

REALIZE-K:

Sodium Zirconium Cyclosilicate and MRA optimization in heart failure with reduced ejection fraction and hyperkalemia



Jan Václavík

Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

ORIGINAL RESEARCH

Sodium Zirconium Cyclosilicate for Management of Hyperkalemia During Spironolactone Optimization in Patients With Heart Failure



Mikhail N. Kosiborod, MD,^a David Z.I. Cherney, MD, PhD,^b Akshay S. Desai, MD, MPH,^c Jeffrey M. Testani, MD, MTR,^d Subodh Verma, MD,^e Khaja Chinnakondepalli, MS,^a David Dolling, PhD,^f Shachi Patel, PhD,^a Magnus Dahl, RN,^g James M. Eudicone, MS, MBA,^h Lovisa Friberg, MSc,^g Mario Ouwens, PhD,ⁱ Murillo O. Antunes, MD, PhD,^j Kim A. Connelly, MD, PhD,^k Vagner Madrini, Jr, MD,^l Luca Kuthi, MD,^m Anuradha Lala, MD,ⁿ Miguel Lorenzo, MD,^o Patrícia O. Guimarães, MD, PhD,^l Marta Cobo Marcos, MD,^p Béla Merkely, MD, PhD,^m Julio Nuñez, MD, PhD,^q Iain Squire, MBChB, MD,^r Jan Václavík, MD, PhD,^s Jerzy Wrancicz, MD, PhD,^t Mark C. Petrie, MD^u

Hyperkalémie – limitace použití MRA

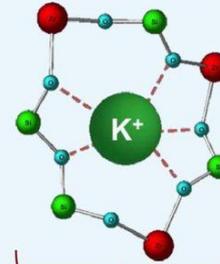
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA), jako spironolakton a eplerenon, jsou součástí doporučené léčby HFrEF, neboť prokazatelně snižují mortalitu a riziko hospitalizace

Jejich využití je však často omezeno kvůli **riziku hyperkalémie**, zejména u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) nebo užívajících další inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron

SZC – vazač draslíku

Sodium zirconium cyclosilikát (SZC), neabsorbovatelná sloučenina vázající draslík

Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS-9)*: A Novel, Selective K⁺ Binding Agent



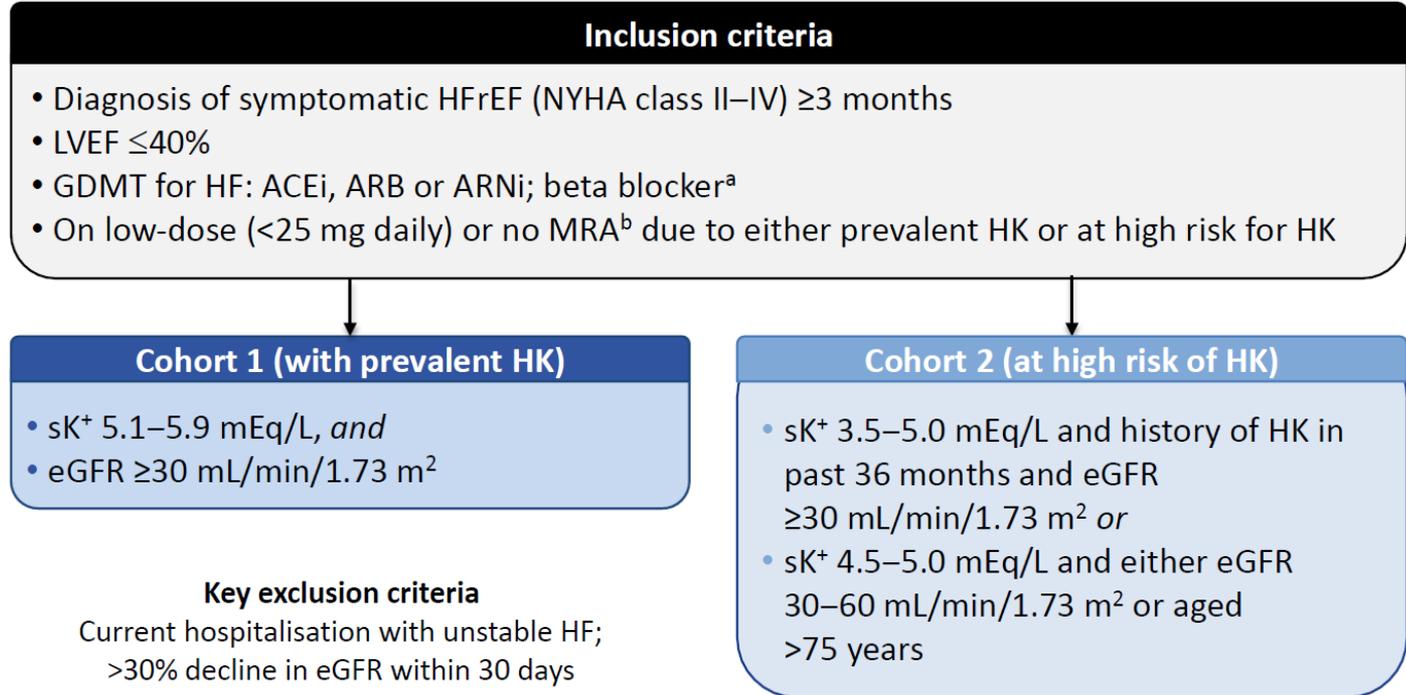
Sodium Zirconium Cyclosilicate Properties

