno przed nadmiarem sodu, jak i jego wyczerpaniem. W praktyce klinicznej zdecydowanie najpowszechniejszy jest nadmiar sodu z zatrzymaniem płynów, chociaż nie określono dokładnej częstości występowania. Podczas gdy objętość płynu zewnątrzkomórkowego może ulec zwiększeniu, równowaga sodowa wydaje się być stosunkowo dobrze utrzymana aż do schyłkowej niewydolności nerek. Nadmiar sodu i płynów przyczyniają się nie tylko do obrzęku, który może negatywnie wpływać na jakość życia, ale także nadciśnienia, a tym samym CVD (przerost lewej komory, który może skutkować dysfunkcją rozkurczową). Podstawą terapii jest przestrzeganie koncepcji prostej równowagi płynów (spożycie vs. wydatek), ograniczenie spożycia soli w diecie oraz stosowanie środków natriuretycznych (które mogą być mniej skuteczne w bardziej zaawansowanych stadiach PChN).
  6. **Kwasica metaboliczna i zaburzenia elektrolitowe:** kwasica metaboliczna występuje często w PChN, gdy spożycie i wytwarzanie kwasu solnego przekracza wydzielanie kwasu nerkowego. We wczesnych stadiach może objawiać się „nadkwaśnieniem po podaniu normalnych wodorowęglanów”, stanem dodatniej równowagi kwasowej bez niskiego stężenia wodorowęglanów w osoczu, spowodowanym buforowaniem i adaptacją nerek. Leczenie alkaliami jest skuteczne, ale ograniczone przez obowiązkowe ładunki sodu i/lub potasu. Przewlekła kwasica metaboliczna przyczynia się do katabolizmu mięśni szkieletowych, niewrażliwości na hormony endokrynologiczne i chorób kości i może przyspieszyć progresję PChN.
    - **Podwyższone stężenie potasu jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zgonów sercowo-naczyniowych (Hoppe 2018).**



7. **Objawy mocznicy:** zespół mocznicy obejmuje szereg objawów: anoreksję, zmęczenie, kacheksję, świąd, nudności, zespół niespokojnych nóg, zaburzenia snu i zaburzenia seksualne. Świąd występuje często i może niekorzystnie wpływać na jakość życia. Przyczyny są słabo poznane, ale prawdopodobnie obejmują nagromadzenie określonych toksyn mocznicowych w skórze. Odróżnienie świądu mocznicowego od swędzenia wywołanego innymi schorzeniami jest ważne, ponieważ postępowanie może być inne (Bello 2017).

Wyniki dużego obserwacyjnego badania DISCOVER CKD wskazują na zwiększoną częstość występowania niepożądanych zdarzeń klinicznych ze strony różnych narządów wraz ze spadkiem eGFR i wzrostem UACR, takich jak  $\geq 50\%$  redukcja eGFR, niewydolność nerek, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, udar, zawał serca, zgon niezależnie od przyczyny, zgon z powodów sercowo-naczyniowych (James 2022).

Główne przyczyny zgonu w przewlekłej chorobie nerek to powikłania sercowo-naczyniowe i zakażenia (Myśliwiec 2023, AWA Ketosteril 2019).

### **Rokowanie**

Rokowanie w PChN zależy od postępu choroby będącej przyczyną uszkodzenia nerek, występowania czynników przyspieszających postęp PChN lub powodujących zaostrzenie niewydolności nerek oraz wdrożenia postępowania mającego na celu spowolnienie postępu PChN (AWA Ketosteril 2019).

Zgodnie z wytycznymi KDIGO z 2024 roku w ocenie rokowania (przewidywaniu następstw PChN) należy uwzględnić przyczynę PChN, kategorię GFR, kategorię albuminurii oraz inne czynniki ryzyka i choroby współistniejące. W populacji chorych na PChN wyodrębnia się kategorie ryzyka na podstawie kategorii GFR i kategorii albuminurii o podobnym ryzyku względnym następstw PChN. Ryzyka związane z kategoriami GFR i albuminurii są w dużej mierze od siebie niezależne. Dlatego sama kategoria GFR, jak również sama kategoria albuminurii, nie pozwalają w pełni określić rokowania u chorego na PChN (KDIGO 2024, Drabczyk 2013).

U chorych na PChN należy oceniać GFR i albuminurię przynajmniej raz w roku, a częściej u chorych obciążonych większym ryzykiem progresji i/lub jeśli wynik oceny będzie miał wpływ na decyzje terapeutyczne (KDIGO 2024, Drabczyk 2013).

Tab. 6. Ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek (PChN) i liczba wizyt monitorujących w zależności od GFR i albuminurii (KDIGO 2024, Drabczyk 2013).

		A1	A2	A3
GFR ml/min/1,73m <sup>2</sup>		<30 mg/d	30-300 mg/d	>300 mg/d
G1	> 90	1, jeśli PChN	1	2
G2	60-89	1, jeśli PChN	1	2
G3a	45-59	1	2	3
G3b	30-44	2	3	3
G4	15-29	3	3	4+
G5	< 15	4+	4+	4+

Kolor zielony - małe ryzyko (choroba stabilna), żółty - ryzyko umiarkowane, pomarańczowy - ryzyko duże, czerwony i ciemnoczerwony - ryzyko bardzo duże. Liczby w kratkach wskazują zalecaną przez ekspertów częstość oceny kontrolnej w ciągu roku, niemniej w każdym indywidualnym przypadku należy brać pod uwagę choroby współistniejące oraz stan chorego, a także prawdopodobieństwo, że ewentualne stwierdzenie zmiany stanu chorego wpłynie na postępowanie lecznicze.

Zgodnie z wytycznymi wg KDIGO 2024 zarówno spadek eGFR, jak i wzrost albuminurii (analizowane osobno) istotnie wpływa na ryzyko wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych - wskaźniki eGFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz ACR ≥30 mg/g wyraźnie korelują ze zwiększoną śmiertelnością.

Czynniki ryzyka szybkiej progresji są podobne do czynników związanych z ogólnymi niekorzystnymi czynnikami nerkowymi, takimi jak albuminuria i wysokie ciśnienie krwi. W dwóch badaniach przeprowadzonych odpowiednio w USA i Niemczech, pacjenci, u których wystąpiła szczególnie szybka progresja, na ogół mieli zwiększoną albuminurię i skurczowe ciśnienie krwi niż pacjenci wolni/bez progresji, przy czym badanie w USA donosiło również o dodatkowych czynnikach ryzyka szybkiej progresji, w tym niewydolności serca i niedokrwistości (Reichel 2020, Go 2018).

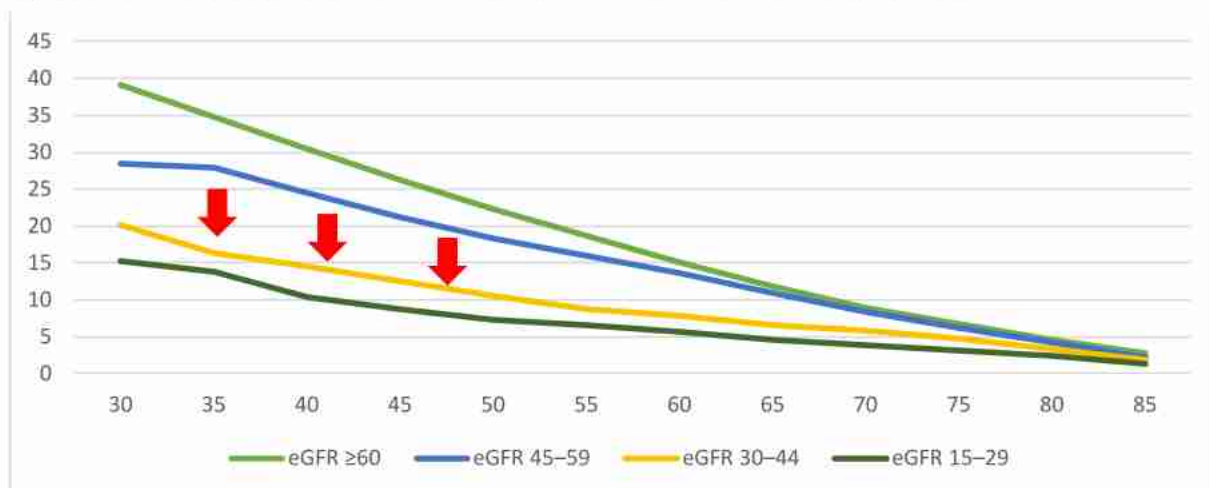
Dane z dużego rejestru populacyjnego z Kanady (N = 1 542 957 chorych) wskazują, że oczekiwana średnia długość życia u mężczyzn i kobiet w wieku 40 lat wynosi:

- 30,5 i 34,6 lat przy eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,
- 24,5 i 28,7 lat przy eGFR 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,
- 14,5 i 16,5 roku przy eGFR 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,
- 10,4 i 9,1 roku przy eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Turin 2012),

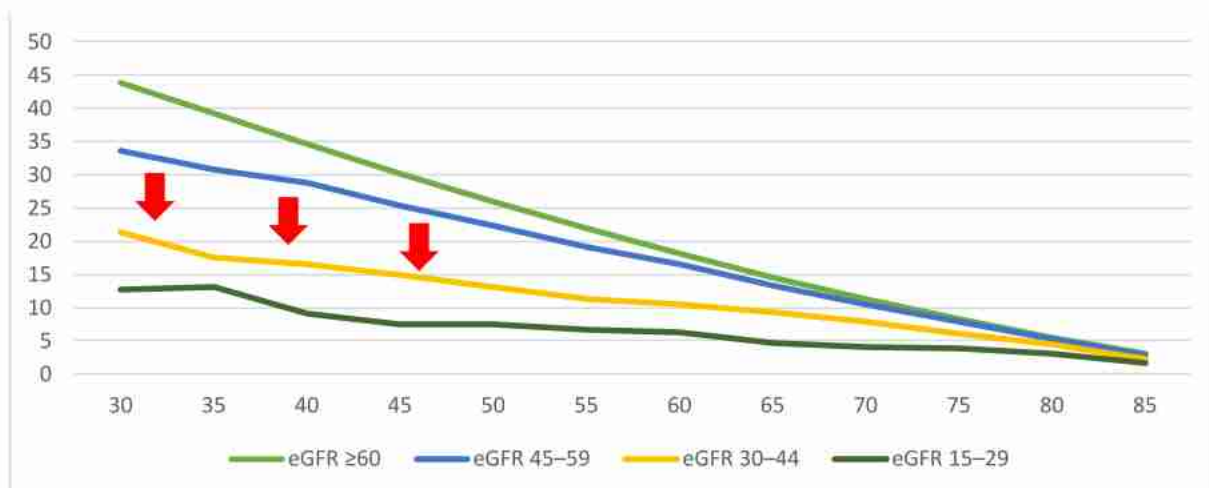
przy oczekiwanej średniej długości życia w populacji ogólnej na poziomie odpowiednio 40,6 i 44,3 roku (Stevens 2012). Niezależnie od grupy wiekowej i płci zmniejszenie oczekiwanej średniej długości życia było wyraźnie większe w grupie chorych z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.



Rys. 3. Oczekiwana długość życia w zależności od wieku i eGFR - mężczyźni.



Rys. 4. Oczekiwana długość życia w zależności od wieku i eGFR - kobiety.



Zgodnie z prof. Gellertem „Przewlekła choroba nerek zwiększa wielokrotnie sercowo-naczyniowe ryzyko zgonu oraz prawdopodobieństwo choroby nowotworowej. Ocenia się, że co roku z powodu tej choroby umiera przedwcześnie około 80 000 osób, a spowolnienie jej postępu o 30% wydłużyłoby w ciągu kilku lat średnią długość życia w Polsce o ponad 2 lata”.

**Wyniki badania REVEAL-CKD wyraźnie wskazują na potrzebę wczesnej diagnostyki i wdrożenia leczenia na wczesnych etapach rozwoju PChN - wyraźne spowolnienie spadku eGFR u chorych z USA po postawieniu diagnozy (na podstawie danych 26 851 pacjentów z bazy TriNetX za lata 2015-2020; Tangri 2022) - patrz rycina poniżej.**

Rys. 5. Tempo spadku eGFR przed i po diagnozie PChN w stadium 3 u chorych z USA - badanie REVEAL (Tangri 2022).



Spośród chorych leczonych przewlekle dializami rocznie umiera 10-15% - właściwe leczenie PChN może zmniejszyć o ponad 50% liczbę chorych wymagających leczenia nerkozastępczego (AWA Ketosteril 2021).

## 2.5 Rozpoznawanie

### 2.5.1 Hiperkaliemia

Hiperkaliemię rozpoznaje się na podstawie oznaczenia stężenia potasu w surowicy ( $K^+$  >5,5 mmol/l) (Franek 2023).

Dalsze badania, które zwykle wykonuje się w razie stwierdzenia hiperkaliemii, to EKG i stężenie kreatyniny w surowicy krwi (w celu oceny wydolności nerek). W EKG mogą być widoczne nieprawidłowości spowodowane zbyt dużym stężeniem potasu. Niektóre z tych nieprawidłowości wskazują na zagrożenie nagłym zatrzymaniem pracy serca (np. bardzo wolny rytm, blok serca) (Drabczyk 2024).

Po stwierdzeniu hiperkaliemii lekarz ustala, jaka jest jej przyczyna. W tym celu analizuje leki przyjmowane przez pacjenta oraz obecne ostre i przewlekłe choroby, a zwłaszcza ewentualne uszkodzenie nerek. Ocenia również, czy hiperkaliemia stanowi dla chorego zagrożenie i czy wymaga pilnego leczenia w szpitalu.

W pierwszej kolejności należy wykluczyć hiperkaliemię rzekomą, a następnie uwzględnić poszczególne postaci etiologiczne (patrz rozdz. 2.3.1). Bardzo ważne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu odnośnie przyjmowanych leków (również dostępnych bez recepty) i preparatów ziołowych (Szczeklik 2023) oraz ocena czynności nerek i równowagi kwasowo-zasadowej (Franek 2023).

### 2.5.2 Przewlekła choroba nerek

Pełne rozpoznanie PChN zawiera przyczynę PChN, jeżeli jest znana (C, ang. *cause*) wraz z przyporządkowaną odpowiednią kategorią G (eGFR) i A (albuminuria) - CGA (KDIGO 2024, Szczeklik 2019).

Albuminuria oznacza nieprawidłową utratę albuminy z moczem. Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2024 w ocenie albuminurii/białkomoczu należy posługiwać się następującymi oznaczeniami (kolejność zgodna z preferencją, we wszystkich przypadkach preferowana pierwsza ranna próbka moczu):

- 1) wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ACR)<sup>2</sup>;
- 2) test paskowy na obecność albumin i ACR z automatycznym odczytem wyniku
- 3) wskaźnik białko/kreatynina w moczu (PCR);
- 4) test paskowy na obecność białka w moczu z automatycznym odczytem wyniku;
- 5) test paskowy na obecność białka w moczu ze wzrokowym odczytem wyniku (KDIGO 2024).

Według wytycznych KDIGO 2024 termin „albuminuria” oznacza wskaźnik albumina/kreatynina ACR  $\geq 30$  mg/g [ $\geq 3$  mg/mmol] lub AER  $\geq 300$  mg/d, co w przybliżeniu tożsamy ze wskaźnikiem białko/kreatynina PCR  $\geq 500$  mg/g [ $\geq 50$  mg/mmol] lub PER  $\geq 500$  mg/d w połączeniu z krwimoczem. Tym samym termin „albuminuria” obejmuje kategorie A2 i A3 (KDIGO 2024).

Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (KDIGO 2024, Szczeklik 2019) - jest to zdecydowanie lepszy wskaźnik czynności nerek niż stężenie kreatyniny w surowicy, które zależy również od wieku i masy mięśniowej (Myśliwiec 2023) Brak rutynowo wykonywanego badania eGFR w czasie badań kontrolnych jest silnym czynnikiem ograniczającym rozpoznawanie PChN.

Rozpoznanie przewlekłej choroby nerek obejmuje także ustalenie przyczyny wystąpienia tej choroby - patrz rozdz. 2.3.2.

Przewlekłą chorobę nerek należy wykrywać aktywnie, wykonując badania przesiewowe, gdyż przez wiele lat może przebiegać bez objawów podmiotowych i przedmiotowych. Okresowe wykonywanie badania ogólnego moczu, ocena albuminurii oraz oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy jest niezbędne u osób obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia PChN, zwłaszcza u chorych na cukrzycę lub nadciśnienie tętnicze. U osób obciążonych dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nerek (np. torbiele nerek) należy wykonywać przesiewowe badania obrazowe, zwykle USG (Myśliwiec 2023).

#### **Badania pomocnicze w rozpoznawaniu PChN:**

1. **Badanie ogólne moczu:** albuminuria, białkomocz, krwinkomocz/krwimocz, wateczki, leukocyturia, mała gęstość względna moczu.
2. **Badania krwi:** niedokrwistość (typowo normocytowa normobarwliwa); zwiększone stężenia kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, potasu, fosforanów i PTH, triglicerydów, cholesterolu; hipokalcemia; kwasica nieoddechowa.
3. **Badania obrazowe:** USG - nerki zwykle zmniejszone (często  $< 10$  cm w osi długiej); wyjątki (duże nerki pomimo przewlekłej niewydolności nerek) to nefropatia amyloidowa, nefropatia cukrzycowa, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek i nefropatia HIV. Badania obrazowe ze środkiem cieniującym (np. TK) należy

---

<sup>2</sup> ewentualnie wskaźnik AER na podstawie dobowej utraty albuminy z moczem - rzadziej, ze względu na konieczność dobowej zbiórki moczu.

wykonywać tylko w razie bezwzględnej konieczności, z uwagi na duże ryzyko nefropatii kontrastowej (Myśliwiec 2023).

### Kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania PChN obejmują obniżony eGFR lub co najmniej 1 wskaźnik uszkodzenia nerek (w tym albuminuria, patrz poniższa tabela). U biorców przeszczepu nerki z definicji rozpoznaje się PChN, niezależnie od wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR) lub obecności innych wskaźników uszkodzenia nerek (Drabczyk 2013).

Tab. 7. Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek - którekolwiek z poniższych obecne przez >3 miesiące (Drabczyk 2013).

Zmniejszenie GFR	Wskaźniki uszkodzenia nerek
GFR <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (kategorie G3a-G5, patrz rozdz. 2.2.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- albuminuria (wydalanie albuminy z moczem <math>\geq 30</math> mg/d; wskaźnik albumina/kreatynina <math>\geq 30</math> mg/g [<math>\geq 3</math> mg/mmol])</li> <li>- nieprawidłowy osad moczu</li> <li>- nieprawidłowości w zakresie elektrolitów lub inne będące wynikiem zaburzeń czynności cewek nerkowych</li> <li>- nieprawidłowości ujawnione w badaniu histologicznym</li> <li>- nieprawidłowości budowy ujawnione w badaniach obrazowych</li> <li>- stan po przeszczepieniu nerki</li> </ul>

Definicje pozostałych kryteriów rozpoznania PChN przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 8. Nieprawidłowości budowy i wskaźniki czynności nerek inne niż GFR wskazujące na przewlekłą chorobę nerek (Drabczyk 2013).

albuminuria (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery kłębuszkowej)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- utrata albuminy z moczem <math>\geq 30</math> mg/d, co w przybliżeniu jest równoważne ACR <math>\geq 30</math> mg/g (<math>\geq 3</math> mg/mmol); kategorie albuminurii patrz rozdz. 2.2.2</li> <li>- wartości progowej odpowiada w przybliżeniu wynik testu paskowego „+” lub „śląd”, w zależności od zagęszczenia moczu</li> </ul>
nieprawidłowości osadu moczu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- izolowany krwinkomocz (krwinkomocz mikroskopowy) z obecnością dysmorficznych erytrocytów (anizocytoza) w zaburzeniach przebiegających z uszkodzeniem błony podstawnej kłębuszka</li> <li>- wałeczki erytrocytowe w kłębuszkowych zapaleniach nerek z rozplemem mezangium</li> <li>- wałeczki leukocytowe w śródmiąższowym lub odmiedniczkowym zapaleniu nerek</li> <li>- wałeczki tłuszczowe lub ciała tłuszczowe w chorobach z białkomoczem</li> <li>- wałeczki ziarniste oraz komórki nabłonka cewek nerkowych w różnych chorobach miąższu nerek (nieswoiste)</li> </ul>
zaburzenia czynności cewek nerkowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nerkowe kwasice cewkowe</li> <li>- moczówka prosta nerkowa</li> <li>- nerkowa utrata potasu lub magnezu</li> <li>- zespół Fanconiego</li> <li>- białkomocz niealbuminowy</li> <li>- cystynuria</li> </ul>



nieprawidłowości histologiczne znane (biopsja nerki) lub uzasadnione podejrzenie (przykładowe przyczyny)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- glomerulopatie (cukrzyca, choroby autoimmunologiczne, zakażenia układowe, leki, nowotwory)</li> <li>- choroby naczyniowe (miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie, zapalenie naczyń, mikroangiopatia zakrzepowa)</li> <li>- choroby cewkowo-śródmiąższowe (zakażenia układu moczowego, kamica, niedrożność dróg moczowych, toksyczność leków)</li> <li>- choroby z obecnością torbieli i wrodzone</li> </ul>
nieprawidłowości budowy jako wskaźniki uszkodzenia nerek wykrywane badaniami obrazowymi (USG, TK, MRI z kontrastem lub bez, scyntygrafia, angiografia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wielotorbielowatość nerek</li> <li>- dysplazja nerek</li> <li>- wodonercze w następstwie przeszkody w odpływie moczu</li> <li>- bliznowacenie kory nerek w następstwie zawałów, odmiedniczkowego zapalenia nerek lub odpływu pęcherzowo-moczowodowego</li> <li>- guzy nerek lub powiększenie nerek w następstwie chorób naciekowych</li> <li>- zwężenie tętnicy nerkowej</li> <li>- nerki małe o zwiększonej echogeniczności (powszechny obraz USG zaawansowanej PChN w przebiegu wielu chorób miąższowych)</li> </ul>
stan po przeszczepieniu nerki	w większości przypadków biopsja nerki przeszczepionej ujawnia nieprawidłowości, nawet jeśli GFR >60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (kategorie G1-G2) i ACR <30 mg/g (<3 mg/mmol)

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina

**Białkomocz** to ogólny termin wskazujący na obecność w moczu zwiększonej ilości białka. Białkomocz może być następstwem nieprawidłowej utraty białek osocza w wyniku:

- 1) zwiększonej przepuszczalności kłębuszków dla białek o dużej masie cząsteczkowej (albuminuria lub białkomocz kłębuszkowy)
- 2) niecałkowitego wchłaniania zwrotnego w cewkach nerkowych białek o małej masie cząsteczkowej ulegających przesączaniu w warunkach prawidłowych (białkomocz cewkowy)
- 3) zwiększonego stężenia w osoczu białek o małej masie cząsteczkowej (białkomocz z nadmiernej produkcji, tak jak w przypadku łańcuchów lekkich immunoglobulin). Białkomocz może również być następstwem nieprawidłowej utraty białek pochodzenia nerkowego (składniki komórek cewek nerkowych w wyniku uszkodzenia cewek) lub z dolnych dróg moczowych (Drabczyk 2013).

Albuminuria, białkomocz cewkowy oraz składniki komórek cewek nerkowych są patognomoniczne dla uszkodzenia nerek (Drabczyk 2013).

## 2.6 Epidemiologia

### 2.6.1 Hiperkaliemia

Dane literaturowe opisujące szczegółowo zapadalność oraz częstość występowania hiperkaliemii są ograniczone. Dodatkowo częstość występowania hiperkaliemii wydaje się różnić w zależności od położenia geograficznego, warunków szpitalnych i różnych populacji pacjentów, a także stosowanej definicji hiperkaliemii (patrz rozdz. 2.1.1) (Larivée 2023).

