

**Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. H. Lehnert**

**Monozentrische, prospektive Studie zu Inzidenz, Ursachen und Folgen
einer Hyperkaliämie bei Aufnahme in ein Krankenhaus der Maximalversorgung
(UK S-H, Campus Lübeck)**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

vorgelegt von
Christine Albrecht
aus Schwerin

Lübeck 2012

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Kramer

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Hildebrand

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2013

Zum Druck genehmigt, Lübeck, den 19.03.2013

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Einleitung	1
1.1 Definition der Hyperkaliämie	1
1.2 Bedeutung und Regulation der Kaliumhomöostase	1
1.3 Symptome und Komplikationen einer Hyperkaliämie	4
1.4 Ursachen und Risikofaktoren der Hyperkaliämie	6
1.5 Therapie der Hyperkaliämie	8
1.6 Definition des akuten und des chronischen Nierenversagens	10
1.7 Stand der Wissenschaft.....	10
1.8 Fragestellung und Ziele der Arbeit.....	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Laborparameter.....	16
2.2 Erfasste Daten.....	17
2.3 Studienteilnehmer, Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.4 Datenerfassung, -haltung und -transfer	20
3 Ergebnisse.....	22
3.1 Inzidenz der Hyperkaliämie.....	23
3.1.1 Inzidenz der Hyperkaliämie im stationären Bereich	23
3.1.2 Inzidenz der Hyperkaliämie im ambulanten Bereich	24
3.2 Laborwerte bei Aufnahme	24
3.3 Art der Einweisung der Studienpatienten.....	27
3.4 Geschlechter- und Altersverteilung der Studienpatienten.....	29
3.5 Vorerkrankungen der Studienpatienten	31
3.6 Vormedikation der Studienpatienten	34

3.7	Klinische Beschwerden der Studienpatienten bei Aufnahme.....	40
3.8	Aufnahmediagnosen der Studienpatienten	45
3.9	Therapie der Hyperkaliämie	48
3.10	Krankenhausaufenthaltsdauer der Studienpatienten.....	50
3.11	Letalität.....	50
3.12	Ergebnisse des Telefoninterviews	53
4	Diskussion	54
4.1	Inzidenz der Hyperkaliämie.....	56
4.2	Ursachen der Hyperkaliämie	57
4.3	Folgen der Hyperkaliämie	62
4.4	Schlussfolgerungen.....	68
5	Zusammenfassung	69
6	Literaturverzeichnis.....	71
7	Anhang	76
7.1	Erfassungsbogen.....	76
7.2	Telefoninterview.....	82
8	Danksagung	85
9	Lebenslauf	86

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ANV	Akutes Nierenversagen
AT ₁	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HCT	Hydrochlorothiazid
HJ	Halbjahr
HLP	Hyperlipoproteinämie
K ⁺	Kalium
KHK	Koronare Herzkrankheit
MDRD	“Modification of Diet in Renal Disease”
Na ⁺	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NKF	National Kidney Foundation
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NTX	Nierentransplantation
RAA-System	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RALES	Randomized Aldactone Evaluation Study

RTW	Rettungswagen
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UK S-H	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

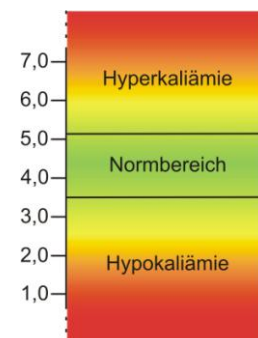
1 Einleitung

Kalium ist das wichtigste intrazelluläre Kation [1]. Nur ca. 2 % (60-80 mmol) des Körperbestandes (3000-4000 mmol oder 50-55 mmol/kg Körpergewicht) an Kalium befinden sich beim gesunden Erwachsenen in der Extrazellularflüssigkeit [2].

Kalium spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation verschiedener Zellfunktionen wie beispielsweise der Synthese von Proteinen und Glykogen. Es beeinflusst aber auch die Aktivität diverser Enzyme, spielt eine Rolle beim Wachstum von Zellen, bei der Kontrolle des Zellvolumens und bei der Säure-Basen-Balance. Vor allem aber ist es notwendig zur Aufrechterhaltung des elektrochemischen Potentials über der Zellmembran von erregbaren Geweben – wie Nerven- und Muskelgewebe – und nichterregbaren Geweben [3].

1.1 Definition der Hyperkaliämie

Eine Hyperkaliämie ist definiert als eine Erhöhung der Kaliumkonzentrationen im Plasma über den oberen Referenzwert, der in der Regel mit 5,1 mmol/l angegeben wird. Da bezüglich der Bestimmung des Plasmakaliumwertes eine relativ hohe Messgenauigkeit besteht, leichte Erhöhungen klinisch meist nicht relevant sind und in der Regel erst ab einem Kalium-Wert von 5,5 mmol/l eine therapeutische Intervention erforderlich ist, wurde dieser Wert als Schwellenwert für den Einschluss in die Studie festgesetzt.



1.2 Bedeutung und Regulation der Kaliumhomöostase

Die ungleiche Verteilung des Kaliums über die Zellmembran ist essentiell für das Zellmembranpotential. Ist der Kaliumhaushalt gestört, kommt es zu Erregungsstörungen von Skelett- und Herzmuskulatur sowie der Neurone. Es ist daher notwendig, dass der Kaliumhaushalt in engen Grenzen reguliert wird (Abbildung 1).