- Microporous zirconium silicate compound
- Insoluble, highly stable
- 9.3x more K⁺ binding capacity than sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate®)
- >125x more selective for K⁺ than sodium polystyrene sulfonate

Studie REALIZE-K byla navržena k posouzení, zda SZC umožní bezpečnější iniciaci a dlouhodobou optimalizaci terapie MRA u pacientů s HFrEF a hyperkalémií či vysokým rizikem jejího vzniku

REALIZE-K: zařazování pacienti

Participant Eligibility



Vstupní charakteristiky pacientů

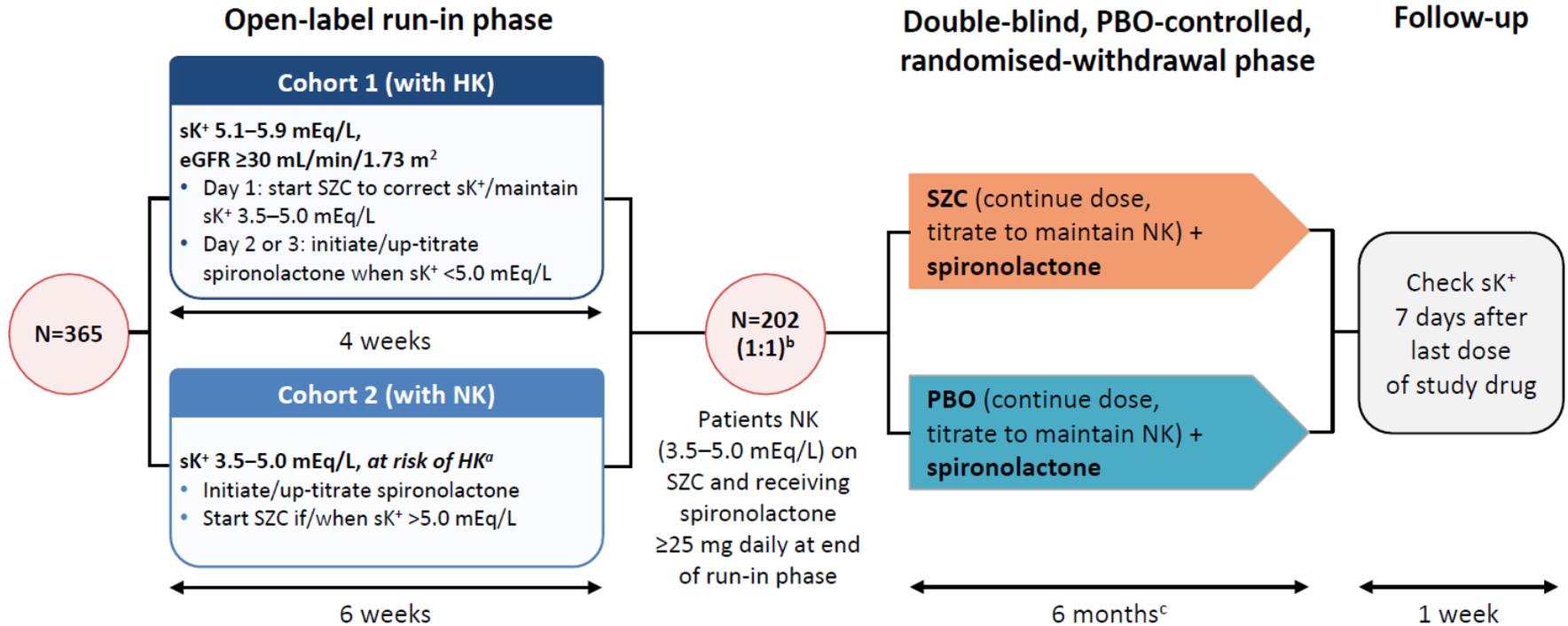
TABLE 1 Baseline Characteristics at Enrollment for Randomized Participants (Full Analysis Set)