**W populacji ogólnej hiperkaliemia występuje rzadko, a ogólnościwiatowa zachorowalność na hiperkaliemię jest trudna do oszacowania z powodu braku rutynowego monitorowania K<sup>+</sup> nawet w populacji pacjentów wysokiego ryzyka.** Hiperkaliemia jest stanem przejściowym, dlatego nie ma perspektywnych badań monitorujących stężenie K<sup>+</sup> w surowicy, a co za tym idzie dokładne dane dotyczące zapadalności w populacji ogólnej są niejasne (Palmer 2021).

W Kanadzie i w Irlandii wśród pacjentów hospitalizowanych odnotowano zachorowalność na poziomie odpowiednio 3,5% (>5,5 mmol/L; Fleet 2012) i 4,9% (>5,0 mmol/L; Conway 2015). Jednak prawdopodobieństwo wykrycia hiperkaliemii zależy od częstotliwości monitorowania K<sup>+</sup>. W dwóch badaniach, w których testowano K<sup>+</sup> u pacjentów hospitalizowanych i/lub ambulatoryjnych ponad 3 lata, obserwowano wyższe wartości zachorowalności, tj. 7% i 11% (>5,0 mmol/L) w badaniu przeprowadzonym w Szwecji (Nilsson 2017) i 2% (>5,5 mmol/L) w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych (Chang 2016).

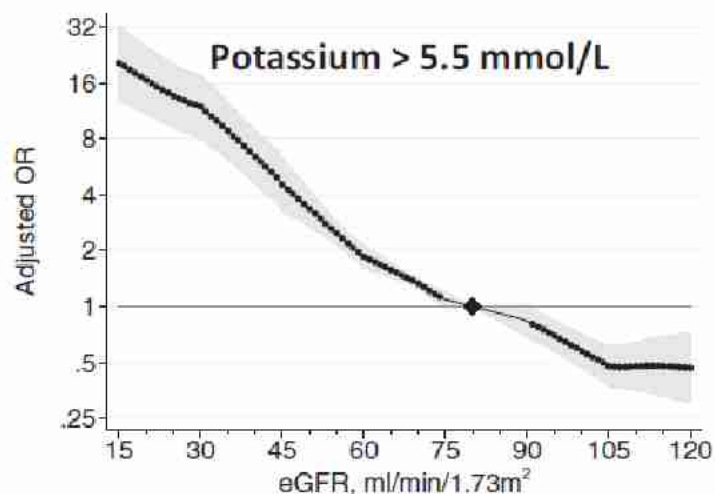
Według szacunków *National Kidney Foundation* (NKF) na podstawie danych literaturowych częstość występowania hiperkaliemii w populacji ogólnej wynosi 2-3%, przy czym w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek może wynosić nawet 40-50% (NKF, Kovesdy 2014).

W badaniu Humphrey 2022, w którym przeprowadzono metaanalizę danych epidemiologicznych (542 publikacje), łączna częstość występowania hiperkaliemii (bez względu na definicję) w leczeniu szpitalnym, leczeniu ambulatoryjnym, na izbie przyjęć, na oddziale intensywnej terapii i oddziale dializ wyniosła 6,3% [95%CI: 5,8%; 6,8%), przy zachorowalności - 2,8 przypadków/100 pacjentolat.

W metaanalizie, przeprowadzonej na podstawie 27 międzynarodowych kohort, częstość występowania hiperkaliemii (definiowanej jako K<sup>+</sup> >5,5 mmol/l) wahała się od 0,49% w populacji ogólnej/kohortach wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego do 4,23% wśród kohort z PChN (Kovesdy 2018).

**Choroba nerek jest głównym czynnikiem ryzyka hiperkaliemii**, co potwierdzają wyniki badania Kovesdy 2018, w którym wykazano, że współczynnik eGFR ma prawie liniowy związek z hiperkaliemią. U pacjentów z PChN w stadium 3 lub wyższym obserwowano prawie trzykrotny wzrost ryzyka hiperkaliemii (K<sup>+</sup> >5,5 mmol/l) przy redukcji eGFR o 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Kovesdy 2018) - patrz schemat poniżej. W badaniu Humphrey 2022, częstość występowania hiperkaliemii (K<sup>+</sup> >5,5 mmol/l) u pacjentów z PChN niewymagających dializ wyniosła 8,9%, natomiast u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek aż 23,0%, co wskazuje, że pogorszenie choroby nerek dodatkowo stanowi ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.

Rys. 6. Zależność pomiędzy eGFR, a ryzykiem hiperkaliemii (>5,5 mmol/l) w populacji ogólnej i kohortach wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (Kovesdy 2018).



W hiszpańskim, retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Vega 2019 oceniano częstość występowania hiperkaliemii u pacjentów z PChN w podziale na poszczególne stadia choroby. Wyniki badania Vega przedstawiono w poniższej tabeli.

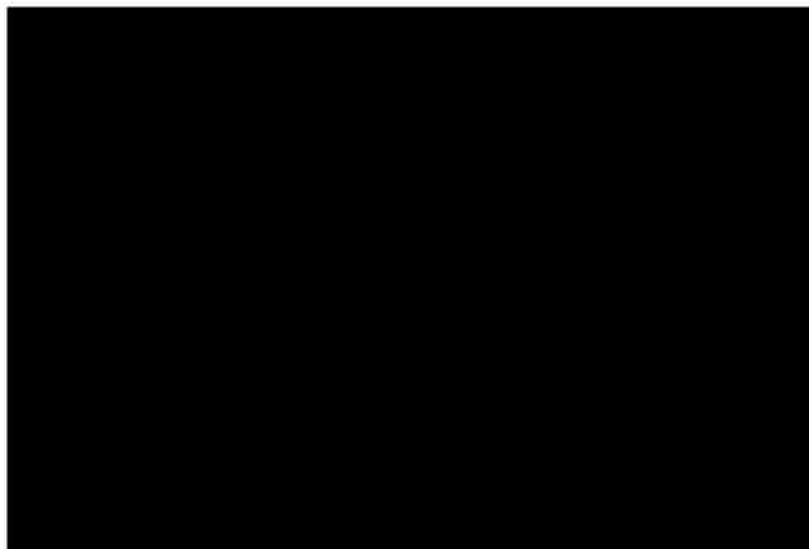
Tab. 9. Częstość występowania hiperkaliemii u chorych z PChN w poszczególnych stadiach (Vega 2019).

Grupa chorych	Hiperkaliemia >5,5 mmol/l
PChN 3	7,2%
PChN 3a	5,7%
PChN 3b	8,6%
PChN 4	9,3%
PChN 5	17,3%

**Hiperkaliemia może być stanem przewlekłym.** Wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych w warunkach rzeczywistych potwierdzają, że często obserwuje się nawrót hiperkaliemii po zdarzeniu początkowym, a czas pomiędzy zdarzeniami hiperkaliemii zmniejsza się z każdym kolejnym zdarzeniem (Nilsson 2017, Furuland 2018, Thomsen 2017, Horne 2019, Kashihara 2019, Adelborg 2019, Furuland 2018a). W brytyjskiej analizie CPRD u 32,0% pacjentów ponownie przebadanych w ciągu 14 dni od epizodu hiperkaliemii wystąpił drugi epizod hiperkaliemii (Horne 2019). Wskaźniki nawrotów u pacjentów z PChN i HF zidentyfikowane w innej brytyjskiej analizie CPRD zostały opublikowane w badaniach Furuland 2018a oraz Linde 2019. W badaniu Furuland 2018a opublikowano wskaźniki nawrotów w odniesieniu do szacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR) i stosowania RAASi na początku badania. Wyniki te zostały niedawno zaktualizowane w celu oceny częstości nawrotów (■) i czasu pomiędzy nawrotami (■) u pacjentów z hiperkaliemią.



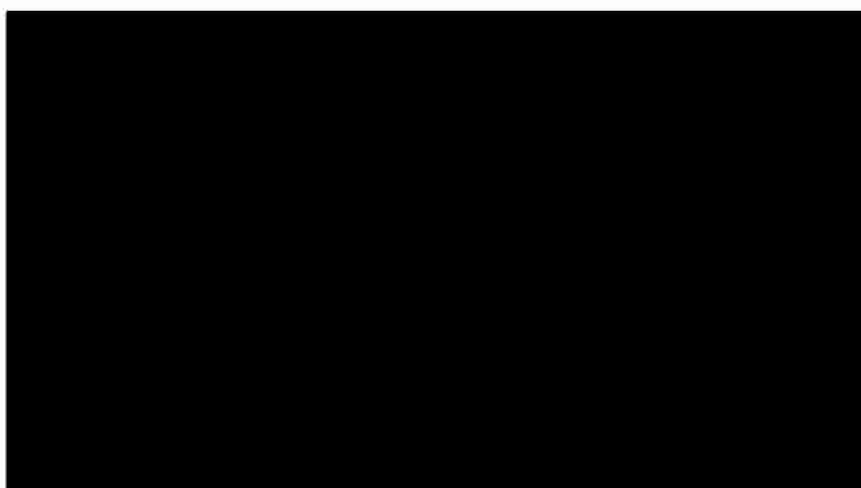
[Redacted]



Odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod hiperkaliemii (931 460 pacjentów obserwowanych przez 10,5 roku; dane z brytyjskiego CPRD).

W projekcie SCREAM nawrót hiperkaliemii (>1 zdarzenie) nastąpił u 35,7% pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod hiperkaliemii podczas 3-letniej obserwacji (Nilsson 2017). W badaniu LABKA z 2019 r. nawrót hiperkaliemii po 6 miesiącach odnotowano u 37% osób stosujących inhibitory RAAS, 40% pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i 49% pacjentów z HF, u których wystąpił epizod hiperkaliemii (Adelborg 2019). Częstość nawrotów hiperkaliemii w ciągu 30 dni od przyjęcia do szpitala z powodu hiperkaliemii oszacowano na 14% w przypadku hiperkaliemii umiarkowanej/ciężkiej (>5,5 mmol/l) i 11% w przypadku hiperkaliemii łagodnej (>5,0-5,5 mmol/l) (Thomsen 2017, Davis 2019, Horne 2017).

[Redacted]



Mediana odstępu czasu pomiędzy epizodami hiperkaliemii [Redacted], u których wystąpił co najmniej jeden epizod podczas obserwacji trwającej 10,5 roku; dane z brytyjskiego CPRD.

## 2.6.2 Przewlekła choroba nerek

We współczesnym świecie stale rośnie liczba przypadków chorób nerek (Rutkowski 2008). Zachorowalność roczna na PChN na świecie wynosi ok. 150 mln (Szczeklik 2019).



Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących występowania przewlekłej choroby nerek w różnych częściach świata wskazują, że częstość występowania PChN oscyluje w granicach 9-15% badanej populacji - zatem średnio 10-11% populacji świata znajduje się w jednym ze stadiów zaawansowania tego zespołu chorobowego (Rutkowski 2013). W USA PChN występuje u ok. 11% osób dorosłych (ok. 30% >65 r.ż.), a PChN w stadium G3-G5 u ok. 8% (Szczeklik 2019).

Według wyników ogólnosiwiatowego badania *Global Burden of Disease 2017* choroba ta dotknęła w 2017 roku ok. 697,5 miliona ludzi na całym świecie (9,1%) w porównaniu z 549,2 mln w 2007 roku (wzrost o 27% w ciągu 10 lat) oraz spowodowała 1,2 mln zgonów, w porównaniu z 920 tys. w 2007 roku (wzrost o 34% w ciągu 10 lat) (Fraser 2019, NFZ PChN). Starsze dane wskazują na podwojenie liczby zgonów z 0,6 miliona w 1990 roku do 1,2 miliona w 2016 roku (Bikbov 2020). Standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności, chorobowości oraz umieralności w roku 2017 względem roku 2007 wzrosły odpowiednio o 4,2%, 2,2% i 1,5% (Fraser 2019, NFZ PChN) - patrz poniższa tabela.

Tab. 10. Przewlekła choroba nerek na świecie wg *Global Burden of Disease 2017* (NFZ PChN).

Wskaźnik	Liczba przypadków w tys. (95% przedział ufności CI)		Zmiana w liczbie przypadków 2007-2017	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017 (95%CI)	Zmiana współczynnika standaryzowanego wiekiem 2007-2017
	2007	2017			
Chorobowość	549 206 (512 807 - 588 533)	697 510 (649 209 - 752 051)	27,0%	8 724,1 (8 124,3 - 9 403,5)	2,2%
Zapadalność	15 001 (13 616 - 16 358)	19 736 (17 727 - 21 983)	31,6%	248,0 (223,9 - 275,8)	4,2%
Umieralność	920 (899 - 954)	1 230 (1195 - 1259)	34,0%	15,9 (15,5 - 16,3)	1,5%

Według wyników badania *Global Burden of Disease 2017*, wśród krajów europejskich, największy szacowany odsetek osób chorych na PChN w 2017 r. występował na Łotwie, Estonii, Litwie oraz Ukrainie, a najniższy w Islandii i Irlandii. Na tle Europy Polska należy do krajów o średnim poziomie rozpowszechnienia tej choroby, jako że znajduje się na 19. miejscu wśród 39 państw europejskich (NFZ PChN).

Tab. 11. Chorobowość i umieralność z powodu przewlekłej choroby nerek w 2017 r. oraz procentowa zmiana współczynników standaryzowanych względem wieku w latach 1990-2017 wg *Global Burden of Disease 2017 (GBD 2020)*.

	Chorobowość (95%CI)			Umieralność (95%CI)		
	Liczba, 2017	Standaryzowany wiekiem wsp. na 100 tys. w 2017	Zmiana wsp. standaryzowanego wiekiem 1990-2017	Liczba, 2017	Standaryzowany wiekiem wsp. na 100 tys. w 2017	Zmiana wsp. standaryzowanego wiekiem 1990-2017
Świat	697 509 472 (649 209 403 do 752 050 655)	8 724 (8 124 do 9 403)	1,2% (-1,1 do 3,5)	1 230 168 (1 195 114 do 1 258 829)	15,9 (15,5 do 16,3)	2,8% (-1,5 do 6,3)
Europa Środkowa	13 951 402 (12 930 450 do 15 136 020)	7 659 (7 115 do 8 282)	-2,7% (-6,2 do 1,4)	16 284 (15 806 do 16 706)	7,5 (7,3 do 7,7)	-21,2% (-23,6 do -18,9)
Polska	4 335 349 (3 981 687 do 4 770 568)	7 271 (6 702 do 7 943)	-6,0% (-12,9 do 0,9)	3 442 (3 238 do 3 669)	4,8 (4,5 do 5,1)	-50,1% (-53,5 do -46,2)

Dane dotyczące epidemiologii PChN w Polsce w poszczególnych stadiach nie są systematycznie zbierane i udostępniane. O ile dane dotyczące pacjentów w ostatnim stadium choroby można pozyskać z uwagi na fakt, że większość pacjentów w tym stadium podlega ciągłej opiece świadczeniodawców raportujących do NFZ, o tyle dane o chorych w początkowych, bezobjawowych stadiach PChN są szczególnie trudne do pozyskania. Wynika to głównie z powodu późnego wykrycia i późnego objęcia opieką (bądź braku opieki) chorych przez świadczeniodawców raportujących do płatnika (NFZ PChN, Gellert 2018).

Szacuje się, że na PChN choruje 382-873 mln osób (średnio 600 mln) na świecie, w tym w Polsce 2,7-6,2 mln (średnio 4,24 mln) (Rutkowski PChN). Według innych źródeł prawie 700 milionów ludzi na świecie jest dotkniętych przez PChN, z czego większość pacjentów ma 3 stadium choroby (Bikbov 2020, Hill 2016).

Tab. 12. Szacunkowa liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek we wszystkich stadiach łącznie (Król 2008).

	Minimum	Maksimum	Średnio
Świat	382 mln	873 mln	600 mln
Polska	2,7 mln	6,2 mln	4,24 mln

Zgodnie z najnowszą publikacją Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, liczba chorych w Polsce w stadium G3-G5 wynosi blisko 2,2 mln osób (Gellert 2021).

Bazując na globalnych wskaźnikach chorobowość PChN w Polsce szacuje się na poziomie 11% populacji, czyli można przyjąć, że choroba dotyka ponad 4 mln mieszkańców Polski (4-5 mln, w tym 1,5-2 mln w kategorii G3). W badaniu PolNef, uwzględniając albuminurię jako główny wskaźnik, PChN rozpoznano u 11,9% osób. Natomiast uwzględniając również inne objawy, łącznie z pojawieniem się patologicznego osadu moczu, a także zmian w obrazie



ultrasonograficznym nerek, odsetek osób z tym zespołem chorobowym wzrasta do 18% (Szczeklik 2019, Król 2008, Rutkowski 2013, NFZ PChN). Z kolei w badaniu NATPOL 2011, na podstawie danych pochodzących od 2 413 uczestników w wieku 18-79 lat, chorobowość PChN (eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> lub eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> i ACR ≥ 30 mg/g) oszacowano na 5,8% (1 724 960 chorych). Świadomych swojej choroby było zaledwie 14,9% badanych. U chorych z PChN obserwowano wzrost częstości występowania nadciśnienia, cukrzycy, nadmiernej masy ciała oraz podwyższonego cholesterolu (Zdrojewski 2016). Chorobowość PChN wśród 3 797 seniorów (wiek >65 lat) z badania PolSenior wyniosła 29,4%, z czego zaledwie 3,2% chorych było świadomych swojej choroby (Chudek 2014). Z kolei, wśród seniorów w wieku ≥75 lat w badaniu WOBASZ Senior chorobowość PChN wyniosła 26,9%, przy czym większość chorych znajdowała się w stopniu G3a (70,1%), natomiast pozostali w stopniu G3b (25,7%), G4 (3,1%) i G5 (1,1%). Świadomych swojej choroby było 17% chorych. W badanej grupie choroby sercowo-naczyniowe zwiększały ryzyko PChN, natomiast odsetek chorych z cukrzycą był podobny w grupie pacjentów z PChN i bez PChN (Zdrojewski 2017).

W poniższej tabeli przedstawiono chorobowość w Polsce według stadium zaawansowania PChN zgodnie z globalnymi wskaźnikami (na podstawie przeglądu systematycznego badań obserwacyjnych).

Tab. 13. Chorobowość według stadium zaawansowania PChN w Polsce na podstawie globalnych wskaźników (Gellert 2018, Hill 2016).

Stadium zaawansowania PChN	Chorobowość globalna	Dystrybucja populacji z PChN (%)	Dystrybucja chorych w Polsce (szacunki na podstawie wskaźników światowych)
G1	3,5%	22,6%	944 tys.
G2	3,9%	25,2%	1 052 tys.
G3	7,6%	49%	2 050 tys.
G4	0,4%	2,6%	108 tys.
G5	0,1%	0,6%	27 tys.
<b>Łącznie</b>	<b>15,5%</b>	<b>100%</b>	<b>4 181 tys.</b>

Według najnowszych danych Global Burden of Disease w 2017 r. częstość występowania PChN oszacowano na ok. 9,1% w populacji światowej (GBD 2020). Chorobowość według stadium zaawansowania PChN przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 14. Chorobowość według stadium zaawansowania PChN w Polsce na podstawie globalnych wskaźników (Gellert 2018, Hill 2016).

Stadium zaawansowania PChN	Chorobowość globalna	Dystrybucja populacji z PChN (%)
G1-G2	5,0%	54,8%
G3	3,9%	42,7%
G4	0,16%	1,8%
G5	0,07%	0,8%
<b>Łącznie</b>	<b>9,13%</b>	<b>100%</b>

W populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek, największy odsetek stanowią pacjenci w stadium G3, z czego na podstawie analizy retrospektywnej przeprowadzonej w Wielkiej Brytanii pacjenci w stadium G3a (GFR: 45 - 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) stanowią 84%, a pacjenci w stadium 3b (GFR: 30 - 44 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) jedynie 16% pacjentów w stadium G3 (de Lusignan 2012).

## 2.7 Obciążenie chorobą

Hiperkaliemia jest problemem zdrowotnym powodującym duże obciążenia (zdrowotne i finansowe) zarówno dla pacjenta, jak i systemu opieki zdrowotnej. Hiperkaliemia wiąże się bowiem z większą częstotliwością wizyt na oddziałach ratunkowych, hospitalizacji, a nawet przyjęć na oddziale intensywnej terapii, które z kolei są dużym obciążeniem finansowe. Efekty te wydają się być potęgowane w przypadku hiperkaliemii rozwijającej się na podłożu innych chorób współistniejących (Larivée 2023).

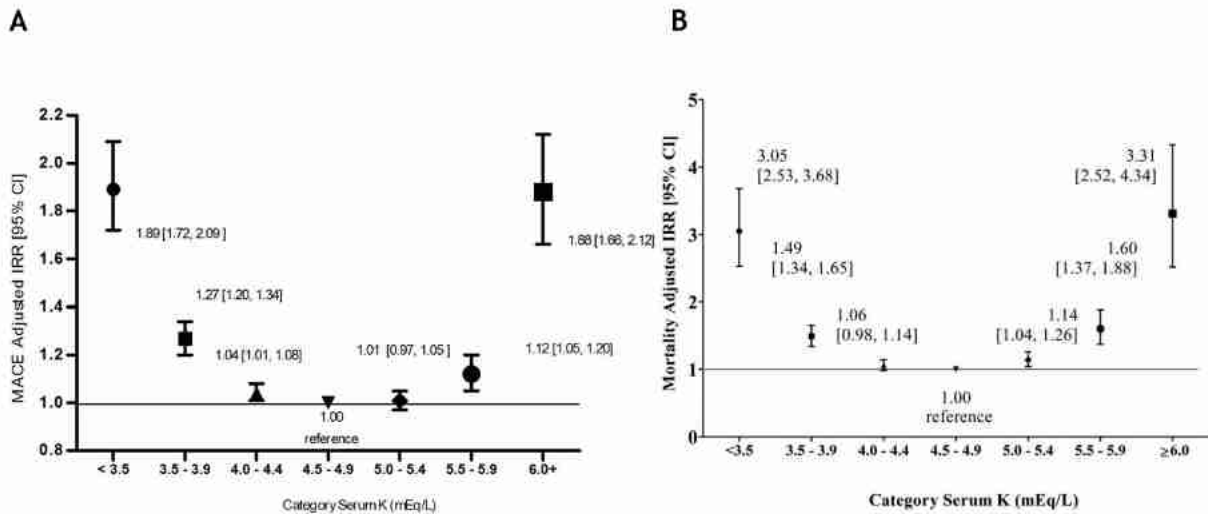
### 2.7.1 Śmiertelność i zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

Coraz więcej dowodów naukowych potwierdza związek między stężeniem potasu, a niekorzystnymi wynikami w różnych populacjach pacjentów, **co uzasadnia potrzebę skutecznych terapii regulujących stężenie K<sup>+</sup>, szczególnie u pacjentów z chorobami współistniejącymi.** Zostało to potwierdzone w niedawno opublikowanym przeglądzie systematycznym Palaka 2019 opartym na 59 badaniach oceniających wpływ poziomów stężenia K<sup>+</sup> na ryzyko zgonu, hospitalizacji, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major cardiovascular adverse events*) oraz konieczność przerwania lub zmniejszenia dawki RAASi u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, HF, cukrzycą lub nadciśnieniem tętniczym.

W badaniu Palaka 2019 na podstawie 14 badań wykazano, że **wysokie stężenie potasu w surowicy związane było z większym ryzykiem hospitalizacji**, a ryzyko to wzrastało wraz ze wzrostem ciężkości hiperkaliemii. Względne ryzyko hospitalizacji związanej z hiperkaliemią w grupie pacjentów z poziomem K<sup>+</sup> >6,0 mmol/l było większe niż u pacjentów z normokaliemią: HR=1,89 [95%CI: 1,69; 2,11].

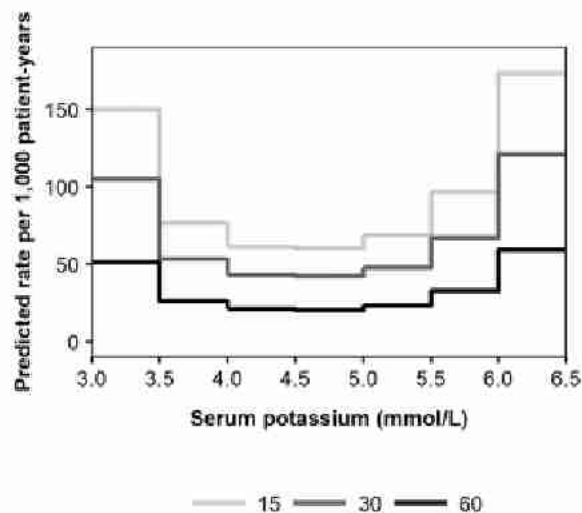
W ramach przeglądu systematycznego Palaka 2019 zidentyfikowano tylko dwa badania (Luo 2016 i Furuland 2018), w których oceniano związek pomiędzy stężeniem K<sup>+</sup>, a MACE u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W badaniu Luo 2016 przeprowadzonym na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej 55 266 pacjentów w USA wykazano związek w kształcie litery U pomiędzy poziomem stężeniem K<sup>+</sup>, a współczynnikiem zapadalności (IRR, ang. *incidence rate ratio*) dla MACE (Rys. 9A) oraz współczynnikiem śmiertelności (Rys. 9B), co wskazuje, że **zarówno zbyt niski, jak i za wysokim poziom K<sup>+</sup> związany jest ze zwiększoną częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów.** Współczynnik zapadalności na MACE i współczynnik śmiertelności wyniósł odpowiednio: 1,88 [95% CI: 1,66; 2,12] i 3,31 [95% CI: 2,52-4,34] u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z K<sup>+</sup> ≥6,0 mmol/l w porównaniu z pacjentami K<sup>+</sup> 4,5-4,9 mmol/l (Rys. 9).



Rys. 9. Korygowane współczynniki IRR dla A) MACE i B) śmiertelności u pacjentów z PChN w zależności od stężenia K<sup>+</sup> (Luo 2016).

Analiza wyników klinicznych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (n=191 964) włączonych do retrospektywnego, obserwacyjnego badania równań ryzyka, w ramach którego zidentyfikowano pacjentów w Wielkiej Brytanii z hiperkaliemią przy użyciu bazy danych CPRD-HES również wykazała związek pomiędzy poziomem K<sup>+</sup>, a częstością występowania MACE w kształcie litery U. IRR dla MACE wyniosły odpowiednio 1,07 [95%CI: 1,00; 1,15) i 1,15 [95%CI: 0,98; 1,36] dla K<sup>+</sup> ≥5,5-<6,0 i ≥6,0 mmol/l w porównaniu z referencyjnym zakresem K<sup>+</sup> wynoszący 4,5-<5,0 mmol/l (Furuland 2018). Dodatkowo przeprowadzono analizę częstości zgonów (na 1000 pacjentolat) w funkcji poziomu potasu w surowicy w zależności od czterech najważniejszych czynników predykcyjnych: wieku, stosowania RAASi, czasu trwania choroby przewlekłej i eGFR. Wyniki wskazują na większą częstość zgonów u pacjentów z hiperkaliemią wraz ze wzrostem współczynnika eGFR (Furuland 2018; patrz Rys. 10).

Rys. 10. Przewidywane współczynniki zgonów w funkcji stężenia potasu w surowicy w zależności od współczynnika eGFR (Furuland 2018)



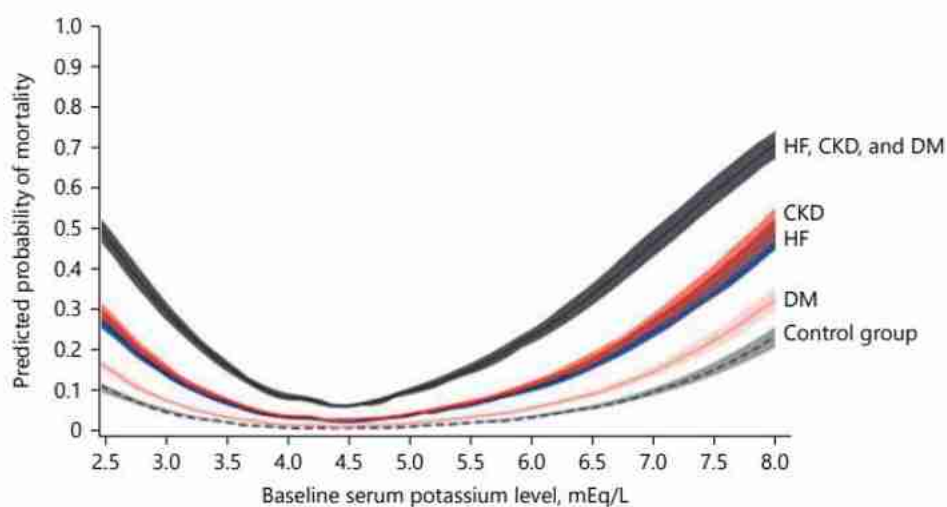
Linia jasnoszara: eGFR 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, linia ciemnoszara: 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, linia czarna: 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

W przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w północnej Danii, u których stwierdzono hiperkaliemię w badaniu LABKA (n=43 397) ryzyko wystąpienia arytmii wzrosło z 0,9% do 1,6% (RR=2,05 [95% CI: 1,82; 2,31]), a ryzyko wystąpienia z 0,1% do 0,7% (RR=10,66 [95% CI: 7,34; 15,50]) odpowiednio w ciągu sześciu miesięcy przed decydującym zdarzeniem hiperkaliemii w porównaniu z sześcioma miesiącami bezpośrednio po nim (Thomsen 2017a, Thomsen 2017b). W porównaniu do dopasowanej kohorty pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których nie wystąpiła hiperkaliemia, skorygowany współczynnik HR dla hospitalizacji z powodu arytmii lub zatrzymania krążenia w ciągu sześciu miesięcy po zdarzeniu hiperkaliemii wyniósł odpowiednio 2,29 i 3,26. Skorygowany HR dla przyjęcia na oddział intensywnej terapii (OIT) wyniósł 4,77, podczas gdy hospitalizacja z powodu jakiegokolwiek diagnozy kardiologicznej wyniosła 2,07 (Thomsen 2017, Thomsen 2017a, Thomsen 2017b).

Związek między hiperkaliemią, a śmiertelnością badano zarówno w brytyjskim badaniu dotyczącym równań ryzyka CPRD, jak i badaniu LABKA w północnej Danii (Thomsen 2017, Qin 2017). W brytyjskim badaniu dotyczącym równań ryzyka CPRD u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium  $\geq 3$  zaobserwowano związek pomiędzy śmiertelnością, stężeniem  $K^+$  w kształcie litery U. Skorygowane współczynniki IRR dla zgonu wyniosły 1,60 [95% CI: 1,52; 1,68] dla zakresu  $K^+$ : 5,5-6,0 mmol/l oraz 2,88 [95% CI: 2,61; 3,18] dla  $K^+ \geq 6,0$  mmol/l w porównaniu z referencyjnym zakresem  $K^+$  4,5 -<5,0 mmol/l (Furuland 2018). W badaniu LABKA ryzyko śmierci w ciągu sześciu miesięcy od zdarzenia hiperkaliemii było większe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z hiperkaliemią (n=43 397) (HR 4,85 [95% CI: 4,65; 5,05]) w porównaniu z dobranymi pacjentami z przewlekłą chorobą nerek bez hiperkaliemii (n=43 257) (Thomsen 2017, Thomsen 2017a).

Hiperkaliemia wiąże się ze znacznym wzrostem śmiertelności - każdy wzrost stężenia potasu w surowicy o 0,5 mmol/l powyżej 4,5 mmol/l powoduje wzrost ryzyka zgonu bez względu na przyczynę. Obserwowane wskaźniki śmiertelności u pacjentów z hiperkaliemią są nawet 6-krotnie większe niż u osób bez hiperkaliemii (Collins 2017) - patrz poniższy wykres (Rys. 11).

Rys. 11. Ryzyko śmiertelności związane z hipokaliemią i hiperkaliemią u pacjentów z PChN i innymi chorobami współistniejącymi (Collins 2017).



Na podstawie badania Collins 2017; HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*), DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*), CKD - przewlekła choroba nerek (PChN).

W badaniu obserwacyjnym Collins 2017<sup>3</sup> szacowane prawdopodobieństwo zgonu na każdym poziomie stężenie potasu było wyższe u pacjentów z cukrzycą, niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek (Larivée 2023). Wskaźniki śmiertelności w ciągu 18 miesięcy wyniosły odpowiednio: 6,7% u pacjentów z cukrzycą, 16,6% u pacjentów z PChN, 22,4% u pacjentów z niewydolnością serca i 29,7% u pacjentów z cukrzycą, PChN i niewydolnością serca w porównaniu do 1,2% w grupie kontrolnej (Collins 2017).

## 2.7.2 Jakość życia

Objawy związane z hiperkaliemią mogą wpływać na życie codzienne i prawdopodobnie obniżać jakość życia pacjentów. Typowe objawy obejmują biegunkę, nudności i wymioty, trudności w oddychaniu, bóle brzucha, bóle mięśni, osłabienie i paraliż, aż po konsekwencje zagrażające życiu, w tym niewydolność oddechową, zaburzenia rytmu serca, nagłe zatrzymanie akcji serca i nagłą śmierć (Ben Salem 2014, Dunn 2015, Packham 2016, Campese 2016). W zależności od ciężkości i objawów hiperkaliemii uzasadnione może być pilne przyjęcie do szpitala i/lub hospitalizacja pacjenta z dłuższym czasem pobytu, co jeszcze bardziej obniża jakość życia (Chazard 2015, Conway 2015, Seica 2009).

Ocena wpływu hiperkaliemii na jakość życia jest trudna, ponieważ choroba może przebiegać bezobjawowo, a pacjenci mogą nie być jej świadomi do czasu wystąpienia zdarzenia sercowego lub arytmii albo zdiagnozowania ich po przyjęciu do szpitala lub w nagłym wypadku (Packham 2016, Tapiawala 2004, Lehnhardt 2011, Raebel 2012, Mohammed 2012). Mimo to, w 2021 r. opublikowano wyniki badania, które wykazało związek między hiperkaliemią, a jakością życia, wykorzystując dane z programu *Adelphi Real World* dotyczącego przewlekłej choroby nerek (Grandy 2021).

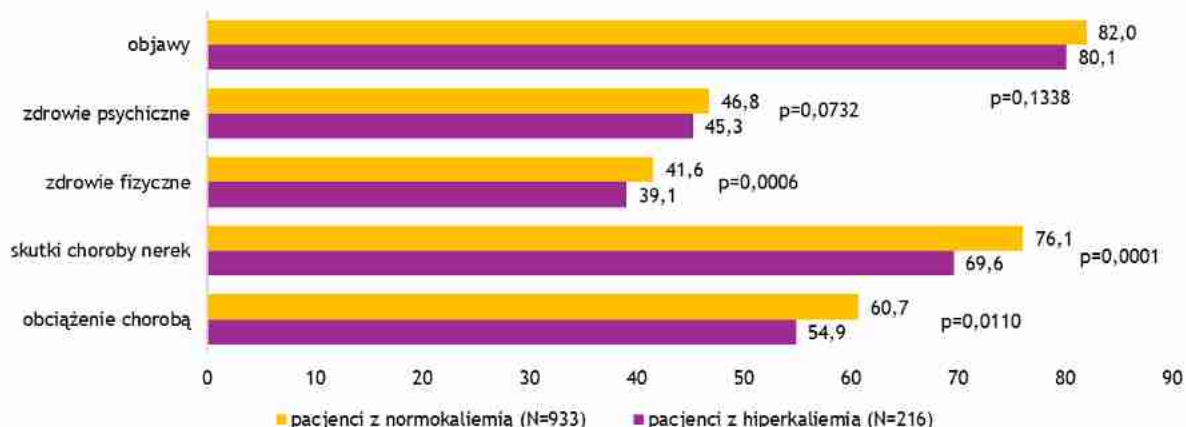
U niedializowanych pacjentów z PChN i hiperkaliemią w porównaniu do pacjentów z normokaliemią obserwowano **znaczące obniżenie wyników, co wskazuje na gorszą jakość życia związaną ze stanem zdrowia we wszystkich domenach kwestionariusza *Kidney Disease Quality of Life* (KDQOL-36), ze znaczącymi różnicami w trzech z pięciu domen** (Grandy 2021).

---

<sup>3</sup> Na podstawie danych z elektronicznej dokumentacji medycznej u osób korzystających z usług medycznych w Stanach Zjednoczonych.



Rys. 12. Wpływ hiperkaliemii na jakość życia pacjentów z PChN ocenianą wg kwestionariusza KDQOL-36.



Opracowanie własne na podstawie wyników z badania Grandy 2021.

Hiperkaliemia stwarza dodatkowe obciążenie u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Konieczność przerwania lub modyfikacji terapii inhibitorami RAAS (powszechnie stosowanych u pacjentów z HF, przewlekłą chorobą nerek oraz osób poddawanych hemodializie) po wystąpieniu hiperkaliemii wiąże się zazwyczaj z gorszymi wynikami w porównaniu z pacjentami, którzy kontynuują leczenie dawkami maksymalnymi (Epstein 2015, Epstein 2016, Maggioni 2013).

### 2.7.3 Hiperkaliemia, a inhibitory RAAS

Ze względu na potencjał modyfikujący przebieg choroby, inhibitory RAAS są szeroko stosowane u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, HF, chorobami układu krążenia, cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym. Terapia inhibitorami RAAS jest jednak ustalonym czynnikiem ryzyka hiperkaliemii (patrz rozdz. 2.3.1).

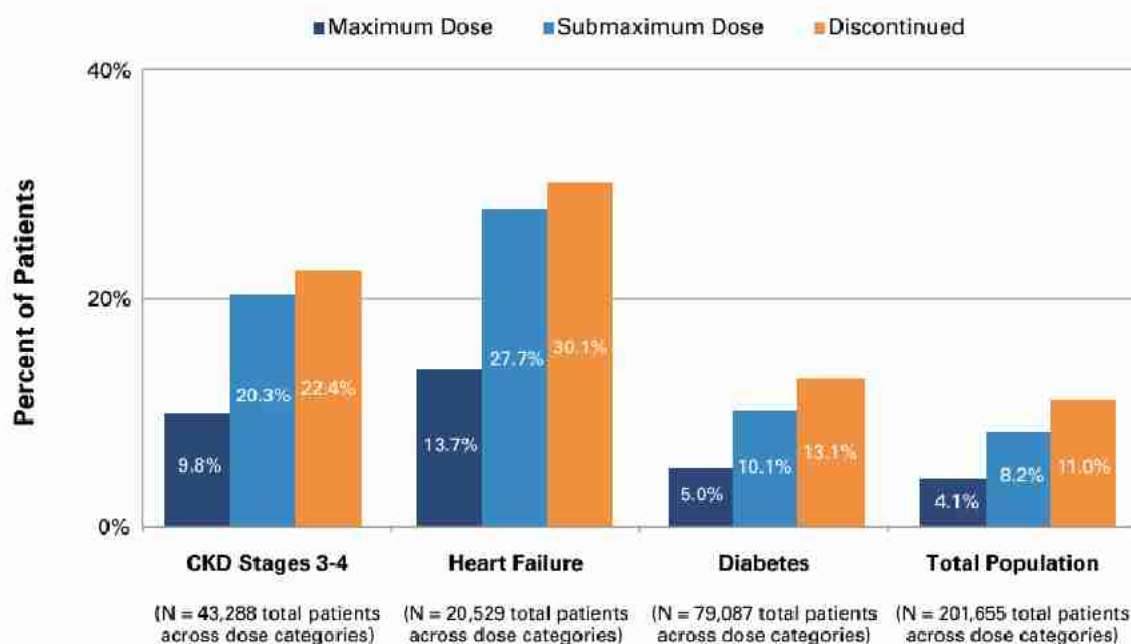
Stosowanie inhibitorów RAAS może prowadzić do hiperkaliemii wymagającej zmniejszenia dawki RAASi lub zaprzestania ich stosowania. W brytyjskim badaniu CPRD zaobserwowano zwiększoną częstość zmniejszania dawki RAASi u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią w porównaniu do pacjentów z normokaliemią ( $K^+ < 5,0$  mmol/l): skorygowane OR dla zmniejszania dawki RAASi wynosiły 1,79 [95%CI: 1,64; 1,96] i 4,32 [95%CI: 3,50; 5,32] odpowiednio dla  $K^+ \geq 5,0$  mmol/l i  $K^+ \geq 6,0$  mmol/l.

Analiza dawkowania RAASi przed i po epizodach hiperkaliemii oraz wyników kilku badań obserwacyjnych i retrospektywnych wykazała dużą rozbieżność pomiędzy zaleceniami zawartymi w wytycznych, a praktyką kliniczną we wdrażaniu terapii RAASi (Epstein 2016). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3-4), którzy przegrali terapię RAASi odnotowano wyższy odsetek działań niepożądanych w porównaniu z pacjentami, którzy przyjmowali submaksymalne lub maksymalne dawki (odpowiednio: 54,4% vs 47,4%,  $p < 0,05$  i 54,4% vs 42,6%,  $p < 0,05$ ) (Epstein 2015).

Ponadto, zarówno zmniejszenie dawki, jak i zaprzestanie stosowania RAASi wiąże się z ponad dwukrotnie większą śmiertelnością, niezależnie od chorób współistniejących (Epstein 2015) - patrz poniższy wykres.



Rys. 13. Śmiertelność w zależności od stosowanej dawki inhibitorów RAAS (Epstein 2015).



CKD - przewlekła choroba nerek.

Powyższe wyniki wskazują, że istnieje potrzeba skutecznych metod leczenia hiperkaliemii, które nie utrudniają stosowania ratujących życie inhibitorów RAAS zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Fudim 2018, Evans 2019, Rosano 2018).

## 2.7.4 Obciążenie ekonomiczne

Hiperkaliemia wiąże się ze znacznym obciążeniem ekonomicznym w postaci zwiększonego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (liczba hospitalizacji i długość pobytu) oraz związanych z tym kosztami. Szacunki dotyczące całkowitych kosztów bezpośrednich związanych z hiperkaliemią, przeprowadzone w jednym z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, sugerują, że koszty hospitalizacji mogą być do 2,7 razy wyższe w przypadku pacjentów z hiperkaliemią w porównaniu z pacjentami bez hiperkaliemii (Xie 2014).

### Zużycie zasobów medycznych

Zasoby opieki zdrowotnej wykorzystywane przez pacjentów z hiperkaliemią zostały ocenione w szeregu badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i wykazały **wyższy poziom wykorzystania zasobów w przypadku pacjentów z hiperkaliemią** w porównaniu z pacjentami bez tej choroby (Xie 2014, Brunelli 2017, Betts 2017, Betts 2017a, Fitch 2017, Belk 2016). Pacjenci, u których diagnozowano hiperkaliemię (n=28 929) z wysokim poziomem K<sup>+</sup> w porównaniu do pacjentów bez hiperkaliemii wymagają częściej leczenia szpitalnego (37,4% vs 3,4%), ale również większej liczby wizyt ambulatoryjnych (75,5% vs 47,7%) (Xie 2014).

W badaniu Davis 2019 odsetek ponownych hospitalizacji z powodu hiperkaliemii w ciągu 30 dni po pobycie w szpitalu z powodu hiperkaliemii wynosił 19% w przypadku hiperkaliemii łagodnej (>5,0-5,5 mmol/l) i 20% w przypadku umiarkowanej/ciężkiej (> 5,5 mmol/l),

z częstością ponownych hospitalizacji związanych z hiperkaliemią wynoszącą odpowiednio 5% i 7%.

### **Zużycie zasobów medycznych - chorzy z PChN**

Analiza elektronicznej dokumentacji medycznej w Stanach Zjednoczonych (n=55 266) wykazała istotny statystycznie wzrost częstości hospitalizacji związanych z ciężką hiperkaliemią (definiowaną jako  $K^+ \geq 6,0$  mmol/l) u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek bez względu na współczynnik eGFR (Luo 2016).

Brytyjska analiza CPRD obejmująca 34 912 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których wystąpił pierwszy przypadek hiperkaliemii, wykazała **wzrost odsetka pacjentów korzystających z zasobów opieki zdrowotnej**, takich jak wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje i badania laboratoryjne o >70% między 3. a 7. dniem (wzrost ten obserwowano następnie w kolejnych dniach, do 365 dni) zarówno w przypadku całej badanej populacji, jak w subpopulacji pacjentów z PChN.

W badaniu LABKA przeprowadzonym w północnej Danii wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek u których wystąpił pierwszy przypadek hiperkaliemii (n=43 397) obserwowano **znaczny wzrost wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w ciągu sześciu miesięcy po wystąpieniu hiperkaliemii** w porównaniu do sześciu miesięcy przed zgłoszeniem zdarzenia, w tym wzrost:

- hospitalizacji w trybie ostrym (57,1% vs 33,8%; RR=1,72 [95% CI; 1,69;1,74]),
- przyjęć na oddział intensywnej terapii (12,2% vs 2,1%; RR=6,45 [95% CI: 6,03; 6,91]);
- przyjęć w trybie ambulatoryjnym/na oddziale ratunkowym (60,8% vs 57,0%; RR=1,16 [95% CI: 1,14; 1,17]) (Thomsen 2017a, Thomsen 2017b)

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których wystąpiła hiperkaliemia odnotowano zwiększone ryzyko ostrej hospitalizacji (HR 2,11), przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej (HR 4,77) lub leczenia ambulatoryjnego (HR 1,37) w porównaniu z grupą pacjentów z PChN bez hiperkaliemii (Thomsen 2017b).

### **Długość hospitalizacji**

Hiperkaliemia wiąże się również **ze zwiększoną długością pobytu w szpitalu**, co zwiększa koszty zarówno dla systemów opieki zdrowotnej, jak i pacjentów. W badaniu LABKA przeprowadzonym w północnej Danii (Thomsen 2017b, Thomsen 2017c):

- Średnia liczba dni hospitalizacji w trybie pilnym wzrosła w ciągu sześciu miesięcy od pierwszego zdarzenia hiperkaliemii w porównaniu z 6-miesięcznym okresem przed zdarzeniem u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (3,73 dnia do 6,25 dnia).
- Średnia liczba dni hospitalizacji w innych przypadkach niż pilne wzrosła po zdarzeniu hiperkaliemii w przypadku PChN wzrosła z 1,11 dnia do 2,03 dnia [p <0,05].
- W przypadku odpowiednio dobranych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i HF, u których w okresie obserwacji nie wystąpiła hiperkaliemia, liczba dni spędzonych w szpitalu pozostawała względnie stabilna w tym samym okresie.

W brytyjskiej analizie CPRD (n=55 439) średnia długość pobytu w szpitalu była wyższa wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z hiperkaliemią w porównaniu z dobranymi pacjentami bez hiperkaliemii (10,6 nieskorygowanych średnich dni, 3,5% dłużej niż

w dopasowanej kohorcie bez hiperkaliemii;  $p < 0,0001$ ). Skorygowana różnica między pacjentami z hiperkaliemią i pacjentami bez hiperkaliemii wzrasta wraz ze wzrostem stężenia  $K^+$ , aż do 12,9% przy  $K^+ \geq 6,0$  mmol/l ( $p = 0,0003$ ) (Furuland 2018a).