	SZC (n = 102)^a	Placebo (n = 101)
Age, y	73 (67-79)	69 (63-76)
Male	76 (75)	75 (74)
Race		
Black or African American	5 (5)	5 (5)
Other	6 (6)	2 (2)
White	91 (89)	94 (93)
Region		
Latin America	31 (30)	19 (19)
North America	13 (13)	24 (24)
Europe	58 (57)	58 (57)
History of type 2 diabetes	27 (27)	25 (25)
History of atrial fibrillation	36 (35)	36 (36)
Previous HF hospitalization	48 (47)	51 (51)
BMI, kg/m ²	28 ± 5	28 ± 5
eGFR, mL/min/1.73 m ²	48 (42-61)	60 (45-74)
eGFR, ≤60 mL/min/1.73 m ²	73 (73)	53 (54)
UACR, mg/g	84 ± 280	128 ± 306

Serum K ⁺ , mEq/L	5.0 ± 0.5	5.0 ± 0.5
NYHA functional class		
II	85 (83)	85 (84)
III/IV	17 (17)	16 (16)
LVEF, %	33 (28-37)	33 (27-37)
NT-proBNP, pg/mL	1,268 (523-3,725)	910 (378-2,858)
CRT-P or CRT-D	10 (10)	6 (6)
ICD	24 (24)	34 (34)
HF therapy		
ACEI	27 (27)	26 (26)
ARB	11 (11)	9 (9)
ARNi (sacubitril/valsartan)	63 (62)	67 (66)
ACEI/ARB/ARNi	101 (99)	100 (99)
Beta-blockers	96 (95)	98 (97)
SGLT2 inhibitor	73 (72)	70 (69)
Low-dose MRA	44 (44)	62 (61)
Loop diuretics	66 (65)	49 (48)
Any diuretic	74 (73)	69 (68)

JACC 2025; 85(10):971-984.

REALIZE-K: design studie



MRA optimisation during run-in phase and maintenance during randomisation phase was protocol-mandated

Otevřená run-in (titrační) fáze - hyperkalémie

Při **hyperkalémií** 5,1–5,9 mmol/l nejprve zahájeno podávání SZC v dávce 10 g třikrát denně po dobu maximálně 48 hodin, dokud se jejich hladina draslíku nesnížila do normy

Poté přešli na udržovací dávku 10 g denně - mohla být upravena na rozmezí 5 g každý druhý den až 15 g denně podle individuální odpovědi pacienta

JACC 2025; 85(10):971-984.

otevřená run-in fáze
(n = 365)



SZC k obnovení normokalemie u pacientů:
■ s hyperkalémií



uptitrace spironolaktону na dávku 50 mg jednou denně

Otevřená run-in (titrační) fáze - normokalémie

Při **normokalémii** léčba SZC zahajována pouze tehdy, pokud během titrace spironolaktону zaznamenali zvýšení hladiny draslíku nad 5,0 mmol/l