### **Koszty bezpośrednie leczenia hiperkaliemii**

Obciążenie ekonomiczne u pacjentów z podwyższonym ryzykiem hiperkaliemii, w tym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub HF, jest większe niż w populacji ogólnej (Freeman 2018).

W retrospektywnej analizie Woolley 2016 porównano 30-dniowe i roczne wykorzystanie zasobów oraz koszty w Stanach Zjednoczonych wśród pacjentów z hiperkaliemią (definiowaną jako co najmniej dwa badania laboratoryjne wykazujące  $K^+ > 5,0$  mmol/l lub co najmniej jeden kod diagnostyczny odpowiadający hiperkaliemii lub co najmniej jedna recepta na sulfonian polistyrenu) i dopasowanych pacjentów bez hiperkaliemii. Wykazano, że w grupie pacjentów z hiperkaliemią ( $n = 39\ 626$  z grupą kontrolną dobraną w proporcji 1:1) w porównaniu z grupą kontrolną całkowite koszty opieki zdrowotnej były wyższe:

- o 4 128 USD (5 994 USD vs 1 865 USD;  $p < 0,001$ ) w ciągu pierwszych 30 dni okresu badania;
- o 15 983 USD (31 844 USD vs 15 861 USD) w ciągu całego okresu badania (Woolley 2016).

Wyższe całkowite koszty opieki zdrowotnej u pacjentów z hiperkaliemią w porównaniu z dobraną grupą kontrolną odnotowano także w przypadku pacjentów z chorobami współistniejącymi (HF, PChN) zarówno w ciągu pierwszych 30 dni, jak i w ciągu roku (Woolley 2016).

## **2.7.5 Obciążenie chorobą na podstawie danych *Global Burden of Disease (GBD)***

W celu pomiaru obciążenia chorobą wykorzystuje się wskaźnik DALY oznaczający lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*). Wskaźnik ten wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. Wskaźnik DALY obliczany jest jako utraconych lat życia (YLL, ang. *Years of Life Lost*) z powodu przedwczesnej umieralności w populacji i lat przeżytych w niepełnosprawności (YLD, ang. *Disability adjusted Life Years*) dla osób żyjących z daną jednostką chorobową lub jej skutkami (WHO DALY).

W opracowaniu analitycznym Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącym oceny produktu leczniczego Veltassa (patiromer) wskazano, iż zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)* przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie hiperkaliemii należy do rozpoznania GBD: Działania niepożądane leczenia medycznego D69.5-D69.59, D70.1-D70.2, D78-D78.89, D89.81-D89.813, E03.2, E06.4, E09-E09.9, E16.0, E23.1, E24.2, E27.3, E36-E36.8, E66.1, E87.0E87.99, E89-E89.9, G21.0-G21.19, G24.0-G24.09, G25.1, G25.4, G25.6-G25.79, G62.0, G72.0, G93.7, G96.0, G96.11, G97-G97.9, H05.33-H05.339, H05.42-H05.53, H59-H59.89, H91.0-H91.09, H95-H95.9, I95.2-I95.81, I97-I97.9, J70-J70.4, J95-J95.9, K08.5-K08.59, K43-K43.9, K52.0, K62.7, K68.11, K91-K91.9, K94-K95.89, L23.3, L27.0-L27.1, L56.0-L56.1, L64.0, L76-L76.82, M10.2-M10.29, M87.1-M87.19, M96-M96.9, N14-N14.4, N30.4-N30.41,



N46.021, N46.121, N52.2-N52.39, N65-N65.1, N99-N99.9, P93-P93.8, P96.2, P96.5, R50.2R50.83, Y40-Y84.9, Y88-Y88.3, Z21.0, Z42-Z43.0, Z43.8-Z43.9, Z48-Z48.9, Z51-Z51.9, Z88-Z88.9, Z92-Z94.0, Z94.6, Z94.8-Z94.9, Z96-Z96.49, Z96.6-Z97.2, Z97.8-Z99.12, Z99.3-Z99.9 i klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii E87.5 (AOTMiT TLK Veltassa 2021).

W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności (AOTMiT TLK Veltassa 2021).

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY:
  - ogółem: 36,3 (26,3 - 43,4) na 100 tys.;
  - kobiety: 31,5 (39,9 - 18,7) na 100 tys.;
  - mężczyźni: 41,4 (51,1 - 31,6) na 100 tys.;

w tym:

- utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL:
  - ogółem: 32,3 (22,7 - 38,9) na 100 tys.;
  - kobiety: 27,4 (35,4 - 14,8) na 100 tys.;
  - mężczyźni: 37,4 (46,8 - 27,7) na 100 tys. (AOTMiT TLK Veltassa 2021).

Wartości bezwzględne dla wspomnianych wskaźników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rozpoznaniem: działania niepożądane leczenia medycznego (AOTMiT TLK Veltassa 2021).

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	13 933,2 (10 110,6 - 16 694,7)	6 236,3 (7 911,7 - 3 698,8)	7 696,9 (5 872,5 - 9 505,3)
DALY	12 397,1 (8 717,0 - 14 964,5)	5 441,5 (7 018,2 - 2 929,6)	6 955,6 (8 713,3 - 5 154,5)

Opracowanie AOTMiT na podstawie danych: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.

## 2.8 Aktualne postępowanie medyczne

W leczeniu hiperkaliemii należy dążyć do:

- usunięcia przyczyny, która spowodowała zwiększenie stężenia potasu we krwi (jeśli jest to możliwe), np. odstawić leki blokujące układ RAA, niesteroidowe leki przeciwzapalne lub diuretyki oszczędzające potas;
- usunięcia nadmiaru potasu z organizmu, jeżeli hiperkaliemia stanowi zagrożenie dla zdrowia lub życia pacjenta (Szczeklik 2023, Drabczyk 2024).



Ponadto nie należy osłabiać mechanizmów fizjologicznych przeciwdziałających hiperkaliemii, takich jak aktywacja  $\beta_2$ -adrenergiczna (unikać stosowania  $\beta_2$ -blokerów) (Szczeklik 2023).

W łagodnej hiperkaliemii, u chorego bez objawów, nieprawidłowości EKG, nowych ostrych chorób lub pogorszenia chorób przewlekłych, lekarz zwykle zaleca zmianę leków i ich dawek (jeżeli hiperkaliemia została spowodowana lekami) oraz unikanie produktów bogatych w potas (owoce, soki owocowe, ziemniaki itp.), a po kilku dniach zleca kontrolne oznaczenie elektrolitów. Może dodatkowo przepisać lek moczopędny (np. furosemid) w celu przyspieszenia usunięcia potasu z moczem (Drabczyk 2024).

Gdy hiperkaliemia jest poważna lub stanowi zagrożenie (występują objawy lub stwierdza się zmiany w EKG), pacjent wymaga leczenia w szpitalu. W takich przypadkach stosuje się metody pozwalające szybko i trwale zmniejszyć stężenie potasu we krwi (Drabczyk 2024).

Ponieważ nie da się przewidzieć wystąpienia zaburzeń rytmu serca, należy natychmiast po weryfikacji wartości kaliemii  $>6,3$  mmol/l (kontrolne oznaczenie) podać dożylnie:

- 30 ml 10% glukonolaktobionianu wapnia lub 10 ml 10% roztworu chlorku wapnia (u chorych leczonych glikozydami naparstnicy podawanie soli wapnia wymaga stałego monitorowanie EKG);
- 20-40 ml 40% roztworu glukozy z insuliną (1 j. insuliny na 3g podanej glukozy) oraz
- 50 ml 8,4% roztworu  $\text{NaHCO}_3$  w przypadku kwasicy (Szczeklik 2023).

Czasowe przesunięcie potasu do komórek można uzyskać, podając  $\beta_2$ -mimetyk (np. salbutamolu 2,5 mg co 15 min do dawki 10-20 mg w nebulizacji lub 0,5 mg dożylnie) (Szczeklik 2023).

Takie postępowanie chroni przed radiotoksycznymi efektami hiperkaliemii przez 1-1,5 h (Szczeklik 2023).

Jednocześnie należy rozpocząć leczenie usuwające nadmiar potasu z surowicy (Szczeklik 2023). W leczeniu mającym na celu usunięcie nadmiaru potasu z surowicy stosuje się:

- 1) diuretyk pętłowy u chorych z zachowaną diurezą, np. furosemid 20-40 mg dożylnie. Dawkę należy powtórzyć po 6-8 h. Jednocześnie należy przetaczać 0,9% roztwór NaCl w celu zwiększenia objętości zewnątrzkomórkowej, co zwiększa przesączenie kłębuszkowe i napływ sodu do cewki dystalnej, a przez to wydalanie potasu;
- 2) sulfonian polistyrenu doustnie lub doodbytniczo w dawce początkowej 30 g (1 g zawiera 100 mg sodu [ $1,75$  mmol  $\text{Na}^+$ ]) w 150 ml wody lub 10% roztworu glukozy. Działa jako wymiennik jonowy w przewodzie pokarmowym. Zmniejszenie kaliemii o 0,5-1,0 mmol/l występuje w ciągu 4-6 h. Należy podać lek przeczyszczający w celu opróżnienia jelit z mas kałowych zawierających dużą ilość potasu. Bardzo rzadkim, groźnym skutkiem niepożądanym jest odcinkowa martwica lub perforacja jelita;
- 3) **nowe leki wiążące potas w przewodzie pokarmowym** (podobnie jak sulfonian polistyrenu):
  - patiromer podawany doustnie w dawce 8,4 g (maksymalna zalecana dawka dobową to 25,2 g). Zaczyna działać po ok. 7 h. Częstym skutkiem niepożądanym stosowania patiromerem jest hipomagnezemia, dlatego należy monitorować stężenie magnezu w surowicy w trakcie leczenia;

- **cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy** podawany doustnie w dawce początkowej 30 g/d (w zależności od wyjściowego stężenia potasu w surowicy); dawka podtrzymująca 5-10 g/d. Początek działania już po 1 h; normalizację stężenia potasu zwykle uzyskuje się w ciągu 48 h. Nie opisano dotychczas poważnych skutków niepożądanych, a najczęściej obserwowane to hipokaliemia i obrzęki.

Hemodializę (rzadko dializę otrzewnową) należy rozważyć przy kaliemii  $>6,5$  mmol/l (zwykle jest konieczna przy hiperkaliemii objawowej i u chorych z ciężką niewydolnością nerek) (Szczeklik 2023).

Terapie wiążące potas starej generacji, tj. polistyrenosulfonian sodu (SPS) i wapnia (CPS), są wciąż stosowane w wielu krajach, pomimo braku randomizowanych danych potwierdzających ich przewlekłe stosowanie w leczeniu hiperkaliemii. Nie wykazano również, że mają one działanie aktywujące inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi). Związki te mają słabą tolerancję oraz nieprzewidywalny początek działania i wielkość obniżenia stężenia potasu. Ponadto SPS może powodować przeciążenie płynowe, ponieważ wymienia potas na sód. Jego stosowanie powiązано także z martwicą okrężnicy, co podkreślono w ostrzeżeniu wydanym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Rossignol 2023). **Zgodnie z danymi sprzedażowymi, w Polsce preparaty zawierające polistyrenosulfonian sodu i wapnia są rzadko stosowane, a więc nie stanowią praktyki klinicznej leczenia hiperkaliemii w Polsce** (dane nieopublikowane).

Najnowsze wytyczne KDIGO 2024 wskazują, że stosowanie klasycznych terapii wiążących potas wiązało się ze słabą tolerancją. **Nowe doustne leki wiążące potas, tj. sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiomer, są stosunkowo bezpieczne w długotrwałym stosowaniu, co stanowi zdecydowaną przewagę na tle terapii starej generacji. Należy również zaznaczyć, że korzystanie z terapii nowej generacji może pomóc w ułatwieniu podstawowego stosowania RAASi/MRA.**

Poza różnicami w bezpieczeństwie/tolerancji oraz dostępnością badań klinicznych, terapie nowej generacji charakteryzują się (KDIGO 2024):

- lepszą selektywnością wobec jonów potasu: sodu cyrkonu cyklokrzemian jest **wysoce selektywny** nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe; patiomer wiąże również magnez i fosforany (poprzez uwalniany wapń), natomiast terapie starej generacji poza potasem wiążą magnez i wapń; w porównaniu do SPS, SZC wykazuje 9 razy większą zdolność do wiązania  $K^+$  i  $>125$  razy większą selektywność wobec jonów  $K^+$  (Stavros 2014);
- szybkim czasem działania: 4-7 h w przypadku patiomeru, natomiast w przypadku SZC redukcję poziomu potasu obserwuje się już w ciągu 1 godziny, a normokaliemia uzyskiwana jest w ciągu 24-48 h, w porównaniu do kilku godzin, a nawet kilku dni dla SPS/CPS;
- korzystniejszym dawkowaniem: zgodnie z odpowiednimi ChPL odpowiednia dawka sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiomeru stosowania jest raz dziennie (w przypadku SZC jedynie w fazie korygującej, tj. maksymalnie przez 72 h, stosuje się określoną dawkę trzy razy dziennie); natomiast stosowanie SPS/CPS wymaga przyjęcia kilku dawek dziennie; w badaniu APETIZE wykazano, że pacjenci preferują stosowanie SZC

i PAT raz dziennie w porównaniu do SPS/CPS w celu kontroli poziomu potasu, bez względu na analizowany region (Wheeler 2024).

Dodatkowo, na tle patiromeru i terapii starej generacji sodu cyrkonu cyklokrzemian wyróżnia się **niewielką interakcją z innymi lekami doustnymi**. Jedynie w przypadku leków o działaniu klinicznym zależnym od pH żołądka, SZC należy podać 2 godziny przed lub 2 godziny po podaniu doustnym produktu leczniczego. W przypadku patiromeru i leków starej generacji (SPS/CPS) należy zachować 3-godzinny odstęp pomiędzy lekami (przy stosowaniu SPS/CPS w przypadku gastroparezy należy zachować 6-godzinny odstęp pomiędzy lekami) (KDIGO 2024).

Wyniki randomizowanego badania APETIZE wskazują, że **nowe leki doustne, w szczególności sodu cyrkonu cyklokrzemian, są najczęściej wybieranymi terapiami wiążącymi potas**. W Stanach Zjednoczonych SZC i PAT jako terapię preferowaną wybrało odpowiednio 26% i 21% uczestników badania (w porównaniu do 7% dla SPS/CPS), w Kanadzie - odpowiednio 67% i 17% (w porównaniu do 8% dla SPS/CPS) i w Europie - 36% i 31% (w porównaniu do 18% dla SPS/CPS). W badaniu wykazano również, że nowe terapie wiążące potas uzyskały lepszą ogólną ocenę smaku (uwzględniającą smak, zapach, konsystencję i odczucie w ustach) w porównaniu do SPS/CPS (Wheeler 2024).

W związku z powyższym, **terapię nowej generacji, tj. sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer, są preferowanymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu hiperkaliemii, których stosowanie powinno być zalecane przez klinicystów** (Rossignol 2023).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe porównanie nowych doustnych terapii wiążących potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian, patiromer) z terapiami starej generacji (polistyrenosulfonian sodu i wapnia).

Tab. 16. Porównanie nowych terapii doustnych (sodu cyrkonu cyklokrzemianu, patiromer) z terapiami starej generacji (polistyrenosulfonian sodu i wapnia) (KDIGO 2024, dane wewnętrzne Wnioskodawcy).

Charakterystyka/ parametr	Sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma)	Patiromer (Veltassa)	Polistyrenosulfonian sodu i wapnia
Mechanizm działania	niewchłaniany, niepolimerowy, nieorganiczny, krystaliczny związek - proszek o jednorodnej strukturze mikroporowatej, który preferencyjnie wychwytuje potas w przewodzie żołądkowojelitowym, uwalniając w zamian kationy wodorowe i sodowe i zwiększa wydalanie potasu w kale; wysoce selektywny, nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe	niewchłaniany polimer wymiany wapniowo-potasowej, selektywny środek wiążący jony potasu, który jako przeciwjon zawiera kompleks wapń-sorbitol; patiromer zwiększa wydalanie potasu w kale poprzez wiązanie potasu w świetle przewodu pokarmowego	nieselektywna żywica sodowo-potasowa (SPS) lub żywica wapniowo-potasowa (CPS), która wiąże jony potasu i wymienia je odpowiednio na jony sodu lub wapnia; jony potasu wydalane są następnie z kałem*
Miejsce wychwytu K <sup>+</sup> w świetle przewodu pokarmowego	jelito cienkie i jelito grube (Stavros 2014)	głównie okrężnica (Pitt 2015)	głównie jelito grube (Pitt 2015)
Zawartość przeciwjonu	około 400 mg sodu na 5 g SZC	1 600 mg wapnia na 8,4 g patiromeru	SPS: zawiesina zawiera 65 mmol/60 ml (15g) sodu i proszek około 4,1 mmol/g sodu; CPS: 1,6-2,4 mmol/g wapnia
Wiązane kationy	potas (w porównaniu do SPS wykazuje 9 razy większą zdolność do wiązania K <sup>+</sup> i >125 razy większą selektywność wobec jonów K <sup>+</sup> )	potas, magnez i fosforany (wiązany przez uwalniany wapń)	potas, magnez, wapń
Postać i sposób podania	proszek do sporządzania roztworu (doustnie); przygotowany roztwór jest pozbawiony smaku	proszek do sporządzania roztworu (doustnie)	proszek do sporządzania roztworu (doustnie), zawiesina (doustnie) i lewatywa (doodbytniczo)
Wskazania	leczenie hiperkaliemii u dorosłych	leczenie hiperkaliemii u dorosłych	leczenie hiperkaliemii (również u dzieci)
Dawkowanie i dostosowywanie dawki	faza korygująca: 10 g doustnie 3 razy dziennie do 48 godzin	8,4 g doustnie raz dziennie (maksymalnie 25,2 g doustnie raz na	doustnie: 15-60 g/d (do 4 razy dziennie); doodbytniczo: 30 g/d (dla SPS maksymalnie do 50 g/d)



Charakterystyka/ parametr	Sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma)	Patiromer (Veltassa)	Polistyrenosulfonian sodu i wapnia
Terapia podtrzymująca	5 g co drugi dzień do 10 g dziennie (2,5-10 g/d; dostosowywanie dawki w odstępach tygodniowych)	dobę); dawkę można zwiększyć o 8,4 g w odstępach 1-tygodniowych	15-60 g/d doustnie dziennie, w zależności od poziom potasu i poziom tolerancji
Efekt działania	zaczyna zmniejszać zawartość potasu w organizmie w ciągu 1 godziny, normokaliemia po 24-48 h	4-7 h	zmiennie, godziny lub dni
Czas trwania - utrzymywanie efektu działania	nie badano; brak systematycznego wchłaniania i wydalania z kałem	24 h	zmiennie, 6-24 h
Główne badania kliniczne	2 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne III fazy porównujące SZC z placebo (ZS-003 i ZS-004/HARMONIZE) u pacjentów z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi + obserwacja długoterminowa (11 mies.) do badania HARMONIZE; 1 jednoramiennie, długoterminowe (12 mies.) badanie kliniczne III fazy oceniające SZC u pacjentów z hiperkaliemią (ZS-005)	1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy porównujące PAT z placebo (OPLA-HK) u pacjentów z hiperkaliemią, przewlektą chorobą nerek w stadium 3-4 i przyjmujących RAASi; 1 długoterminowe (12 mies.) badanie oceniające różne dawki PAT u pacjentów z hiperkaliemią, przewlektą chorobą nerek cukrzycą typu 2, przyjmujących RAASi (AMETHYST-DN)	dla SPS 3 badania, w tym: 1 badanie prospektywne u 32 pacjentów z chorobą nerek i hiperkaliemią; 1 badanie u pacjentów ze skąpomoczem (trwające 5 dni); 1 badanie RCT porównujące SPS i placebo u pacjentów z hiperkaliemią i przewlektą chorobą nerek (trwające 7 dni); <b>brak długoterminowych badań RCT</b>
Badania kliniczne - dodatkowe populacje	1 randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące SZC z placebo (DIALIZE) u pacjentów dializowanych z hiperkaliemią	ograniczone dane w populacji pacjentów dializowanych - brak prospektywnych badań RCT; dostępne jedno badanie prospektywne (6 pacjentów), 1 retrospektywne badanie kohortowe (527 pacjentów leczonych PAT) i 3 retrospektywne badania obserwacyjne analizujące dane z ośrodków dializ w Stanach Zjednoczonych	ograniczone dane w populacji pacjentów dializowanych - brak prospektywnych badań RCT; dostępne 1 badanie retrospektywne uwzględniające łącznie 30 pacjentów
Przeciwwskazania	nadwrażliwość na substancję czynną	nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	hipokaliemia; nadwrażliwość na żywice kationowymienne; niedrożność jelit; u noworodków: zmniejszona ruchliwość jelit i podanie doustne

Charakterystyka/ parametr	Sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma)	Patiromer (Veltassa)	Polistyrenosulfonian sodu i wapnia
Interakcje lekowe	żadne dostosowywania dawki ani odstępy w dawkowaniu nie są wymagane w przypadku leków, których działanie nie jest zależne pH żołądka; w przeciwnym wypadku SZC należy podać 2 godziny przed lub 2 godziny po podaniu doustnym produktu leczniczego o działaniu klinicznym zależny od pH żołądka	wiązanie patiromeru z innymi lekami doustnymi może obniżyć absorpcję w przewodzie pokarmowym i utratę skuteczności leku, dlatego inne leki doustne należy podawać 3 godziny przed lub 3 godziny po podaniu leków doustnych	mogą wiązać się z innymi lekami, dlatego należy oddzielić ich podanie o co najmniej 3 godziny od podania leków doustnych; w przypadku gastroparezy należy zachować 6-godzinny odstępow między lekami
Działania niepożądane	najczęstszymi zdarzeniami jest hipokaliemia i obrzęk; łagodne zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (nudności, biegunka i zaparcia)	zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (nudności, biegunka i wzdęcia), zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hiperkalcemia i hipomagnezemia)	zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia), zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipokalcemia i hipomagnezemia), obrzęki i potencjalnie <b>poważne zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego</b> (martwica jelit, krwawienie, zapalenie okrężnicy i perforacja) <b>zagrożające życiu</b>
Sposób przechowywania	w temperaturze pokojowej (15-30°C)	w lodowce (2-8°C), jeśli przechowywany w temp. pokojowej powinien być wykorzystany w ciągu 3 mies. od wyjęcia z lodówki	w temperaturze pokojowej (25°C)
Ograniczenia stosowania	wszystkie terapie nie są odpowiednie do stosowania w przypadku hiperkaliemii zagrażającej życiu ze względu na opóźniony czas działania (w przypadku SPS/CPS nawet do kilku dni)  podanie z 2-godzinnym odstępem czasu w przypadku leków, których biodostępność zależy od pH żołądka; brak wyników długoterminowych (>12 mies.)	podanie należy oddzielić od innych produktów leczniczych o 3 godziny; przechowywanie w lodowce; brak selektywności w stosunku do innych jonów, w tym jonów magnezu; brak wyników długoterminowych (>12 mies.)	podanie należy oddzielić od innych produktów leczniczych o 3 godziny; wielokrotne dawkowanie w ciągu dnia; konieczne zachowanie ostrożności u pacjentów za schorzeniami wrażliwymi na działanie sodu; nie są dostępne randomizowane, kontrolowane, długoterminowe badania kliniczne

\*konieczne jest podanie leku przeczyszczającego w celu opróżnienia jelit z mas kałowych zawierających dużą ilość potasu (Szczeklik 2023).



## 2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu hiperkaliemii przeprowadzono wyszukiwanie literatury.

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez następujące organizacje:

- wytyczne zagraniczne:
  - *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* z 2021 roku i 2024 roku;
  - *UK Kidney Association (UKKA)* z 2023 roku;
  - *Norfolk and Norwich University Hospital (NNUH)* z 2023 roku;
  - *Kidney Heart Australia (KHA)* z 2020 roku;
  - *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2021 roku;
  - *Department of Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD)* z 2019 roku;
  - *European Society of Cardiology (ESC)* z 2021 roku<sup>4</sup>;
  - *American Heart Association/American College of Cardiology/ Heart Failure Society of America (AHA/ACC/HFSA)* z 2022 roku<sup>4</sup>;
  - *European Society of Hypertension (ESH)* z 2023 roku<sup>5</sup>;
- wytyczne polskie:
  - *Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN)* z 2019 roku<sup>6</sup>;

Dodatkowo zidentyfikowano również dwa międzynarodowe konsensusy dotyczące postępowania w przypadku hiperkaliemii:

- *Delphi consensus* z 2022 roku<sup>7</sup>;
- *International Society of Nephrology (ISN)/American Society for Preventative Cardiology (ASPC)/Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA)/Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)/Renal Physicians Association (RPA)* z 2023 roku.

**Nowe doustne leki wiążące potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer) zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia hiperkaliemii (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2023, ESC 2021, ESH 2023) jako opcje terapeutyczne usuwające potas z organizmu. Wytyczne praktyki klinicznej podkreślają, że nowe leki doustne są stosunkowo bezpieczne (KDIGO 2024, ESC 2021, ESH 2023), dzięki czemu mogą być stosowane długotrwale (KDIGO 2024, UKKA 2023) w porównaniu do terapii starej generacji, które są opcją krótkoterminową (UKKA 2023). Istotną kwestią stosowania nowych leków doustnych jest ułatwienie podstawowego stosowania RAASi/MRA, tj. brak konieczności**

<sup>4</sup> dotyczące leczenia hiperkaliemii u chorych z HF.

<sup>5</sup> dotyczące leczenia hiperkaliemii u chorych z PChN.

<sup>6</sup> dotyczące żywienia w PChN, a nie konkretnie leczenia hiperkaliemii.

<sup>7</sup> konsensu międzynarodowej grupy złożonej z kardiologów i nefrologów z Europy i Ameryki Północnej;



zmiany dawkowania leków ratujących życie u pacjentów kardiologicznych i nefrologicznych (KDIGO 2024, UKKA 2023, AHA/ACC/HFSA 2022, ESH 2023, Burton 2022).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w zakresie stosowania nowych leków doustnych wiążących potas w leczeniu hiperkaliemii.

Tab. 17. Nowe doustne leki wiążące potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer) w wytycznych praktyki klinicznej - podsumowanie.

Organizacja, rok	Nowe doustne leki wiążące potas w wytycznych praktyki klinicznej
<b>Wytyczne</b>	
KDIGO 2024	Wytyczne KDIGO 2024 zalecają stosowanie nowych doustnych leków wiążących potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian, patiromer) u pacjentów z PChN otrzymujących inhibitory RAAS, u których wystąpiła hiperkaliemia. Wytyczne wskazują, że w porównaniu do terapii starej generacji nowe leki doustne są stosunkowo bezpieczne w długotrwałym stosowaniu oraz mogą pomóc w ułatwieniu podstawowego stosowania RAASi/MRA.
UKKA 2023	Wytyczne UKKA 2023 zalecają nowe doustne leki wiążące potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian, patiromer) jako opcję w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii z potwierdzonym stężeniem $K^+$ w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l u dorosłych pacjentów z PChN w stadium 3b-5 lub niewydolnością serca otrzymujących suboptymalne dawki inhibitorów RAAS. Wytyczne UKKA 2023 podkreślają, że nowe leki obniżające poziom potasu mogą być stosowane przewlekłe w porównaniu do terapii starej generacji, które są opcją krótkoterminową. Ponadto, wytyczne UKKA 2023 wskazują, że nowe leki obniżające poziom potasu stają się coraz ważniejszym elementem leczenia hiperkaliemii w sytuacjach nagłych i mogą również umożliwić optymalizację terapii lekowej w chorobach serca i nerek. Wytyczne UKKA 2023 zalecają również stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru jako opcji w nagłym leczeniu ciężkiej hiperkaliemii ( $K^+$ w surowicy $\geq 6,5$ mmol/l). Wytyczne UKKA 2023 sugerują rozważenie zastosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu jako opcji w nagłym leczeniu umiarkowanej hiperkaliemii ( $K^+$ w surowicy 6,0 - 6,4 mmol/l).
NNUH 2023	Wytyczne NNUH 2023 zalecają stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu jako środka do usuwania potasu z organizmu. SZC to niewchłaniany środek wiążący potas, który preferencyjnie wymienia $H^+$ i $Na^+$ na $K^+$ i jony amonowe w całym przewodzie pokarmowym. Wytyczne NNUH 2023 podkreślają, że zdolność wiązania $K^+$ przez SZC jest do 9 razy większa niż polistyrenosulfonianu sodu.
NICE 2021	Wytyczne NICE 2021 (na podstawie rekomendacji refundacyjnych NICE) rekomendują zastosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru jako opcji leczenia hiperkaliemii u dorosłych <ul style="list-style-type: none"> <li>• w nagłych przypadkach ostrej hiperkaliemii zagrażającej życiu wraz ze standardową opieką lub</li> <li>• u osób z przewlekłą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stopniu 3b do 5 lub niewydolnością serca, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mają potwierdzone stężenie potasu w surowicy wynoszące co najmniej 6,0 mmol/litr oraz</li> <li>○ z powodu hiperkaliemii nie przyjmują zoptymalizowanej dawki inhibitora RAAS (brak przyjmowania lub stosowanie zmniejszonej dawki),</li> <li>○ nie są poddawani dializie.</li> </ul> </li> </ul>



Organizacja, rok	Nowe doustne leki wiążące potas w wytycznych praktyki klinicznej
ESC 2021*	Wytyczne ESC 2021 dotyczące leczenia hiperkaliemii u pacjentów z niewydolnością serca zalecają stosowanie <b>sodu cyrkonu cyklokrzemianu</b> i patiromeru w ostrym i przewlekłym obniżaniu potasu. Wytyczne wskazują, że <b>nowe terapie doustne są znacznie lepiej tolerowane</b> niż terapie starej generacji, tj. polistyrenosulfonian sodu i polistyrenosulfonianu wapnia.
AHA/ACC/HFSA 2022	Wykazano, że zastosowanie <b>środków wiążących potas (SZC lub patiromer)</b> obniża poziomy K <sup>+</sup> i umożliwia leczenie RAASi.
ESH 2023*	Wytyczne ESC 2023 wskazują na możliwość zastosowania <b>środka wiążącego potas</b> u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią można zastosować w celu utrzymania prawidłowego lub zbliżonego do normalnego poziomu surowicy poziom potasu (<5,5 mmol/l), aby zapewnić kontynuację leczenia RAASi lub MRA w optymalnych dawkach. Wykazano, że <b>nowe środki wiążące potas (patiromer i sodu cyrkonu cyklokrzemian sodu)</b> normalizują podwyższone stężenie potasu w surowicy i przewlekłe utrzymują prawidłowe stężenie potasu w surowicy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych ACE, ARB lub spironolaktonem, <b>przy dobrej tolerancji leków</b> . Zastosowanie patiromeru lub sodu cyrkonu cyklokrzemianu może zmniejszać ryzyko hiperkaliemii, bez zwiększania obciążenia sodem (w przypadku patiromeru) lub zmniejszenia wchłaniania leków przeciwnadciśnieniowych, co zaobserwowano w przypadku polistyrenosulfonianu sodu.
Konsensusy międzynarodowe	
<i>Delphi consensus</i> (Burton 2022)	Rekomendacje międzynarodowego konsensusu dotyczące postępowania w przypadku hiperkaliemii w spektrum kardiologiczno-nefrologicznym: <b>Nowe środki wiążące K<sup>+</sup> powinny być preferowanym środkiem</b> w leczeniu hiperkaliemii i powinny być stosowane w celu umożliwienia i utrzymania zoptymalizowanej terapii RAASi.

\*biorąc pod uwagę podobne postępowanie w przypadku hiperkaliemii bez względu na chorobę współistniejącą i etiologię, oraz możliwość występowania kilku chorób współistniejących u pacjentów, uwzględniono również wytyczne dotyczące niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego.

Nie odnaleziono polskich wytycznych dotyczących leczenia hiperkaliemii (odnaleziono jedynie stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące zasad żywienia w przewlekłej chorobie nerek, w tym zalecenia dotyczące spożycia potasu i sodu). Należy jednak zaznaczyć, że Polskie Towarzystwo Nefrologiczne w wielu publikacjach odwołuje się m. in. do wytycznych *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, których zalecenia w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zostały opisane w poniższej tabeli.

W poniższej tabeli przedstawiono ogólne wytyczne dotyczące leczenia hiperkaliemii, z uwzględnieniem wszystkich możliwych opcji terapeutycznych. Większość zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2023, ESC 2021) uwzględnia stosowanie nowych doustnych leków wiążących potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

Tab. 18. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hiperkaliemii.

Organizacja, rok	Treść wytycznych
<i>Kidney Disease Improving Global</i>	Ogólne wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu hiperkaliemii: <ul style="list-style-type: none"> <li>wykluczyć pseudohiperkaliemię;</li> </ul>

Organizacja, rok	Treść wytycznych
<p><b>Outcomes (KDIGO 2021/KDIGO 2024)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dieta uboga w potas (zmniejszenie ryzyka hiperkaliemii u pacjentów z PChN);</li> <li>• odstawienie suplementów potasu, niektórych substytutów soli i leków hiperkaliemicznych;</li> <li>• dodatek diuretyków eliminujących potas i doustnych środków wiążących potas;</li> <li>• <b>nowe doustne leki wiążące potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian, patiromer) u pacjentów z PChN otrzymujących inhibitory RAAS, u których wystąpiła hiperkaliemia; w porównaniu do terapii starej generacji nowe leki doustne są stosunkowo bezpieczne w długotrwałym stosowaniu oraz mogą pomóc w ułatwieniu podstawowego stosowania RAASi/MRA;</b></li> <li>• rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie ACEi lub ARB w przypadku objawowego niedociśnienia lub niekontrolowanej hiperkaliemii pomimo leczenia;</li> <li>• u pacjentów z PChN G3-5 z nagłą hiperkaliemią należy wdrożyć zindywidualizowane podejście obejmujące postępowanie dietetyczne i farmakologiczne z uwzględnieniem chorób współistniejących i jakości życia;</li> </ul> <p><u>Wytyczne KDIGO 2024 uwzględniają następujące etapy postępowania w przypadku hiperkaliemii:</u></p> <p>I LINIA - czynniki korygujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena stosowanych leków innych niż RAASi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, trimetoprim);</li> <li>• ocena spożycia potasu w diecie i rozważenie odpowiednich modyfikacji spożycia potasu w diecie;</li> </ul> <p>II LINIA - leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• właściwe stosowanie leków moczopędnych;</li> <li>• optymalizacja poziom wodorowęglanów w surowicy;</li> <li>• <b>leki/środki wymieniające potas;</b></li> </ul> <p>III LINIA - postępowania ostateczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania RAASi/MRA (przerwanie stosowania wiąże się ze zwiększoną liczbą zdarzeń sercowo-naczyniowych), a następnie przejście i ponownie włączenie RAASi lub MRA w późniejszym terminie, jeśli stan pacjenta na to pozwala.</li> </ul>
<p><b>UK Kidney Association (UKKA 2023)</b></p>	<p><u>Postępowanie w warunkach ambulatoryjnych:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sugeruje się zwiększenie częstości monitorowania u pacjentów z K<sup>+</sup> w surowicy w zakresie 5,5-5,9 mmol/l oraz rozważenie zmniejszenia przyjmowanej dawki inhibitorów RAAS (ACEI, ARB, MRA).</li> <li>2. Zaleca się odstawienie inhibitorów RAAS w przypadku ostrych chorób współistniejących (np. posocznicy, hipowolemii i/lub ostre uszkodzenie nerek) niezależnie od stopnia zaawansowania hiperkaliemii.</li> <li>3. Zaleca się odstawienie inhibitorów RAAS u pacjentów z K<sup>+</sup> w surowicy ≥6 mmol/l, którzy nie spełniają kryteriów leczenia patiromerem lub sodu cyrkonu cyklokrzemianem.</li> <li>4. Zaleca się, aby interwencje mające na celu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy były stosowane u pacjentów z K<sup>+</sup> ≥5,5 mmol/l.</li> <li>5. Zaleca się pilną ocenę szpitalną wszystkich pacjentów z ciężką hiperkaliemią (K<sup>+</sup> w surowicy ≥ 6,5 mmol/l).</li> <li>6. Sugeruje się ocenę szpitalną u pacjentów z łagodną (K<sup>+</sup> w surowicy 5,5 - 5,9 mmol/l) lub umiarkowaną hiperkaliemią (K<sup>+</sup> w surowicy 6,0 - 6,4</li> </ol>



Organizacja, rok	Treść wytycznych
	<p>mmol/l) będących w złym stanie zdrowia, szczególnie w przypadku ostrego uszkodzenia nerek.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Zaleca się wprowadzenie strategii dietetycznych modyfikujących spożycie potasu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i przewlekłą hiperkaliemią ze stężeniem <math>K^+</math> w surowicy <math>&gt; 5,5</math> mmol/l po wyeliminowaniu nieżywnościowych przyczyn hiperkaliemii (zaparcia, kwasica i źle kontrolowana cukrzyca).</li> <li>8. Zaleca się, aby specjalista dietetyk nefrologiczny przeprowadził ocenę ekspercką i udzielił porad dotyczących strategii dietetycznych mających na celu modyfikację spożycia potasu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i utrzymującą się hiperkaliemią, przy stężeniu <math>K^+</math> w surowicy <math>&gt; 5,5</math> mmol/l.</li> <li>9. Zaleca się stosowanie wodorowęglanu sodu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których poziom wodorowęglanów w surowicy wynosi <math>&lt; 22</math> mmol/l, z hiperkaliemią lub bez niej.</li> <li>10. Sugeruje się, że diuretyki pętlowe mogą stanowić uzupełnienie leczenia przewlekłej hiperkaliemii u pacjentów bez oligurii i z nadmierną objętością płynów.</li> <li>11. Sugeruje się, że preparaty zawierające sulfonian polistyrenu mogą być stosowane krótkoterminowo jako opcja leczenia przewlekłej hiperkaliemii u niehospitalizowanych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia patiromerem lub sodu cyrkonu cyklokrzemianem.</li> <li>12. Zaleca się, aby patiromer stanowił opcję leczenia przewlekłej hiperkaliemii z potwierdzonym stężeniem <math>K^+</math> w surowicy <math>\geq 6,0</math> mmol/l u dorosłych z PChN w stadium 3b-5 (nie poddani dializie) lub niewydolnością serca przyjmujących suboptymalną dawkę lub nieotrzymujących terapii inhibitorami RAAS z powodu hiperkaliemii.</li> <li>13. Zaleca się przerwanie leczenia lekiem patiromer w przypadku przerwania leczenia inhibitorami RAAS.</li> <li>14. Zaleca się rozpoczęcie leczenia patiromerem wyłącznie w opiece specjalistycznej.</li> <li>15. Zaleca się, aby sodu cyrkonu cyklokrzemian (SZC) stanowił opcję leczenia w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii z potwierdzonym stężeniem <math>K^+</math> w surowicy <math>\geq 6,0</math> mmol/l u dorosłych pacjentów z PChN w stadium 3b-5 (nie dializowani) lub niewydolnością serca otrzymujących suboptymalne dawki inhibitorów RAAS.</li> <li>16. Zaleca się przerwanie leczenia sodu cyrkonu cyklokrzemianem (SZC) w przypadku przerwania leczenia inhibitorami RAAS.</li> <li>17. Zaleca się, aby leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem (SZC) rozpoczynać wyłącznie w opiece specjalistycznej.</li> </ol> <p><u>Postępowanie w warunkach szpitalnych:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zalecamy, aby leczenie hiperkaliemii w szpitalu opierało się na logicznym, pięcioetapowym podejściu.</li> </ol> <p><b>KROK 1 - Ochrona serca</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Zaleca się dożylnie podawanie glukonianu wapnia lub chlorku wapnia w równoważnej dawce (6,8 mmol) pacjentom z hiperkaliemią w przypadku wystąpienia zmian w EKG.</li> <li>3. Zaleca się, aby chlorek wapnia podawany dożylnie był preferowany w przypadku resuscytacji (zatrzymanie krążenia lub w okresie okołozatrzymania), a glukonian wapnia podawany dożylnie powinien być stosowany u wszystkich pozostałych pacjentów, u których występują objawy hiperkaliemii w EKG.</li> </ol> <p><b>KROK 2 - Przemieszczenie <math>K^+</math> do komórek</b></p>

Organizacja, rok	Treść wytycznych
	<p>4. Zaleca się, aby w leczeniu ciężkiej hiperkaliemii (<math>K^+ \geq 6,5</math> mmol/l) stosować insulinę-glukozę (10 jednostek insuliny rozpuszczalnej w 25 g glukozy) we wlewie dożylnym.</p> <p>5. Sugeruje się, żeby insulina-glukoza (10 jednostek insuliny rozpuszczalnej w 25 g glukozy) we wlewie dożylnym była stosowana w leczeniu umiarkowanej hiperkaliemii (<math>K^+ 6,0-6,4</math> mmol/l).</p> <p>6. Zaleca się rozpoczęcie wlewu 10% glukozy z szybkością 50 ml/godz. przez 5 godzin (25 g) po leczeniu insuliną-glukozą u pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi przed leczeniem wynosiło <math>&lt;7,0</math> mmol/l, aby uniknąć hipoglikemii.</p> <p>7. Zaleca się stosowanie salbutamolu w dawce 10-20 mg w nebulizacji jako terapii uzupełniającej w ciężkiej hiperkaliemii (<math>K^+ \geq 6,5</math> mmol/l).</p> <p>8. Sugeruje się, że salbutamol w dawce 10-20 mg w nebulizacji może być stosowany jako terapia uzupełniająca w umiarkowanej (<math>K^+ 6,0-6,4</math> mmol/l) hiperkaliemii.</p> <p>9. Zaleca się, aby salbutamol nie był stosowany w monoterapii w leczeniu ciężkiej hiperkaliemii.</p> <p>10. Sugeruje się, aby dożylny wlew wodorowęglanu sodu nie był rutynowo stosowany w ostrym leczeniu hiperkaliemii.</p> <p><b>KROK 3 - Usuwanie <math>K^+</math> z organizmu</b></p> <p>11. Zaleca się stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu jako opcji w nagłym leczeniu ciężkiej hiperkaliemii (<math>K^+</math> w surowicy <math>\geq 6,5</math> mmol/l).</p> <p>12. Sugeruje się, że rozważenie zastosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu jako opcji w nagłym leczeniu umiarkowanej hiperkaliemii (<math>K^+</math> w surowicy 6,0 - 6,4 mmol/l).</p> <p>13. Sugeruje się, że patiromer stanowi opcję w nagłym leczeniu ciężkiej (<math>K^+</math> w surowicy <math>\geq 6,5</math> mmol/l).</p> <p>14. Zaleca się, aby zaprzestać rutynowego stosowania preparatów zawierających sulfonian polistyrenu w leczeniu ostrej hiperkaliemii.</p> <p><b>KROK 4 - Monitorowanie krwi</b></p> <p>15. Zaleca się dokładne monitorowanie <math>K^+</math> w surowicy u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią w celu oceny skuteczności leczenia i monitorowania nawrotu hiperkaliemii po zaniku początkowej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>16. Sugeruje się, aby oznaczać <math>K^+</math> co najmniej 1, 2, 4, 6 i 24 godziny po rozpoznaniu i leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej hiperkaliemii.</p> <p>17. Zaleca się regularne monitorowanie stężenia glukozy we krwi w regularnych odstępach czasu (0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 i 360 minut) po podaniu wlewu insuliny z glukozą u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią.</p>
<p><b>Norfolk and Norwich University Hospital (NNUH 2023)</b></p>	<p>Postępowanie w przypadku hiperkaliemii zależy od stężenia potasu i nasilenia zmian w EKG. Działania konserwatywne pokrywają się z działaniami awaryjnymi leczenia hiperkaliemii.</p> <p>Leczenie w nagłych wypadkach jest wskazane, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• występuje ciężka hiperkaliemia (<math>K^+ \geq 6,5</math> mmol/l),</li> <li>• występują hiperkaliemiczne zmiany w EKG.</li> </ul> <p>Pilne leczenie hiperkaliemii jest rozważane w trzech krokach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwdziałanie kardiologicznym skutkom hiperkaliemii</li> <li>• Szybka redukcja stężenia potasu w surowicy poprzez redystrybucję do komórek</li> <li>• Usuwanie potasu z organizmu.</li> </ul> <p><u>Przeciwdziałanie kardiologicznym skutkom hiperkaliemii:</u></p>



Organizacja, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zastosowanie preparatów zawierających wapń (np. glukonian wapnia); wapń zmniejsza bowiem pobudliwość mięśnia sercowego w obliczu hiperkaliemii;</li> <li>• chlorek wapnia jest zalecany w przypadku niestabilności hemodynamicznej, w tym zatrzymania akcji serca;</li> </ul> <p><b>Redystrybucję potasu do komórek:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zastosowanie insuliny i glukozy (poza wskazaniami): insulina obniża stężenie potasu w surowicy poprzez stymulację Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPazy; Efekt ten jest niezawodny, powtarzalny, skuteczny zależny od dawki;</li> <li>• agoniści B<sub>2</sub>-adrenergiczny (salbutamol) (stosowanie poza wskazaniami): salbutamol działa poprzez aktywację Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPazy;</li> <li>• wodorowęglan sodu: obecnie zarezerwowany dla hiperkaliemii związanej z niewydolnością nerek i kwasicą (wcześniej stosowany rutynowo w leczeniu hiperkaliemii);</li> </ul> <p><b>Usuwanie potasu z organizmu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>sodu cyrkonu cyklokrzemian:</b> niewchłaniany środek wiążący potas, który preferencyjnie wymienia H<sup>+</sup> i Na<sup>+</sup> na K<sup>+</sup> i jony amonowe w całym przewodzie pokarmowym; <b>zdolność wiązania K<sup>+</sup> przez SZC jest do 9 razy większa niż polistyrenosulfonianu sodu;</b></li> <li>• płyny dożylnie,</li> <li>• diuretyki (np. furosemid): w niektórych przypadkach podanie diuretyków jest wystarczające do zwiększenia wydalania potasu przez nerki i obniżenia całkowitego stężenia potasu w organizmie;</li> <li>• żywice kationowymienne: żywice jonowymienne to usieciowane polimery zawierające kwasowe lub zasadowe jednostki strukturalne, które w kontakcie z roztworem mogą wymieniać aniony lub kationy;</li> <li>• dializa: wszystkie tryby terapii nerkozastępczej są skuteczne w usuwaniu potasu, przy czym najszybsza jest hemodializa; hemodializa jest wskazana, gdy hiperkaliemia jest oporna na leczenie;</li> <li>• inne środki.</li> </ul>
<p><i>Kidney Heart Australia (KHA 2020)</i></p>	<p>Postępowanie w przypadku stężenia potasu w zakresie 6,0 - 6,5 mmol/l:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unikanie żywności wysokoprzetworzonej;</li> <li>• dieta o niskiej zawartości potasu;</li> <li>• rozważenie rozpoczęcie stosowania leków moczopędnych powodujących utratę potasu (np. tiazydów);</li> <li>• unikanie substytutów soli, które mogą być bogate w K<sup>+</sup>;</li> <li>• rozważenie zastosowania żywicy kationowymiennej (np. polistyrenosulfonianu sodu) lub niechłonnego polimeru kationowymiennego (np. patiomeru);</li> <li>• przerwanie stosowania inhibitora ACE, ARB, steroidowego MRA, niesteroidowego MRA, jeśli K<sup>+</sup> utrzymuje się &gt;6,0 mmol/l i nie reaguje na powyższe terapie.</li> </ul> <p>Postępowanie w przypadku stężenia potasu &gt;6,5 mmol/l:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwróć się do najbliższego oddziału ratunkowego ze względu na śmiertelne ryzyko arytmii.</li> </ul>
<p><i>Department of Veterans Affairs/ Department of</i></p>	<p>W przypadku wzrostu stężenia potasu można rozważyć działania mające na celu zmniejszenie hiperkaliemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie dawki ACEI lub ARB;</li> </ul>