Titrace spironolaktону - 12,5 mg denně, po týdnu navýšení na 25 mg denně a po dalším týdnu na 50 mg denně

otevřená run-in fáze
(n = 365)



uptitrace spironolaktону
na dávku 50 mg jednou
denně



SZC k obnovení normokalemie u pacientů:

- s hyperkalemií ve výchozím stavu nebo
- u nichž se hyperkalemie rozvinula během uptitrace spironolaktону

Rychlost normalizace kalémie po nasazení SZC

Při hyperkalémii vedlo zahájení léčby SZC k normalizaci kalémie ($K^+ \leq 5,0$ mmol/l) během 48 hodin u 79,8% pacientů

Při vzniku hyperkalémie při titraci MRA se kalémie po SZC normalizovala do 48 hodin u 73,5% pacientů

Úspěšnost uptitrace spironolaktonu před randomizací

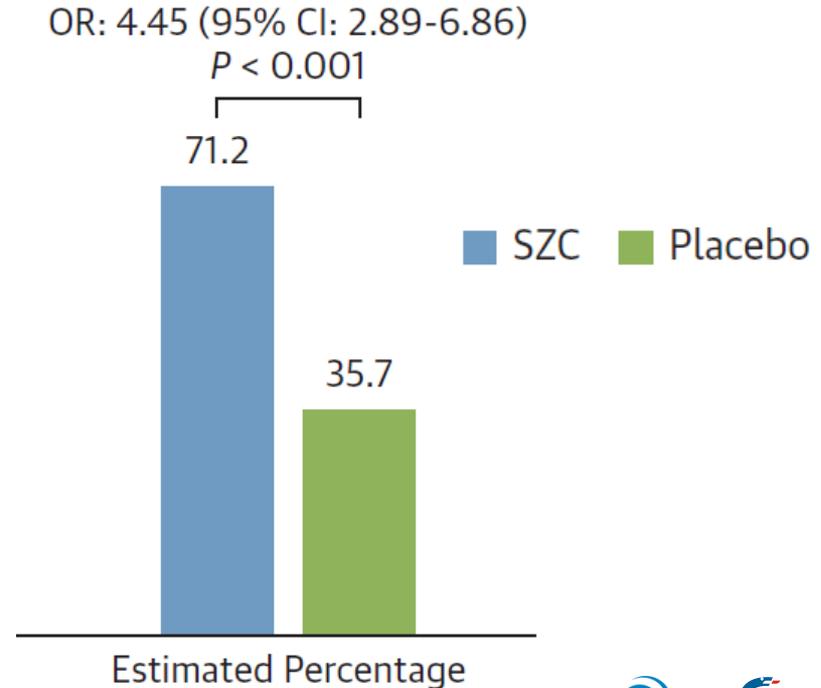
V době randomizace užívalo 78 % pacientů spironolakton v dávce 50 mg denně

Výsledky

Hlavní cíl: podíl pacientů, kteří udrželi normokalémii (3,5–5,0 mmol/l), užívali spironolakton v dávce ≥ 25 mg denně a nevyžadovali záchrannou terapii pro hyperkalémii po dobu 6 měsíců

Tento primární cílový ukazatel dosažen u 71 % pacientů léčených SZC a u placebo pouze u 36 % pacientů ($p < 0,001$)

FIGURE 2 Primary Endpoint: Occurrence of Normokalemia (K^+ 3.5-5.0 mEq/L) on a Spironolactone Dose of ≥ 25 mg/day Without the Need for Rescue Therapy for Hyperkalemia Since Prior Study Visit (Months 1-6 After Randomization)



Výskyt hyperkalémie

Ve skupině SZC mělo epizodu hyperkalémie $>5,0$ mmol/l pouze **14 % pacientů**, zatímco ve skupině s placebem se hyperkalémie vyskytla u **32 % pacientů** ($p < 0,001$)