Organizacja, rok	Treść wytycznych
<i>Defense (VA/DoD 2019)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odstawienie jednocześnie stosowanych leków, które mogą zwiększać stężenie potasu;</li> <li>• wprowadzenie diety o niskiej zawartości potasu;</li> <li>• dodanie leku moczopędnego lub <b>rozważenie zastosowania leku wiążącego potas</b>;</li> <li>• w przypadku braku kontroli hiperkaliemii można rozważyć przerwanie terapii ACEI lub ARB.</li> </ul>
<i>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)</i>	<p>Wytyczne NICE zalecając przerwanie stosowania antagonistów układu RAAS u dorosłych, jeśli stężenie potasu w surowicy wzrośnie do 6,0 mmol/litr lub więcej, a stosowanie innych leków mogących powodować hiperkaliemię zostanie przerwane.</p> <p>Wytyczne rekomendują zastosowanie (na podstawie rekomendacji refundacyjnych NICE) <b>sodu cyrkonu cyklokrzemianu</b> i patiromeru jako opcji leczenia hiperkaliemii u dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w nagłych przypadkach ostrej hiperkaliemii zagrażającej życiu wraz ze standardową opieką lub</li> <li>• u osób z przewlekłą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stopniu 3b do 5 lub niewydolnością serca, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mają potwierdzone stężenie potasu w surowicy wynoszące co najmniej 6,0 mmol/litr oraz</li> <li>○ z powodu hiperkaliemii nie przyjmują zoptymalizowanej dawki inhibitora RAAS (brak przyjmowania lub stosowanie zmniejszonej dawki),</li> <li>○ nie są poddawani dializie;</li> </ul> </li> </ul> <p>Wytyczne zalecają przerwanie stosowania patiromeru/SZC w przypadku przerwania stosowania leków z grupy RAASi.</p>
<i>European Society of Cardiology (ESC 2021)*</i>	<p>W przypadku hiperkaliemii wytyczne ESC 2021 zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podawanie diuretyków pętlowych, aby wspomóc utratę potasu;</li> <li>• zastosowanie polistyrenosulfonianu sodu, polistyrenosulfonianu wapnia oraz <b>znacznie lepiej tolerowanego patiromeru i sodu cyrkonu cyklokrzemianu w ostrym i przewlekłym obniżaniu potasu</b>;</li> <li>• podawanie leków obniżających potas, patiromeru lub SZC może umożliwić rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki inhibitorów RAAS.</li> </ul>
<i>American Heart Association/American College of Cardiology/ Heart Failure Society of America (AHA/ACC/HFSA 2022)</i>	<p>U pacjentów z niewydolnością serca, u których podczas przyjmowania RAASi, występuje hiperkaliemia (<math>K^+</math> w surowicy <math>\geq 5,5</math> mmol/l), skuteczność leków wiążących <math>K^+</math> (patiromer, SZC) w poprawie wyników leczenia poprzez ułatwienie kontynuacji terapii RAASi jest niepewna.</p> <p>Wykazano, że zastosowanie <b>środków wiążących potas (SZC lub patiromer)</b> obniża poziomy <math>K^+</math> i umożliwia leczenie RAASi.</p> <p>Należy dokładnie monitorować stężenie <math>K^+</math>, czynność nerek i dawkowanie leków moczopędnych na początku stosowania MRA (spironolakton lub eplerenon), a następnie dokładnie monitorować stosowanie, aby zminimalizować ryzyko hiperkaliemii i niewydolności nerek u pacjentów z HFrEF i objawami II do IV klasy NYHA.</p> <p>U pacjentów przyjmujących MRA (spironolakton lub eplerenon), u których nie można utrzymać <math>K^+</math> w surowicy na poziomie <math>&lt; 5,5</math> mmol/l, należy przerwać stosowanie MRA, aby uniknąć zagrażającej życiu hiperkaliemii (zalecenie najniższej klasy).</p>
<i>European Society of Hypertension (ESH 2023)*</i>	<p>U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią można zastosować <b>środek wiążący potas</b> w celu utrzymania prawidłowego lub zbliżonego do</p>



Organizacja, rok	Treść wytycznych
	normalnego poziomu surowicy poziom potasu (<5,5 mmol/l), aby zapewnić kontynuację leczenia RAASi lub MRA w optymalnych dawkach.
<b>Delphi consensus (Burton 2022)</b>	<p>Rekomendacje międzynarodowego konsensusu dotyczące postępowania w przypadku hiperkaliemii w spektrum kardiologiczno-nefrologicznym:</p> <p>Hiperkaliemię należy rozpoznać jako przewidywalny, uleczalny i możliwy do opanowania skutek uboczny optymalnego leczenia niewydolności serca/przewlekłej choroby nerek u osób z historią lub u osób z wysokim ryzykiem hiperkaliemii.</p> <p>Nie należy zwiększać dawki ani przerywać leczenia RAASi z powodu hiperkaliemii, chyba że alternatywne metody leczenia hiperkaliemii zostały zoptymalizowane.</p> <p><b>Nowe środki wiążące K<sup>+</sup> (sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiomer) powinny być preferowanym środkiem w leczeniu hiperkaliemii i powinny być stosowane w celu umożliwienia i utrzymania zoptymalizowanej terapii RAASi.</b></p>
<b>International Society of Nephrology/ American Society for Preventative Cardiology/Heart Failure Association of the European Society of Cardiology /Kidney Disease Improving Global Outcomes/ Renal Physicians Association (ISN/ASPC/HFA/ KDIGO/ RPA 2023)</b>	<p><u>U pacjentów z łagodną hiperkaliemią (5,0-5,5 mmol/l):</u> W przypadku stosowania RAASi, należy starać się utrzymać dawkę RAASi i monitorować poziom K<sup>+</sup>. Nie należy rozpoczynać podawania RAASi, jeśli nie zostało ono jeszcze przepisane, gdy K<sup>+</sup> w surowicy &gt;5,0 mmol/l. Jeżeli wskazaniem jest niewydolność serca, należy rozważyć przejście na ARNi z RAASi, jeśli jest to możliwe.</p> <p><u>U pacjentów z umiarkowaną hiperkaliemią (5,5-6,0 mmol/l):</u> Aby uniknąć zmniejszenia dawki RAASi, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia środkami wiążącymi potas, jeśli to możliwe. Jeśli środki wiążące potas nie są dostępne, należy zmniejszyć dawkę RAASi i monitorować poziom K<sup>+</sup>.</p> <p><u>U pacjentów z ciężką hiperkaliemią (&gt;6,0 mmol/l):</u> Należy zredukować K<sup>+</sup> do &lt;5,0. Należy wstrzymać stosowanie RAASi i ocenić eGFR, wodorowęglany i poziom K<sup>+</sup>, aby ustalić czy można ponownie uruchomić RAASi. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia środkami wiążącymi potas, jeśli jest to możliwe, aby ułatwić ponowną inicjację RAASi. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką hiperkaliemią można rozważyć zastosowanie diuretyków pętlowych, jeśli nie są przepisywane pacjentom z przeciążeniem objętościowym oraz zwiększyć dawkę diuretyków pętlowych, jeśli zostały już przepisane.</p>
<b>Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN 2019)</b>	<p><b>Zasady żywienia w przewlekłej chorobie nerek – stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</b></p> <p><u>Zalecenia dotyczące spożycia potasu i sodu:</u> Wraz ze zmniejszaniem ilości czynnego mięszu nerek rośnie ryzyko rozwoju hipo- lub hiperkaliemii. (...) Kontrola spożycia potasu jest ważnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki potasowej. Wystąpieniu hiperkaliemii mogą sprzyjać również inne czynniki poza spożyciem potasu, takie jak: postępujące zmniejszanie się ilości czynnego mięszu nerek, skąpomocz, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, angiotensin converting enzyme), zaparcia, kwasica metaboliczna i nasilony katabolizm. Hipokaliemia może się rozwinąć u pacjentów przyjmujących niektóre leki (diuretyki tiazydowe, tiazydopodobne lub pętłowe, glikokortykosteroidy), przy nasilonych biegunkach oraz w przypadku niedostatecznego spożycia potasu z dietą. W PChN-Z obserwuje się wzrost ilości potasu w kale, który staje się ważnym źródłem usuwania tego pierwiastka z organizmu. Dlatego też należy zapobiegać występowaniu zaparc, co może wspomagać kontrolowanie</p>



Organizacja, rok	Treść wytycznych
	<p>stężenia potasu w surowicy. W przypadku pacjentów z hiperkaliemią zaleca się, aby dietetyk rozważył wspólnie z lekarzem jej przyczyny pozażywniowe, a jeśli takie występują, to w miarę możliwości powinno się je eliminować w pierwszej kolejności.</p> <p>Przed wprowadzeniem dodatkowych ograniczeń podaży potasu należy się upewnić, czy wartość odżywcza diety będzie adekwatna do zapotrzebowania chorego. Konsekwencją wprowadzania drastycznych ograniczeń dotyczących spożycia potasu jest pogłębianie niedoborów witamin i pierwiastków śladowych.</p> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do farmakologicznych metod postępowania przy hiperkaliemii.</b></p>

\*biorąc pod uwagę podobne postępowanie w przypadku hiperkaliemii bez względu na chorobę współistniejącą i etiologię, oraz możliwość występowania kilku chorób współistniejących u pacjentów, uwzględniono również wytyczne dotyczące niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego.

## 2.10 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli chorzy z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, stosujący inhibitory układu RAA.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest tożsama** ze wskazaniem refundacyjnym dla patiromeru (produkt leczniczy Veltassa, Obwieszczenie MZ) i tym samym **węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Lokelma ChPL). Zawężenie populacji względem wskazania rejestracyjnego uzasadnione jest opinią ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; AWA Veltassa 2023), zdaniem których **hiperkaliemia stanowi problem u pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN**.

Hiperkaliemia rzadko występuje przy współczynniku przesączania kłębuszkowego (GFR) przekraczającym 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stadium 1-2), a częstość jej występowania zwiększa się przy niższych wartościach GFR (Clase 2020, Kovesdy 2018). Ponadto, analiza wyników klinicznych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią włączonych do retrospektywnego, obserwacyjnego badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii przy użyciu bazy danych CPRD-HES, wykazała **wzrost częstości zgonów wraz ze spadkiem współczynnika eGFR** (Furuland 2018).

Stosowanie inhibitorów RAAS może prowadzić do hiperkaliemii wymagającej **zmniejszenia dawki RAASi lub zaprzestania ich stosowania**, co z kolei wiąże się z **ponad dwukrotnie większą śmiertelnością** (Epstein 2015). Dane literaturowe wskazują na **istotną potrzebę skutecznych metod leczenia hiperkaliemii**, które nie utrudniają stosowania ratujących życie inhibitorów RAAS zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Fudim 2018, Evans 2019, Rosano 2018).

**W związku z powyższym, pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w wyższych stadiach, którzy stosują inhibitory RAAS, stanowią populację, która odniesie największe korzyści z leczenia SZC.**



## 2.10.1 Liczebność populacji docelowej

Dane literaturowe opisujące szczegółowo zapadalność oraz częstość występowania hiperkaliemii są ograniczone. W związku z tym, liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku oszacowano wychodząc od liczebności populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którą przyjęto w oparciu o dane epidemiologiczne (za 2019 r.) na podstawie Map potrzeb zdrowotnych (MPZ 2020) - patrz poniższa tabela.

Tab. 19. Przewlekła choroba nerek w Polsce według Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2020).

Parametr	Bezwzględna	Na 100 tys. osób
Chorobowość	4 361 113,50	11 346,90

W kolejnym kroku populację chorych z przewlekłą chorobą nerek podzielono na stadia, w celu oszacowania liczby chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5. Dane dotyczące epidemiologii przewlekłej choroby nerek w Polsce w poszczególnych stadiach nie są systematycznie zbierane i udostępniane. W związku z tym wykorzystano dwa badania (Hill 2016 i GBD 2020), w których przedstawiono dane dotyczące częstości występowania poszczególnych stadiów przewlekłej choroby nerek w populacji ogólnej. Na podstawie tych danych oszacowano częstość występowania poszczególnych stadiów u chorych z PChN (Tab. 20).

Tab. 20. Częstość występowania poszczególnych stadiów u chorych z przewlekłą chorobą nerek (Hill 2016, GBD 2020).

Stadia PChN	Częstość występowania w PChN	
	Hill 2016	GBD 2020
G3b	6,83%	7,85%
G4	1,75%	2,58%
G5	0,77%	0,65%

W celu oszacowania liczebności pacjentów z poszczególnymi stadiami PChN, u których występuje hiperkaliemia ( $K^+ > 5,5$  mmol/l) wykorzystano dane przedstawione w badaniu Vega 2019.

Tab. 21. Częstość występowania hiperkaliemii ( $K^+ > 5,5$  mmol/l) u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w poszczególnych stadiach na podstawie danych z badania Vega 2019.

Stadia PChN	Hiperkaliemia ( $K^+ > 5,5$ mmol/l)
PChN 3b	8,6%
PChN 4	9,3%
PChN 5	17,3%

Odsetek pacjentów z PChN i hiperkaliemią stosujących inhibitory RAAS przyjęto na poziomie 44,76% na podstawie badania Polson 2017.

Tab. 22. Odsetek pacjentów stosujących inhibitory RAAS na podstawie danych z badania Polson 2017.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów stosujących inhibitory RAAS	44,76%	Polson 2017

### Podsumowanie

Roczną liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku na podstawie powyższych danych oszacowano w dwóch wariantach na 17 246 oraz 20 035 chorych. Przyjęto, że populacja pacjentów w I oraz II roku analizy będzie jednakowa.

Tab. 23. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Parametr	Liczba chorych	
	wariant 1	wariant 2
Liczba dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek	4 361 114	4 361 114
Odsetek chorych z PChN G3b	6,83%	7,85%
Odsetek chorych z PChN G4	1,75%	2,68%
Odsetek chorych z PChN G5	0,77%	0,65%
Liczba dorosłych chorych z PChN G3b	298 065	342 136
Liczba dorosłych chorych z PChN G4	76 427	112 545
Liczba dorosłych chorych z PChN G5	33 437	28 136
Odsetek chorych z PChN G3b i hiperkaliemią >5,5 mmol/l	8,6%	
Odsetek chorych z PChN G4 i hiperkaliemią >5,5 mmol/l	9,3%	
Odsetek chorych z PChN G5 i hiperkaliemią >5,5 mmol/l	17,3%	
Liczba dorosłych chorych z PChN G3b i hiperkaliemią >5,5 mmol/l	25 634	29 424
Liczba dorosłych chorych z PChN G4 i hiperkaliemią >5,5 mmol/l	7 108	10 467
Liczba dorosłych chorych z PChN G5 i hiperkaliemią >5,5 mmol/l	5 785	4 868
Odsetek chorych z PChN, którzy przyjmują RAASi	44,8%	
<b>Populacja docelowa - liczba dorosłych chorych z PChN G3b-5, hiperkaliemią &gt;5,5 mmol/l, stosujących RAASi</b>	<b>17 246</b>	<b>20 035</b>

Powyższe oszacowania są spójne z oszacowaniami liczebności populacji docelowej przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej dla patiomeru (AWA Veltassa 2023). Uwzględniając uwagi analityków AOTMiT przedstawiono alternatywne oszacowanie populacji z wykorzystaniem danych z badania GBD 2020 dotyczących częstości występowania poszczególnych stadiów przewlekłej choroby nerek w populacji ogólnej oraz uwzględniono szacunki dotyczące populacji docelowej wg eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT. Zgodnie z oszacowaniami prof. Durlik przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Veltassa (AWA Veltassa 2023) populacja pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 stosujących inhibitory RAAS wynosi 14 947 chorych.

Na podstawie powyższych oszacowań populacji docelowej oraz opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT roczną liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku przyjęto:

- w wariancie podstawowym na poziomie 17 246 w I i II roku analizy;
- w wariancie minimalnym na poziomie 14 947 w I i II roku analizy
- w wariancie maksymalnym na poziomie 20 035 w I i II roku analizy.

Tab. 24. Roczna liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Wariant	I rok	II rok
analiza podstawowa	17 246	17 246
scenariusz minimalny	14 947	14 947
scenariusz maksymalny	20 035	20 035



## 3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®, AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 3b-5 u dorosłych chorych stosujących inhibitory układu RAA.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sodu cyrkonu cyklokrzemianu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*; Lokelma ChPL).

Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Lokelma®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g i 10 g Produkt dostępny jest w następujących opakowaniach*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 g:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1173/001;</li> <li>○ 30 sasz., 05000456067607, Rp, nr EU: EU/1/17/1173/002;</li> <li>○ 30 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1173/009;</li> <li>○ 3 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1173/007;</li> </ul> </li> <li>• 10 g:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 30 sasz., 05000456067614, Rp, nr EU: EU/1/17/1173/004;</li> <li>○ 3 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1173/003;</li> <li>○ 3 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1173/010;</li> <li>○ 30 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1173/012.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	V03AE10. Pozostałe środki lecznicze: leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii
<b>Substancja czynna</b>	sodu cyrkonu cyklokrzemian
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Faza korygująca</u>          Zalecana dawka początkowa produktu Lokelma wynosi 10 g, podawane trzy razy na dobę doustnie w postaci zawiesiny wodnej. Po osiągnięciu normokaliemii należy stosować schemat leczenia podtrzymującego (patrz poniżej).</p> <p>Zwykle normokaliemia jest osiągana w czasie od 24 do 48 godzin. Jeżeli u pacjenta nadal występuje hiperkaliemia po upływie 48 godzin leczenia, ten sam schemat leczenia powinien być kontynuowany przez dodatkowe 24 godziny. Jeżeli normokaliemia nie zostanie osiągnięta po 72 godzinach leczenia, należy rozważyć zastosowanie innych opcji terapeutycznych.</p> <p><u>Faza podtrzymująca</u>          Po osiągnięciu normokaliemii należy ustalić najmniejszą skuteczną dawkę produktu Lokelma zapobiegającą nawrotom hiperkaliemii. Zaleca się stosowanie dawki początkowej 5 g raz na dobę, z możliwością stopniowego zwiększenia dawki do 10 g raz na dobę lub zmniejszenie dawki do 5 g co drugi dzień, według potrzeb, w celu utrzymania prawidłowego stężenia potasu w surowicy.</p>

	W leczeniu podtrzymującym nie należy stosować dawki większej niż 10 g raz na dobę.
<b>Sposób podawania</b>	Podanie doustne. Całą zawartość saszetki (saszetek) należy opróżnić do szklanki zawierającej około 45 ml wody i dobrze wymieszać. Bezzmakowy płyn należy pić, gdy jest jeszcze mętny. Proszek się nie rozpuści. Jeśli proszek opadnie, płyn należy ponownie zamieszać i wypić. W razie potrzeby należy opłukać szklankę dodatkową ilością wody, aby mieć pewność, że cała objętość została przyjęta.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Sodu cyrkonu cyklokrzemian jest niewchłanianym, niepolimerowym, nieorganicznym proszkiem o jednorodnej strukturze mikroporowatej, który preferencyjnie wychwytuje potas, uwalniając w zamian kationy wodorowe i sodowe. W warunkach in vitro sodu cyrkonu cyklokrzemian jest wysoce selektywny wobec jonów potasowych, nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe. Sodu cyrkonu cyklokrzemian wiąże potas w całym przewodzie żołądkowojelitowym i zmniejsza stężenie wolnego potasu w jego świetle, prowadząc w ten sposób do zmniejszenia stężenia potasu w surowicy oraz zwiększenia wydalania potasu z kałem i znosząc hiperkaliemię.

\*opakowania zawierające jednakową ilość saszetek różnią się materiałem, z którego wykonane są saszetki.

### 3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 26. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2018. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lutego 2023. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/17/1173/001-4, EU/1/17/1173/007, EU/1/17/1173/009-10, EU/1/17/1173/012.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Lokelma jest wskazany do stosowania w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagane przedłożenie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego (okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania, PSUR).

### 3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną.

### 3.1.3 Przedawkowanie

Przedawkowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu może prowadzić do hipokaliemii. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i uzupełniać potas wedle potrzeby.



### 3.1.4 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były hipokaliemia (4,1%) oraz zdarzenia związane z obrzękiem (5,7%).

W 2 otwartych badaniach klinicznych z ekspozycją na produkt leczniczy Lokelma do 1 roku z udziałem 874 pacjentów, następujące zdarzenia były zgłaszane przez prowadzących badanie jako powiązane z lekiem: zaburzenia żołądkowo-jelitowe [zaparcia (2,9%), nudności (1,6%), biegunka (0,9%), bóle brzucha/wzdęcia (0,5%) i wymioty (0,5%)]; oraz reakcje nadwrażliwości [wysypka (0,3%) i świąd (0,1%)]. Zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, żadne z nich nie zostało zgłoszone jako zdarzenie ciężkie i na ogół ustępowały, gdy pacjent kontynuował leczenie. Ze względu na otwarty plan badania, związek przyczynowo - skutkowy między tymi zdarzeniami a produktem leczniczym Lokelma nie może być ostatecznie ustalony.

W badaniach klinicznych prowadzonych w krajach, w których populacja badania była głównie pochodzenia azjatyckiego, u pacjentów niedializowanych otrzymujących produkt Lokelma występowały zaparcia z szacunkową częstością 8,9%; zaparcia ustępowały po dostosowaniu dawki lub zakończeniu leczenia.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Lokelma oceniano w badaniach klinicznych z udziałem 1760 pacjentów, z których 507 pacjentów było leczonych przez okres jednego roku.

Działania niepożądane zidentyfikowane w trakcie kontrolowanych badań i zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono w Tab. 27. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Tab. 27. Lista działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i pochodzących ze zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja według układów narządów	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zdarzenia związane z obrzękiem

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Hipokaliemia*

W badaniach klinicznych u 4,1% pacjentów leczonych produktem Lokelma wystąpiła hipokaliemia ze stężeniem potasu w surowicy poniżej 3,5 mmol/l, która ustąpiła po dostosowaniu dawki lub zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Lokelma.

##### *Zdarzenia związane z obrzękiem*



Zdarzenia związane z obrzękiem, w tym zatrzymanie płynów w ustroju, obrzęk uogólniony, hiperwolemlia, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęki obwodowe i obwodowe obrzmienie tkanek były zgłaszane przez 5,7% pacjentów przyjmujących produkt Lokelma. Zdarzenia te obserwowano tylko w fazie leczenia podtrzymującego i częściej występowały u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy w dawce 15 g. U do 53% spośród tych pacjentów postępowanie polegało na włączeniu leku moczopędnego lub dostosowaniu dawki leku moczopędnego; u pozostałych pacjentów leczenie nie było konieczne.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

### 3.2.1 Warunki refundacji dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, 5 g, 30 sasz.) obejmują włączenie do istniejącej grupy limitowej 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiomer, w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [REDACTED]

Tab. 28. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Lokelma®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 sasz., kod EAN: 05000456067607: [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (270.0)

Tab. 29. Wnioskowane wskazanie.

Wnioskowane wskazanie	Leczenie hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5 u dorosłych chorych stosujących inhibitory układu RAA.
-----------------------	--

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu

Sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z art. 1 pkt 15 ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw: „Do grupy limitowej kwalifikuje się:

- 1) lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania;
- 2) środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:
  - a) tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
  - b) podobnej skuteczności (NUR 2023).

Zidentyfikowano grupę limitową 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiomer, w ramach której finansowany jest patiomer w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny). Patiomer oraz sodu cyrkonu cyklokrzemian są substancjami, które zmniejszają stężenie potasu w surowicy poprzez wiązanie potasu w przewodzie pokarmowym i wydalanie go z kałem. **Analizowane interwencje mają zatem podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.**

**W związku z powyższym wnioskowane jest włączenie produktu Lokelma® do istniejącej grupy limitowej 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiomer.**

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
  - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
  - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
  - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;





[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu sodu cyrkonu cyklokrzemianu przedstawiono w poniższej tabeli.

8 [Redacted]

Tab. 31. Kalkulacja cen dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN***	WLF, PLN	WDŚ, PLN	WR, PLN
Lokelma®, 5 g, 30 sas.	■	■	■	■	■	■	■

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 6%; \*\*\*marża detaliczna; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji; ^od stycznia 2025 r. w związku ze zmianą marż detalicznych - cena przyjęta w analizach.

### 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®) nie był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące leków stosowanych w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 32. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia hiperkaliemii u dorosłych.

Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2023 z dnia 9 października 2023 roku Rekomendacja nr 119/2023 z dnia 13 października 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Veltassa (<i>patiromer calcium</i>), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 8,4 g, 30 sas., GTIN: 07640166811459, we wskazaniu: patiromer stosowany w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem obniżenia ceny i ograniczenia populacji do chorych z niewydolnością serca.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Główne argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność i bezpieczeństwo technologii,</li> <li>• efektywność kosztowa,</li> <li>• niepewność oszacowań ekonomicznych powinna stanowić przesłankę do obniżenia ceny leku i zawężenia populacji do chorych z niewydolnością serca.</li> </ul>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Veltassa (<i>patiromer wapniowy</i>) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi pod warunkiem obniżenia ceny.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie. Wątpliwości związane z oszacowaniami wskazują, że warunkiem pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny poprzez redukcję CZN lub wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.</p>



### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 08.05.2024 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/> oraz <https://legemiddelverket.no/>.

Tab. 33. Rekomendacje refundacyjne dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	NICE <b>rekomenduje</b> SZC jako opcję leczenia hiperkaliemii u dorosłych, jeśli jest używany: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w nagłych przypadkach ostrej hiperkaliemii zagrażającej życiu wraz ze standardową opieką lub</li> <li>• u osób z przewlekłą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stopniu 3b do 5 lub niewydolnością serca, jeśli:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mają potwierdzone stężenie potasu w surowicy wynoszące co najmniej 6,0 mmol/litr oraz</li> <li>○ z powodu hiperkaliemii nie przyjmują zoptymalizowanej dawki inhibitora RAAS,</li> <li>○ nie są poddawani dializie.</li> </ul> </li> </ul> Należy wstrzymać stosowanie SZC, jeśli stosowanie inhibitorów RAAS musi zostać przerwane.
SMC 2020, SMC 2022	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	SMC <b>rekomenduje</b> SZC przy następujących ograniczeniach:

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjentów z hiperkaliemią (definiowaną jako stężenie potasu w surowicy &gt;6,0 mmol/l) z przewlekłą chorobą nerek (CKD) w stadium 3b do 5 i (lub) niewydolnością serca, którzy w przeciwnym razie musieliby zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie inhibitora RAAS w celu utrzymania klinicznie akceptowalnego poziomu potasu w surowicy (normokaliemia) (SMC 2020);</li> <li>na oddziałach ratunkowych, w leczeniu ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii, wraz ze standardową opieką (SMC 2022).</li> </ul>
AWTTC 2018	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	Wykluczono z powodu oceny NICE.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS 2024	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	HAS <b>rekomenduje</b> SZC w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych.
Zorginstituut Nederland 2021	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	Instytut Opieki Zdrowotnej <b>rekomenduje</b> SZC w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych.
G-BA 2021	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	G-BA <b>rekomenduje</b> SZC w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych
IQWiG 2021	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	IQWiG wskazał, że nie jest możliwe wykazanie dodatkowej korzyści stosowania SZC w porównaniu z terapią porównawczą (terapia dostosowana do potrzeb pacjenta), ze względu na brak wystarczających danych.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2020	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	CADTH nie rekomenduje SZC w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych, ze względu na brak wystarczających dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania S.C. w porównaniu do obecnie refundowanych metod leczenia.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI 2019	Leczenie hiperkaliemii	Norweska Agencja Leków wstępnie <b>zatwierdziła</b> refundację SZC u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których rozwinęła się hiperkaliemia w wyniku leczenia inhibitorami RAAS.

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie

zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w leczeniu hiperkaliemii, finansowany jest patiromer.

Patiromer (Veltassa®) finansowany jest w ramach grupy limitowej 270.0. Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiromer, w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny).

**Produkt leczniczy Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ).**

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu hiperkaliemii wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 7.1.



## 4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ 2023).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”.

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wytyczne praktyki klinicznej (patrz rozdz. 2.9) w leczeniu hiperkaliemii zalecają stosowanie:

- postępowania dietetycznego ograniczającego potas,
- diuretyków pętlowych,
- żywic kationowymiennych: polistyrenosulfonianu sodu, polistyrenosulfonianu wapnia,
- patiomeru,
- sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

Postępowanie dietetyczne ograniczające potas stanowi podstawę leczenia hiperkaliemii wraz z usunięciem przyczyny, która spowodowała zwiększenie stężenia potasu we krwi (jeśli jest to możliwe), np. odstawieniem leków blokujących układ RAAS. Należy jednak zaznaczyć, że wszyscy pacjenci z hiperkaliemią powinni stosować się do zaleceń dietetycznych mających na celu ograniczenie podaży potasu, nawet w przypadku wprowadzenia terapii usuwających potas z organizmu. **W związku z tym stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu nie zastąpi postępowania dietetycznego w praktyce klinicznej.**

Zgodnie z wytycznymi (KDIGO 2021, UKKA 2023) diuretyki pętlowe (np. furosemid) mogą stanowić **uzupełnienie leczenia przewlekłej hiperkaliemii**, w szczególnych przypadkach, tj. u pacjentów bez oligurii i z nadmierną objętością płynów, a więc **nie stanowią osobnej terapii** stosowanej u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ furosemid jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu obrzęków związanych z chorobami nerek. W związku z powyższym diuretyki (leki moczopędne) **nie stanowią komparatora dla analizowanej interwencji w analizowanym wskazaniu.**

Należy również zaznaczyć, że **nie ma randomizowanych danych potwierdzających przewlekłe stosowanie terapii wiążących potas starej generacji**, tj. polistyrenosulfonian sodu (SPS) i wapnia, w leczeniu hiperkaliemii, ani nie wykazano, że mają one działanie aktywujące inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi). Związki te mają słabą tolerancję oraz nieprzewidywalny początek działania i wielkość obniżenia stężenia potasu. Ponadto SPS może powodować przeciążenie płynowe, ponieważ wymienia potas na sód. Jego stosowanie powiązано także z martwicą okrężnicy, co podkreślono w ostrzeżeniu wydanym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. W związku z brakiem wiarygodnych

dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków wiążących potas starej generacji w porównaniu z dowodami naukowymi dla nowych środków wiążących potas (patiromer i sodu cyrkonu cyklokrzemian) klinicyści **powinni teraz zalecać stosowanie nowych środków wiążących potas w leczeniu hiperkaliemii** (Rossignol 2023).

Żywnice kationowymienne (polistyrenosulfonianu sodu, polistyrenosulfonianu wapnia) nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ). Zgodnie z danymi sprzedażowymi, w Polsce **preparaty zawierające polistyrenosulfonian sodu i wapnia są rzadko stosowane**, a więc nie stanowią praktyki klinicznej leczenia hiperkaliemii w Polsce. W związku z powyższym, terapie starej generacji, tj. polistyrenosulfonian sodu i wapnia **nie stanowią komparatorów dla analizowanej interwencji**.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) obecnie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu hiperkaliemii finansowany jest jedynie patiromer. **W związku z tym, patiromer stanowi odpowiedni komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®), będącego przedmiotem niniejszej analizy.**

## 4.2 Charakterystyka komparatorów

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę patiromeru, będącego odpowiednim komparatorem dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®). Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Veltassa® dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (Veltassa ChPL).

Tab. 34. Charakterystyka technologii alternatywnej - patiromer.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Veltassa®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g, 8,4 g, 16,8 g, 25,2 g Produkt dostępny jest w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1g: 60 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1179/011;</li> <li>• 8,4 g: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 30 sasz., 07640166811459, Rp, nr EU: EU/1/17/1179/001;</li> <li>○ 60 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1179/002;</li> <li>○ 90 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1179/003;</li> <li>○ 90 sasz. (3x30) sasz. (opakowanie zbiorcze), Rp, nr EU: EU/1/17/1179/010;</li> </ul> </li> <li>• 16,8 g: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 30 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1179/004;</li> <li>○ 60 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1179/005;</li> <li>○ 90 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1179/006;</li> </ul> </li> <li>• 25,2 g: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1179/007;</li> <li>• 60 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1179/008;</li> <li>• 90 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1179/009.</li> </ul> </li> </ul>
Kod ATC i nazwa grupy	V03AE09. Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii.
Substancja czynna	Patiromer (w postaci patiromeru wapniowego z sorbitolem)



<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt leczniczy Veltassa podaje się raz na dobę. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Veltassa zmienia się w zależności od wieku. Aby uzyskać pożądaną dawkę, można zastosować wiele saszetek.</p> <p>Dawkę dobową można dostosowywać w odstępach jednodobowych lub dłuższych w oparciu o stężenie potasu w surowicy krwi i żądany zakres docelowy. Jeśli jest to wskazane klinicznie, należy monitorować stężenie potasu w surowicy. Czas trwania leczenia powinien być indywidualnie ustalany przez lekarza prowadzącego w zależności od konieczności kontrolowania stężenia potasu w surowicy. W przypadku spadku stężenia potasu w surowicy krwi poniżej żądanego zakresu należy zmniejszyć podawaną dawkę lub zaprzestać jej podawania.</p> <p>Produkt leczniczy Veltassa należy podawać w 3-godzinnych odstępach od innych doustnych produktów leczniczych.</p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa to 8,4 g patiomeru raz na dobę. Aby uzyskać pożądaną zakres docelowy, dawkę dobową można stosownie do potrzeb zwiększyć lub zmniejszyć o 8,4 g do maksymalnej dawki wynoszącej 25,2 g na dobę.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Podanie doustne.</p> <p>Produkt leczniczy Veltassa należy dodać do wody i wymieszać do uzyskania zawiesiny o jednolitej konsystencji. Zalecane całkowite objętości do przygotowania zawiesiny zależą od dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 g patiomeru: 10 ml</li> <li>• 2 g patiomeru: 20 ml</li> <li>• 3 g patiomeru: 30 ml</li> <li>• 4 g patiomeru: 40 ml</li> <li>• &gt;4 g patiomeru: 80 ml</li> </ul> <p>Zawiesinę należy przygotować postępując zgodnie z poniższą instrukcją:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszą połowę zalecanej objętości dla wymaganej dawki należy wlać do szklanki i dodać pełną dawkę patiomeru, a następnie wymieszać.</li> <li>• Następnie należy dodać drugą połowę zalecanej objętości i ponownie dobrze wymieszać zawiesinę.</li> </ul> <p>Proszek się nie rozpuści. W razie potrzeby do mieszaniny można dodać więcej wody w celu uzyskania żądanej konsystencji. Jednakże większe objętości mogą prowadzić do przyspieszonej sedymentacji proszku.</p> <p>Mieszaninę należy przyjąć w ciągu 1 godziny od przygotowania zawiesiny. Jeśli po wypiciu w szklance pozostanie proszek, należy dodać więcej wody, wymieszać zawiesinę i niezwłocznie przyjąć. W razie potrzeby procedurę tę można powtarzać aż do przyjęcia pełnej dawki.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Patiomer to niewchłaniany polimer ze zdolnością wymiany kationów, który jako przeciwjon zawiera kompleks wapń-sorbitol.</p> <p>Patiomer zwiększa wydalanie potasu w kale poprzez wiązanie potasu w świetle przewodu pokarmowego. Wiązanie potasu powoduje zmniejszenie stężenia wolnego potasu w świetle przewodu pokarmowego, co skutkuje zmniejszeniem stężenia potasu w surowicy.</p>

#### 4.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny patiomeru.



Tab. 35. Status rejestracyjny patiromeru.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lipca 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2022 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/17/1179/001-11.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagane przedłożenie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego (okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania, PSUR).

## 4.2.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (guma ksantanowa).

## 4.2.3 Przedawkowanie

Ponieważ zbyt duże dawki patiromeru mogą prowadzić do hipokaliemii, należy monitorować stężenie potasu w surowicy. W zależności od średniego czasu przejścia przez układ pokarmowy patiromer jest wydalany po upływie około 24 do 48 godzin. W przypadku stwierdzenia konieczności interwencji medycznej można rozważyć podjęcie odpowiednich środków mających na celu przywrócenie prawidłowego stężenia potasu w surowicy.

## 4.2.4 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach dotyczyła zaburzeń żołądka i jelit, a do najczęściej zgłaszanych należały: zaparcie (6,2%), biegunka (3%), ból brzucha (2,9%), wzdęcia (1,8%) i hipomagnezemia (5,3%). Reakcje związane z zaburzeniami żołądka i jelit miały z reguły nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, nie wydawały się być związane z dawką, zasadniczo ustępowały samoistnie lub w wyniku leczenia i żadne z nich nie były ciężkie. Hipomagnezemia miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i u żadnego z pacjentów stężenie magnezu w surowicy nie wynosiło <1 mg/dl (0,4 mmol/l).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania. Częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane uszeregowano w ramach każdej częstości w kolejności od najpoważniejszych.

Możliwe działania niepożądane wraz z częstościami ich występowania zestawiono w Tab. 36.

**Tab. 36. Działania niepożądane**

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipomagnezemia	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie Biegunka Ból brzucha Wzdęcia	Nudności Wymioty

## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Głównym celem leczenia hiperkaliemii jest obniżenie poziomu potasu do mieszczącego się w granicach normy oraz utrzymanie tego poziomu. Biorąc pod uwagę powyższe, w oparciu o zidentyfikowane wytyczne kliniczne, a także po uwzględnieniu punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach klinicznych, w ramach analizy klinicznej wybrano następujące punkty końcowe:

- średnia zmiana poziomu potasu w surowicy;
- odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym;
- odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, są jednoznacznie powiązane z przebiegiem omawianej jednostki chorobowej. Pozwalają na zobrazowanie istotnych aspektów problemu zdrowotnego, jakim jest hiperkaliemia oraz umożliwiają porównanie efektywności klinicznej analizowanej interwencji ze schematem leczenia, dotyczącym adekwatnie dobranego komparatora.

### 5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (poprawnie zaprojektowane, prospektywne, randomizowane badania z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej sodu cyrkonu



cyklokrzemianu, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej).

## 6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 3b-5 u dorosłych chorych stosujących inhibitory RAAS.

W niniejszej analizie jako komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu wybrano patiromer, który jest jedynym lekiem aktualnie finansowanym ze środków publicznych w Polsce w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych.

Nowe doustne leki wiążące potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian, zalecane w wytycznych praktyki klinicznej (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2023, ESC 2021), w sposób istotny wyróżniają się na tle terapii starej generacji, w szczególności pod względem bezpieczeństwa stosowania. Najnowsze polskie dane sprzedażowe terapii obniżających poziom potasu (niewielka sprzedaż preparatów zawierających polistyrenosulfonian sodu lub wapnia w porównaniu do szacowanej liczby pacjentów z hiperkaliemią w Polsce oraz wzrost sprzedanych opakowań refundowanego preparatu Veltassa w ostatnich miesiącach, tj. od kwietnia do lipca 2024) wskazują, że istnieje duża potrzeba skutecznych i bezpiecznych terapii usuwających potas z organizmu.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 37. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5 stosujący inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)
Interwencja (I)	sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®, SZC)
Komparator (C)	patiromer (PAT)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności, na podstawie odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana poziomu potasu w surowicy;</li> <li>• odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym;</li> <li>• odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii.</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania pierwotne - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną;</li> <li>• badania wtórne;</li> <li>• dodatkowe dowody naukowe:</li> </ul>

## 7 Aneks



### 7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 38. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu hiperkaliemia u dorosłych.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiromer</b>									
Patiromer calcium	Veltassa, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 8,4 mg	30 szt.	07640166811459	870,48	922,71	958,91	958,91	ryczałt	3,20




## Spis rysunków

Rys. 1. Kryteria GFR i albuminurii łącznie (KDIGO 2024). .....	17
Rys. 2. Typowe objawy PChN charakterystyczne dla danego stadium (Tomlinson 2015).....	24
Rys. 3. Oczekiwana długość życia w zależności od wieku i eGFR - mężczyźni.....	28
Rys. 4. Oczekiwana długość życia w zależności wieku i eGFR - kobiety. ....	28
Rys. 5. Tempo spadku eGFR przed i po diagnozie PChN w stadium 3 u chorych z USA - badanie REVEAL (Tangri 2022). .....	29
Rys. 6. Zależność pomiędzy eGFR, a ryzykiem hiperkaliemii (>5,5 mmol/l) w populacji ogólnej i kohortach wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (Kovesdy 2018). .....	34
 .....	35
 .....	35
Rys. 9. Korygowane współczynniki IRR dla A) MACE i B) śmiertelności u pacjentów z PChN w zależności od stężenia K <sup>+</sup> (Luo 2016). .....	40
Rys. 10. Przewidywane współczynniki zgonów w funkcji stężenia potasu w surowicy w zależności od współczynnika eGFR (Furuland 2018) .....	40
Rys. 11. Ryzyko śmiertelności związane z hipokaliemią i hiperkaliemią u pacjentów z PChN i innymi chorobami współistniejącymi (Collins 2017).....	41
Rys. 12. Wpływ hiperkaliemii na jakość życia pacjentów z PChN ocenianą wg kwestionariusza KDQOL-36. ....	43
Rys. 13. Śmiertelność w zależności os stosowanej dawki inhibitorów RAAS (Epstein 2015). 44	44

## Spis tabel

Tab. 1. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 204, Drabczyk 2013, Król 2008). .....	7
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). .....	12
Tab. 3. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 204, Drabczyk 2013, Król 2008). .....	16
Tab. 4. Kategorie albuminurii (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu) zaawansowania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 2024, Drabczyk 2013). .....	17
Tab. 5. Objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów w miarę postępu PChN (Myśliwiec 2023). .....	22
Tab. 6. Ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek (PChN) i liczba wizyt monitorujących w zależności od GFR i albuminurii (KDIGO 2024, Drabczyk 2013). .....	27
Tab. 7. Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek - którekolwiek z poniższych obecne przez >3 miesiące (Drabczyk 2013). .....	31
Tab. 8. Nieprawidłowości budowy i wskaźniki czynności nerek inne niż GFR wskazujące na przewlekłą chorobę nerek (Drabczyk 2013). .....	31
Tab. 9. Częstość występowania hiperkaliemii u chorych z PChN w poszczególnych stadiach (Vega 2019). .....	34
Tab. 10. Przewlekła choroba nerek na świecie wg <i>Global Burden of Disease 2017</i> (NFZ PChN). .....	36
Tab. 11. Chorobowość i umieralność z powodu przewlekłej choroby nerek w 2017 r. oraz procentowa zmiana współczynników standaryzowanych względem wieku w latach 1990-2017 wg <i>Global Burden of Disease 2017</i> (GBD 2020). .....	37
Tab. 12. Szacunkowa liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek we wszystkich stadiach łącznie (Król 2008). .....	37
Tab. 13. Chorobowość według stadium zaawansowania PChN w Polsce na podstawie globalnych wskaźników (Gellert 2018, Hill 2016). .....	38
Tab. 14. Chorobowość według stadium zaawansowania PChN w Polsce na podstawie globalnych wskaźników (Gellert 2018, Hill 2016). .....	38
Tab. 15. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rozpoznaniem: działania niepożądane leczenia medycznego (AOTMiT TLK Veltassa 2021). .....	47
Tab. 16. Porównanie nowych terapii doustnych (sodu cyrkonu cyklokrzemianu, patiromer) z terapiami starej generacji (polistyrenosulfonian sodu i wapnia) (KDIGO 2024, dane wewnętrzne Wnioskodawcy). .....	51
Tab. 17. Nowe doustne leki wiążące potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer) w wytycznych praktyki klinicznej - podsumowanie. ....	55
Tab. 18. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hiperkaliemii. ....	56
Tab. 19. Przewlekła choroba nerek w Polsce według Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2020). .....	64
Tab. 20. Częstość występowania poszczególnych stadiów u chorych z przewlekłą chorobą nerek (Hill 2016, GBD 2020). .....	64

Tab. 21. Częstość występowania hiperkaliemii ( $K^+ >5,5$ mmol/l) u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w poszczególnych stadiach na podstawie danych z badania Vega 2019.....	64
Tab. 22. Odsetek pacjentów stosujących inhibitory RAAS na podstawie danych z badania Polson 2017. ....	65
Tab. 23. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	65
Tab. 24. Roczna liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	66
Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	67
Tab. 26. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	68
Tab. 27. Lista działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i pochodzących ze zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu. ....	69
Tab. 28. Wnioskowany sposób finansowania. ....	70
Tab. 29. Wnioskowane wskazanie. ....	70
	74
Tab. 31. Kalkulacja cen dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu.....	75
Tab. 32. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia hiperkaliemii u dorosłych.....	75
Tab. 33. Rekomendacje refundacyjne dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu. ....	76
Tab. 34. Charakterystyka technologii alternatywnej - patiromer.....	80
Tab. 35. Status rejestracyjny patiromeru. ....	82
Tab. 36. Działania niepożądane.....	83
Tab. 37. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). ....	86
Tab. 38. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu hiperkaliemia u dorosłych.....	87



## Bibliografia

- Adelborg 2019** Adelborg K, Nicolaisen SK, Hasvold P, Palaka E, Pedersen L, Thomsen RW. Predictors for repeated hyperkalemia and potassium trajectories in high-risk patients – A population-based cohort study. *PLoS one*. 2019;14(6):e0218739.
- AHA/ACC/HFSA 2022** Heidenreich PA et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-e421.
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2024.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza wpływ na budżet. Warszawa, 2024.
- AOTMiT TLK Veltassa 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Veltassa (patiromer wapniowy z sorbitolem) we wskazaniu: leczenie hiperkaliemii u dorosłych. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego. Data ukończenia: 26.08.2021. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tlk/RAPORTY/Raport\\_TLK\\_0970.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0970.pdf) [dostęp: 21.05.2024 r.]
- AWTTC 2018** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma®). 2018. <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sodium-zirconium-cyclosilicate-lokelma/> [dostęp: 08.05.2024]
- AWA Ketosteril 2019** AOTMiT. AWA Ketosteril 2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Ketosteril (preparat podstawowych aminokwasów i ich  $\alpha$ -keto- i  $\alpha$ -hydroksy-analogów) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 26 września 2019 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/071/AWA/OT.4331.14.2019\\_Ketosteril\\_26.09.2019\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/071/AWA/OT.4331.14.2019_Ketosteril_26.09.2019_BIP.pdf) [dostęp: 10.05.2024 r.].
- AWA Veltassa 2023** AOTMiT. AWA Veltassa 2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Veltassa (patiromer wapniowy) we wskazaniu: patiromer stosowany w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 28.09.2023 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/090/AWA/90\\_AWA\\_OT.423.0.18.2023\\_Veltassa\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/090/AWA/90_AWA_OT.423.0.18.2023_Veltassa_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp: 08.05.2024 r.]
- Bello 2017** Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(2):122-129.
- Belk 2016** Belk K, Craver C. Assessing the burden of illness and hospital utilization in patients diagnosed with hyperkalemia. (Abstract only). *Value in Health*. 2016;19(3):A250
- Ben Salem 2014** Ben Salem C., Badreddine A., Fathallah N., Slim R., Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug safety*. 2014;37(9):677-92.
- Betts 2017** Betts K, Woolley JM, Mu F, Xiang CQ, Dua A, Wu E. Economic Burden of Hyperkalemia in the Medicare System. Abstract. *Am Soc Nephrol* 28: 2017. CKD: Epidemiology, Outcomes - Non-Cardiovascular - II. SA-PO431. 2017.
- Betts 2017a** Betts K, Woolley JM, Mu F, Kelkar SS, Xiang CQ, Wang Y, et al. Post-Discharge Economic Burden of Hyperkalemia-Related Hospitalizations. Abstract. *Am Soc Nephrol* 28: 2017. CKD: Epidemiology, Outcomes - Non-Cardiovascular - II. SA-PO432. 2017.
- Bikbov 2020** Bikbov, B et al. Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease