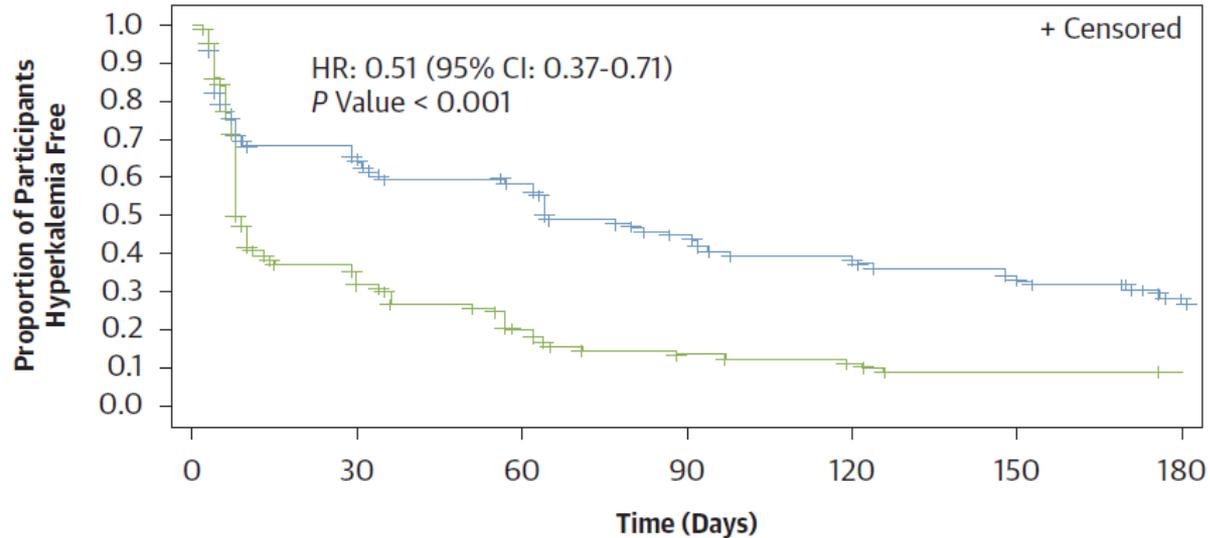
Nutnost snížení dávky nebo úplného vysazení spironolaktonu kvůli hyperkalémii byla ve skupině SZC zaznamenána u **pouze 9 % pacientů**, oproti **27 %** ve skupině s placebem ($p < 0,001$)

Stabilizace kalémie

Další analýza mediánových hodnot sérové hladiny draslíku na konci studie ukázala, že SZC **stabilizoval hladiny draslíku v průměru na 4,5 mmol/l** (IQR: 4,2–4,8), zatímco v **placebo** skupině byla vyšší – **4,9 mmol/l**, (IQR: 4,5–5,3), $p < 0,001$

Doba do vzniku hyperkalémie

A



N at risk
(N censored)

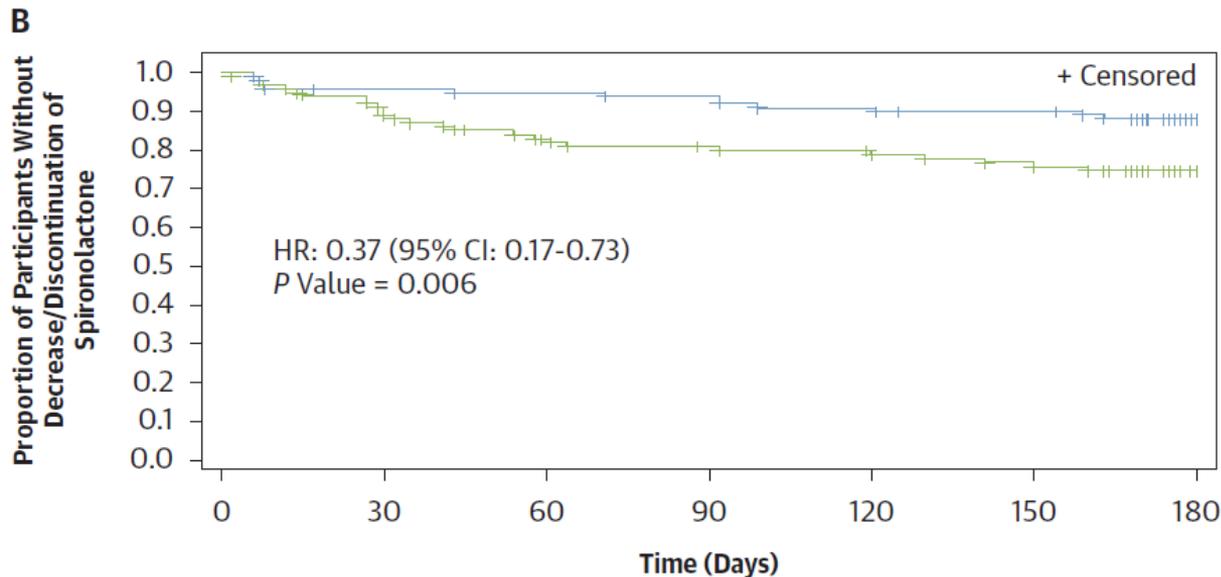
— 101 (0)	30 (4)	18 (5)	12 (5)	10 (5)	8 (5)	7 (6)
— 102 (0)	64 (2)	56 (4)	43 (4)	36 (5)	30 (6)	19 (13)

Group — SZC — Placebo

Užívání spironolaktonu

Pacienti léčení SZC **zůstali častěji na cílové dávce spironolaktonu** (50 mg denně) – v této skupině ji užívalo 78 % pacientů, zatímco ve skupině s placebem jen 52 % pacientů ($p < 0,001$)

Doba do snížení nebo vysazení spironolaktonu



N at risk
(N censored)

— 101 (0)	88 (2)	80 (4)	77 (5)	74 (6)	71 (6)	34 (42)
— 102 (0)	97 (1)	96 (1)	95 (1)	92 (1)	90 (2)	46 (44)

Group — SZC — Placebo

Nežádoucí příhody

TABLE 3 AEs and Edema Questionnaire Data

	SZC (n = 101)	Placebo (n = 101)		
AEs				
Any AE	65 (64)	64 (63)		
Any SAEs	23 (23)	22 (22)		
AEs leading to discontinuation	6 (6)	6 (6)		
SAEs leading to discontinuation	3 (3)	2 (2)		
Peripheral edema AEs	6 (6)	2 (2)		
Hypokalemia	7 (7)	0 (0)		
AE with outcome of death	1 (1)	2 (2)		
Cardiac failure SAEs	12 (12) ^a	4 (4)		
CV death	1 (1)	1 (1)		
			Edema questionnaire data^b	
			Peripheral edema	22 (22) 16 (16)
			Location of edema	
			Pedal	13 (13) 10 (10)
			Ankle	17 (17) 13 (13)
			Pretibial	11 (11) 5 (5)
			Thigh	1 (1) 0 (0)

Důvody pro numericky častější srdeční selhání?

Despite randomization, several chance differences in baseline characteristics were noted, suggesting more advanced HF in the SZC group, including older age, lower eGFR, more loop diuretic use, and higher NT-proBNP levels, which may have, in part, contributed to this observation. However, it is also possible that some patients with HF, including those with a more tenuous volume status and higher NT-proBNP, may be susceptible to fluid overload when exposed to SZC, given that it exchanges K^+ for hydrogen and sodium, which may result in increased sodium absorption.

Závěry

SZC významně **snižuje riziko hyperkalémie** a umožňuje **dlouhodobé a bezpečné užívání MRA** u pacientů s HFrEF, kteří mají hyperkalémii nebo jsou ohroženi jejím vznikem

Tím výrazně eliminuje jednu z hlavních bariér v jejich předepisování a titraci na plné dávky

Optimalizace farmakoterapie srdečního selhání a léčby MRA může dále vést ke snížení hospitalizací a zlepšení prognózy pacientů se srdečním selháním