- Study 2017. *The Lancet*, vol. 395, no. 10225, 13 Feb. 2020, pp. 709-733.,doi:10.1016/s0140-6736(20)30045-3.
- Brunelli 2017** Brunelli SM, Du Mond C, Oestreicher N, Rakov V, Spiegel DM. Serum potassium and short-term clinical outcomes among hemodialysis patients: impact of the long interdialytic interval. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;70(1):21-9.
- Burton 2022** Burton JO., et al., An international Delphi consensus regarding best practice recommendations for hyperkalaemia across the cardiorenal spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2022 Sep;24(9):1467-1477.
- CADTH 2020** The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). SODIUM ZIRCONIUM CYCLOSILICATE (LOKELMA – ASTRAZENECA CANADA INC.). 2020. <https://www.cadth.ca/sodium-zirconium-cyclosilicate> [dostęp: 08.05.2024 r.]
- Campese 2016** Campese V, Adenuga G. Electrophysiological and clinical consequences of hyperkalemia. *Kidney International Supplements* 2016 Apr;6(1):16-9.
- Chang 2016** Chang AR, Sang Y, Leddy J, et al. Antihypertensive medications and the prevalence of hyperkalemia in a large health system. *Hypertension*. 2016;67(6):1181-1188.
- Chazard 2015** Chazard E, Dumesnil C, Beuscart R. How much does hyperkalemia lengthen inpatient stays? About methodological issues in analyzing time-dependant events. *Studies in health technology and informatics*. 2015;210:835-9.
- Chudek 2014** Chudek J, Wieczorowska-Tobis K, Zejda J, Broczek K, Skalska A, Zdrojewski T, Wiecek A. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 May;29(5):1073-82.
- Clase 2020** Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, Kovesdy CP, Kline GA, Lindner G, Obrador GT, Palmer BF, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayr WC, Pecoits-Filho R; Conference Participants; Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2020 Jan;97(1):42-61.
- Conway 2015** Conway R, Creagh D, Byrne DG, O’Riordan D, Silke B. Serum potassium levels as an outcome determinant in acute medical admissions. *Clin Med (Lond)*. 2015;15(3):239-243.
- Collins 2017** Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, Bushinsky DA, Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol* 2017;46:213-221.
- Davis 2019** Davis J, Israni R, Betts K, Mu F, Cook E, Anzalone D, et al. Management of hyperkalemic patients in the inpatient setting by hyperkalemia severity. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. 2019;25:S44-S55.
- de Lusignan 2012** de Lusignan S, Tomson C, Harris K, Van Vlymen J, Gallagher H. UK Prevalence of Chronic Kidney Disease for the Adult Population Is 6.76% Based on Two Creatinine Readings [Erratum]. *Nephron Clinical practice*. 2012; 120:c107
- Drabczyk 2013** Drabczyk R. Postępowanie w przewlekłej chorobie nerek. Wytyczne KDIGO 2012 (cz. I). <https://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/89603,postepowanie-w-przewleklej-chorobie-nerek-wytyczne-kdigo-2012-cz-i> [dostęp: 10.05.204 r.]
- Drabczyk 2024** Drabczyk R., Nadmiar potasu (hiperkaliemia): przyczyny, objawy i leczenie. *Medycyna Praktyczna*. <https://www.mp.pl/pacjent/objawy/175883,nadmiar-potasu-hiperkaliemia-przyczyny-objawy-i-leczenie> [dostęp: 14.05.2024 r.]

- Dunn 2015** Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *The American journal of managed care*. 2015;21(15 Suppl):s307-15.
- Epstein 2015** 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. *The American journal of managed care*. 2015;21(11 Suppl):S212-20.
- Epstein 2016** 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;6:20-28.
- ESC 2021** McDonagh TA, et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.  
Jędrusik P. Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. *Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska* 1/2022.
- ESH 2023** Mancia G., et al., 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.
- Evans 2019** Evans M, et al. The value of maintaining normokalaemia and enabling RAASi therapy in chronic kidney disease. *British Medical Council Nephrology* 2019;20:31.
- FHI 2019** Norweska Agencja Leków. Lokelma-hyperkaliemi-2019. [https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/l/lokelma\\_hyperkaliemi\\_2019.pdf](https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/l/lokelma_hyperkaliemi_2019.pdf) [dostęp: 08.05.2024 r.]
- Fitch 2017** Fitch K, Woolley JM, Engel T, Blumen H. The Clinical and Economic Burden of Hyperkalemia on Medicare and Commercial Payers. *American health & drug benefits*. 2017;10(4):202-10.
- Fleet 2012** Fleet JL, Shariff SZ, Gandhi S, Weir MA, Jain AK, Garg AX. Validity of the International Classification of Diseases 10th revision code for hyperkalaemia in elderly patients at presentation to an emergency department and at hospital admission. *BMJ Open*. 2012;2(6):e002011.
- Franek 2023** Franek E., Drabczyk R., Kokot F., Hiperkaliemia. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2020. Data weryfikacji: 10 sierpnia 2023. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.19.1.4.2>. [dostęp: 10.05.2024 r.]
- Fraser 2019** Fraser, S., Roderick, P., 2019. Kidney disease in the Global Burden of Disease study 2017. *Nature Reviews Nephrology* 15.
- Freeman 2018** Freeman C, Giles L, Field P, Osei G, Sörstadius E, Van Haalen H, editors. The economic burden of chronic kidney disease: findings from a systematic literature review. Poster presented at the 55th European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress, 24-27 May 2018, Copenhagen, Denmark 2018.
- Fudim 2018** Fudim M, et al. Hyperkalemia in Heart Failure: Probably Not O"K". *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(11)pii:e009429.
- Furuland 2018** 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 Nephrology*. 2018;19(1):211.
- Furuland 2018a** Furuland H, McEwan P, Evans M, Linde C, Ayoubkhani D, Bakhai A, et al., editors. FP371 Recurrent hyperkalaemia and association with length-of-stay



- and mortality following hospitalisation: real-world evidence from uk patients with CKD. Presented at the 55th ERA-EDTA Congress, Copenhagen, Denmark, 24-27 May 2018. (poster). *Nephrology Dialysis Transplantation*; 2018.
- G-BA 2021** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Natrium-Zirconium-Cyclosilicat (Hyperkaliämie). 2021. <https://www.g-ba.de/beschluesse/5022/> [dostęp: 08.05.2024 r.]
- GBD 2020** GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
- Gellert 2018** Gellert R. Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. *Nefron*. Warszawa, grudzień 2018.
- Gellert 2021** Gellert R, Kalinowska A, Prystacki T, Daniewska D, Polak W. Leczenie niedokrwistości u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek w Polsce. *Nephrol Dial Pol*. 2021;25:33-40.
- Go 2004** Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
- Go 2018** Go AS, Yang J, Tan TC, et al. Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):146-146.
- Grandy 2021** Grandy S, Jackson J, Moon R, Bluff D, Palaka E. Health-related quality of life and lifestyle changes in patients with chronic kidney disease and hyperkalaemia: Real-world data from the US, five European countries and China. *Int J Clin Pract*. 2021 Aug;75(8):e14326.
- Gumz 2015** Gumz M. L., Rabinowitz L., Wingo C. S., An integrated view of potassium homeostasis. *N Engl J Med.*, 2015;373:60-72.
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé (HAS). LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) - Hyperkaliémie. 2024. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3515714/fr/lokelma-cyclosilicate-de-zirconium-sodique-hyperkaliemie](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3515714/fr/lokelma-cyclosilicate-de-zirconium-sodique-hyperkaliemie) [dostęp: 08.05.2024]
- Hill 2016** Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
- Hoppe 2018** Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, Carr PR, Brenner H, Schöttker B. Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018;32(2):197-212.
- Horne 2017** Horne L, Ashfaq A, MacLachlan S, Sinsakul M, Mukherjee R, Qin L, et al. MP388 Resolution and recurrence of hyperkalemia in adults in the UK. (Poster). *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(Suppl 3):iii570-1.
- Horne 2019** Horne L, Ashfaq A, MacLachlan S, Sinsakul M, Qin L, LoCasale R, et al. Epidemiology and health outcomes associated with hyperkalemia in a primary care setting in England. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):85.
- Humphrey 2022** Humphrey T, Davids MR, Chothia MY, Pecoits-Filho R, Pollock C, James G. How common is hyperkalaemia? A systematic review and metaanalysis of the prevalence and incidence of hyperkalaemia reported in observational studies. *Clin Kidney J*. 2022;15(4):727-37.
- ICD-10** ICD-10. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych. <http://lista.icd10.pl/> [dostęp: 10.05.2024 r.]
- IQWiG 2021** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Natriumzirkoniumcyclosilicat (Hyperkaliämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. <https://www.iqwig.de/download/a21->

40\_natriumzirkoniumcyclosilicat\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\_v1-0.pdf [dostęp: 08.05.2024]

**ISN/ASPC/HFA/ KDIGO/ RPA 2023** ISN. 2023 RAASI Toolkit. ISN website. <https://www.theisn.org/initiatives/toolkits/raasi-toolkit/> [dostęp: 22.08.2024 r.]

**James 2022** James G, Garcia Sanchez JJ, Carrero JJ, Kumar S, Pecoits-Filho R, Heerspink HJL, Nolan S, Lam CSP, Chen H, Kanda E, Kashihara N, Arnold M, Kosiborod MN, Lainscak M, Pollock C, Wheeler DC. Low Adherence to Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 CKD Clinical Practice Guidelines Despite Clear Evidence of Utility. *Kidney Int Rep.* 2022 Jun 8;7(9):2059-2070.

**Kashihara 2019** Kashihara N, Kohsaka S, Kanda E, Okami S, Yajima T. Hyperkalemia in Real-World Patients Under Continuous Medical Care in Japan. *Kidney international reports.* 2019;4(9):1248-60.

**KDIGO 2021** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3S):S1-S87.

**KDIGO 2024** Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). CKD Evaluation and Management. 2024 <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/> [dostęp: 10.05.2024 r.]

**KHA 2020** Kidney Health Australia. Chronic Kidney Disease (CKD) Management in Primary Care. <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/guidelines-by-topic/endorsed-guidelines/chronic-kidney-disease-management> [dostęp: 19.08.2024 r.]

**Kovesdy 2014** Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology.* 2014;10(11):653-62.

**Kovesdy 2018** Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *European heart journal.* 2018;39(17):1535-42.

**Król 2008** Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek - klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrologiczne.* 2008, tom 1, nr 1, 1-6.

**Larivée 2023** Larivée NL, Michaud JB, More KG, Wilson JA, Tennankore KK. Hyperkalemia: Prevalence, Predictors and Emerging Treatments. *Cardiol Ther.* 2023 Mar;12(1):35-63.

**Linde 2019** Linde C, Qin L, Bakhai A, Furuland H, Evans M, Ayoubkhani D, et al. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. *ESC Heart Failure.* 2019;6(2):280-90.

**Lehnhardt 2011** Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2011;26(3):377-84.

**Lokelma ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian). [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lokelma-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 07.05.2024 r.]

**Luo 2016** Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2016;11(1):90-100.

**Maggioni 2013** Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure.* 2013;15(10):1173-84.

**MAHTA 2019** MAHTA Sp. z o.o. Kalinowska A, Kowalczyk M, Proszko C, Prystacki T. Komentarz i opieka merytoryczna: Prof. dr hab. n. med. R. Gellert. Dostęp

- do świadczeń nefrologicznych w Polsce, Raport 2019. [http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport\\_dostep\\_do\\_swiadczen\\_nefrologicznych.pdf](http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_dostep_do_swiadczen_nefrologicznych.pdf) [dostęp: 10.05.2024 r.].
- Mayo Clinic CKD** Mayo Clinic. Chronic kidney disease. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-kidney-disease/symptoms-causes/syc-20354521> [dostęp: 13.05.2024 r.].
- Mohammed 2012** Mohammed MA, Rudge G, Wood G, Smith G, Nangalia V, Prytherch D, et al. Which is more useful in predicting hospital mortality--dichotomised blood test results or actual test values? A retrospective study in two hospitals. *PLoS one*. 2012;7(10):e46860.
- MPZ 2020** Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Mapy Potrzeb Zdrowotnych - Mapa potrzeb na lata 2022-2026. *Epidemiologia (GBD)*. [https://analizy.mz.gov.pl/app/mpz\\_2020\\_epidem](https://analizy.mz.gov.pl/app/mpz_2020_epidem) [dostęp: 28.06.2024 r.].
- Myśliwiec 2023** Myśliwiec M, Drabczyk R. Przewlekła choroba nerek. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2023 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2> [dostęp: 10.05.2024 r.].
- NFZ PChN** Narodowy Fundusz Zdrowia. Zdrowe Dane. Przewlekła choroba nerek. Data publikacji: 30.06.2020. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek> [dostęp: 13.05.2024 r.].
- NHS CKD** National Health Service (NHS). Chronic kidney disease. Symptoms. <https://www.nhs.uk/conditions/kidney-disease/symptoms/> [dostęp: 13.05.2024 r.].
- NICE 2021** The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline Published: 25 August 2021 Last updated: 24 November 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-management-pdf-66143713055173> [dostęp: 18.05.2024 r.].
- NICE 2022** The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sodium zirconium cyclosilicate for treating hyperkalaemia. Technology appraisal guidance TA599. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta599/chapter/1-Recommendations> [dostęp: 08.05.2024].
- Nilsson 2017** Nilsson E, Gasparini A, Ärnlöv J, Xu H, Henriksson KM, Coresh J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *International journal of cardiology*. 2017;245:277-84.
- NKF** National Kidney Foundation. Facts About High Potassium in Patients with Kidney Disease. <https://www.kidney.org/atoz/content/hyperkalemia/facts> [dostęp: 15.05.2024 r.].
- NKF Poradnik** National Kidney Foundation. Informacje na temat przewlekłej choroby nerek. Poradnik dla pacjentów i ich rodzin. [https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/11-50-1601\\_fai\\_patbro\\_aboutckd\\_pharmanet\\_polish\\_june08.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/11-50-1601_fai_patbro_aboutckd_pharmanet_polish_june08.pdf) [dostęp: 10.05.2024 r.].
- NKF CKD** National Kidney Foundation. Chronic Kidney Disease (CKD). Symptoms and causes. <https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease> [dostęp: 13.05.2024 r.].
- Noel 2019** Noel, J.A., et al., Risk of Hospitalization for Serious Adverse Gastrointestinal Events Associated With Sodium Polystyrene Sulfonate Use in Patients of Advanced Age. *JAMA Internal Medicine*, 2019. 179(8): p. 1025-1033.
- NNUH 2023** Norfolk and Norwich University Hospital. A Clinical Guideline for the Management of Hyperkalaemia in Adults. <https://www.nnuh.nhs.uk/publication/download/hyperkalaemia-in-adults-jcg0020-v5/> [dostęp: 17.05.2024 r.].



- NUR 2023** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Dziennik Ustaw 2023 poz. 1938.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp: 19.06.2024 r.]
- Packham 2016** Packham DK, Kosiborod M. Potential New Agents for the Management of Hyperkalemia. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2016;16(1):19-31.
- Palaka 2020** Palaka E, Grandy S, Darlington O, McEwan P, van Doornewaard A. Associations between serum potassium and adverse clinical outcomes: a systematic literature review. *International journal of clinical practice*. 2020;74:e13421.
- Palmer 2021** Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, Colbert GB, Emmett M, Fishbane S, Hain DJ, Lerma E, Onuigbo M, Rastogi A, Roger SD, Spinowitz BS, Weir MR. Clinical Management of Hyperkalemia. *Mayo Clin Proc*. 2021 Mar;96(3):744-762.
- Pecoits-Filho 2019** Pecoits-Filho R, Fliser D, Tu C, Zee J, Bieber B, Wong MMY, Port F, Combe C, Lopes AA, Reichel H, Narita I, Stengel B, Robinson BM, Massy Z. Prescription of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) and its determinants in patients with advanced CKD under nephrologist care. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019. 21(7): p. 991-1001.
- Pitt 2015** Pitt B., Bakris GL., New Potassium Binders for the Treatment of Hyperkalemia. *Hypertension*. 2015;66(4):731-738.
- Polson 2017** Polson M, Lord TC, Kangethe A, Speicher L, Farnum C, Brenner M, Oestreicher N, Alvarez P. Clinical and Economic Impact of Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Failure. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Apr;23(4-a Suppl):S2-S9.
- Qin 2017** Qin L, McEwan P, Evans M, Bergenheim K, Horne L, Grandy S. MO067 The relationship between serum K<sup>+</sup> and incidence rates of major adverse cardiovascular events and mortality in UK patients with CKD. (Oral presentation). *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):ii73-4.
- Raebel 2012** Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovascular therapeutics*. 2012;30(3):e156-66.
- Rosano 2018** Rosano GMC, et al. 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. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapies*. 2018 1;4(3):180-188
- Rossignol 2023** Rossignol P, Pitt B. Sodium polystyrene is unsafe and should not be prescribed for the treatment of hyperkalaemia: primum non nocere! *Clin Kidney J*. 2023 Apr 21;16(8):1221-1225.
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

- <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> [dostęp 08.07.2024 r.]
- Rozporządzenie RM 14.09.2023 r.** Rozporządzenie w sprawie minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2024 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001893/O/D20231893.pdf> [dostęp: 16.05.2024 r.]
- Reichel 2020** Reichel H, Zee J, Tu C, et al. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(5):803-810.
- Rutkowski 2008** Rutkowski B., Król E. Epidemiology of chronic kidney disease in Central and Eastern Europe. *Blood Purif*. 2008;26:381-385.
- Rutkowski 2013** Rutkowski B. 2013. Przewlekła choroba nerek – dziesięć lat w teorii i praktyce, w: Forum Nefrologiczne, s. 63-70.
- Rutkowski PChN** Rutkowski P, Rutkowski B. Podstawowe wiadomości na temat przewlekłej choroby nerek. <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/1177,podstawowe-wiadomosci-na-temat-przewleklej-choroby-nerek> [dostęp: 14.05.2024 r.].
- Seica 2009** Seica A, Segall L, Verzan C, Vaduva N, Madincea M, Rusoiu S, et al. Factors affecting the quality of life of haemodialysis patients from Romania: a multicentric study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):626-9.
- SMC 2020** Scottish Medicines Consortium (SMC). Sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma). 2020. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sodium-zirconium-cyclosilicate-lokelma-resub-smc2288/> [dostęp: 08.05.2024]
- SMC 2022** Scottish Medicines Consortium (SMC). Sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma). 2022. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sodium-zirconium-lokelma-abb-smc2515/> [dostęp: 08.05.2024]
- Stavros 20214** Stavros F., et al., Characterization of Structure and Function of ZS-9, a K<sup>+</sup> Selective Ion Trap. *PLoS One*. 2014;9(12):e114686.
- Stevens 2012** Stevens PE, Farmer CK. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug;27(8):3014-5.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- Szczeklik 2023** Interna Szczeklika 2023. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2023.
- Tapiawala 2004** Tapiawala S, Badve SV, More N, Shah BV. Severe muscle weakness due to hyperkalemia. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2004;52:505-6.
- Tangri 2022** Tangri N, Franzen S, Peach EJ, Barone S, Kushner PR. REVEAL CKD: Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Decline Before and After a CKD Diagnosis Among Patients with CKD Stage 3. Presented at: American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2022, 3-6 November 2022, Orlando, Florida, USA.
- Thomsen 2017** Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Sorenson HT. MO066 Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: incidence, risk factors and clinical outcomes. (Oral presentation). *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(Suppl 3):iii73.
- Thomsen 2017a** Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Sanchez RG, Pedersen L, Adelborg K, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical outcomes-a Danish population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017.
- Thomsen 2017b** Thomsen RW, Nicolaisen SK, Kim K, Palaka E, Sorenson HT. SP318 Healthcare resource utilization associated with elevated potassium in patients with

- chronic kidney disease. (Poster). *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(Suppl 3):iii214-5.
- Thomsen 2017c** Thomsen RW, Nicolaisen SK, Kim K, Palaka E, Sorenson HT. Healthcare resource utilization associated with elevated potassium levels in patients with congestive heart failure. To be presented at the European Society of Cardiology congress, Barcelona 2017. (Poster). 2017.
- Tomlinson 2015** Tomlinson LA, Wheeler DC. Ocena kliniczna i postępowanie w przewlekłej chorobie nerek. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015:942-948.
- Turin 2012** Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, Ravani P, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug;27(8):3182-6
- UKKA 2023** UK Kidney Association. Clinical Practice Guidelines Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults. Final version: October 2023. <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/treatment-acute-hyperkalaemia-adults-0> [dostęp: 17.05.2024 r.]
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- VA/DoD 2019** VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE. <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/ckd/VADoDCKDCPGFinal5082142020.pdf> [dostęp: 17.05.2024 r.]
- Vega 2019** Vega LB, Galabia ER, Silva JB, et al. Epidemiología de la hiperpotasemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2019;39(3):277-286.
- Veltassa ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Veltassa (patiromer). [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/veltassa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/veltassa-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 08.05.2024 r.]
- Wheeler 2024** Wheeler DC., et al., Randomised, blinded, cross- over evaluation of the palatability of and preference for different potassium binders in participants with chronic hyperkalaemia in the USA, Canada and Europe: the APPETIZE study. *BMJ Open*.2024;14(2):e074954.
- WHO DALY** World Health Organization. Disability-adjusted life years (DALYs). <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158> [dostęp: 13.05.2024r.]
- Wnęk 2024** Wnęk D., Potas - rola w organizmie, wpływ na zdrowie. *Medycyna praktyczna*. <https://www.mp.pl/pacjent/dieta/zasady/73851,potas-rola-w-organizmie-wplyw-na-zdrowie> [dostęp: 10.05.2024 r.].
- Woolley 2016** Woolley JM, Betts K, Mu F, Xiang C, Tang W, Wu E. Cost of Hyperkalemia among Patients With Heart Failure. (Poster). American Heart Association. 2016.
- Xie 2014** Xie L, Dysinger AH, Kariburyo MF, Du J, Baser O. Evaluation of the Burden of Illness of u. S. Medicare Patients Diagnosed with Hyperpotasemia. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2014;17(7):A352.
- Zdrojewski 2016** Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Król E, Wyrzykowski B, Rutkowski B. Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Mar;31(3):433-9.
- Zdrojewski 2017** Zdrojewski Ł, Król E, Rutkowski B, et al. Chronic kidney disease in Polish elderly population aged 75+: results of the WOBASZ Senior Survey. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(4):669-676.



**ZN 2021**

Zorginstituut Nederland. Natriumzirkoniumcyclosilicaat (Lokelma®). 2021.  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/02/12/gvs-advies-natriumzirkoniumcyclosilicaat-lokelma> [dostęp: 08.05.2024 r.]