Die intrazelluläre Konzentration des Kaliums beträgt etwa 140 mmol/l, während sie im Plasma zwischen 3,5 – 5,1 mmol/l in engen Grenzen gehalten wird. Eine Steigerung (oder ein Verlust) des Kaliums im Extrazellularraum um nur 1 % des Körperbestandes an Kalium kann einen Anstieg (oder Abfall) des Kaliums im Plasma um 50 % verursachen [4].

Besondere Bedeutung zur Aufrechterhaltung der Kaliumhomöostase hat die Niere. Sie ermöglicht durch Retention und Ausscheidung von Kalium einen Ausgleich der starken Schwankungen, denen der Organismus durch die Zufuhr von Kalium mit der Nahrung und dem Verlust durch Schweiß, Stuhl und Urin unterliegt. Ca. 90 % des aufgenommenen Kaliums werden unter normalen Bedingungen über die Niere ausgeschieden [5]. Diese Eliminierung des Kaliums findet in den distalen Nephronabschnitten (im distalen Tubulus und Sammelrohr) statt.

Mit Hilfe der Na^+/K^+ -ATPase gelangt Natrium aus der Zelle in das Interstitium sowie Kalium in das Zellinnere. Dies ist die Voraussetzung für das in der Zelle negative Membranpotential. Die durch dieses Gefälle hervorgerufenen Triebkräfte sind entscheidend für den Transport vieler Stoffe zwischen dem Zellinneren und dem Lumen von proximalem Tubulus, Henle-Schleife und distalem Tubulus in der Niere.

Die Ausscheidung von Kalium über die Niere erfolgt relativ langsam. Sie dient lediglich der chronischen Regulation der Kaliumbilanz des Organismus durch Exkretion. Während der ersten 4-6 Stunden nach Auftreten einer Hyperkaliämie werden lediglich 50 % des Kaliumüberschusses bei einer Hyperkaliämie über die Nieren ausgeschieden [6]. Für die akute Regulation ist die rasche Kompensation einer Hyperkaliämie durch Verschiebung des Kaliums zwischen Extra- und Intrazellularraum notwendig. Herrscht eine hohe Kaliumkonzentration im Extrazellularraum, kommt es zur Aufnahme des Kaliums in die Zellen. Dies ist zum Beispiel notwendig, wenn größere Mengen Kalium von außen (vor allem mit der Nahrung oder iatrogen) zugeführt werden oder wenn es aus körpereigenen Zellen freigesetzt wird, wie es unter anderem bei der Hämolyse der Fall ist. Diese Verschiebung wird vor allem durch die Hormone Insulin und Adrenalin gesteuert [1, 6]. Nach der Nahrungsaufnahme aktiviert Insulin die Na^+/K^+ -ATPase und schleust so das aufgenommene Kalium in die Zellen.

Auch Muskelarbeit hat einen Einfluss auf den Kaliumspiegel. Zum einen kann das nach dem Aktionspotential austretende Kalium nicht ausreichend schnell über die Na^+/K^+ -

ATPase in die Zellen aufgenommen werden. Zum anderen spielen ATP-abhängige Kaliumkanäle eine Rolle in diesem Zusammenhang. Durch ATP werden diese Kanäle geschlossen und das Austreten von Kalium somit vermindert. Liegt in den Zellen nur wenig ATP vor, sind diese Kanäle für Kalium weit geöffnet. Bei vermehrter Muskelarbeit gelangt also vermehrt Kalium ins Plasma: bereits das normale Gehen steigert die Kaliumkonzentration im Plasma um 0,3 mmol/l, erschöpfende Arbeit kann sogar zu einer Zunahme um 2 mmol/l führen [5, 7, 8]. Die bei Stress vermehrte β_2 -adrenerge Stimulation wirkt diesem Mechanismus durch Aktivierung der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (ähnlich der Wirkung des Insulins) und einem damit verbundenen Transport von Kalium nach intrazellulär entgegen.

Aldosteron beeinflusst auf anderem Wege den Kaliumhaushalt: es steuert den Transport von Natrium und Kalium in Niere, Darm und anderen Organen. Über eine vermehrte Natriumretention führt dieses Mineralcorticoid zu einer Verstärkung der Triebkräfte für die Kaliumsekretion. Zu einer vermehrten Ausschüttung von Aldosteron kommt es beispielsweise beim Blutdruckabfall und/oder beim Abfall des Blutvolumens. Dies erfolgt über eine Aktivierung durch das Renin-Angiotensin-System. Bei Hyperkaliämie kommt es ebenfalls zu einer vermehrten Ausschüttung von Aldosteron (siehe Abbildung 1). Über die vermehrte Retention von Natrium und die im Gegenzug vermehrte Ausscheidung von Kalium über Schweißdrüsen, Speicheldrüsen, Gallenblase, Darm und Niere wirkt es dabei der Hyperkaliämie entgegen.

Weiterhin beteiligt an der Regulation der Kaliumkonzentration im Blut ist das Darmepithel, das die Ausscheidung bei Bedarf steigern kann und so bis zu ein Drittel der Elimination bestreitet [5].

Auch pH-Veränderungen haben einen Einfluss auf die Kaliumverteilung zwischen Plasma und Zellen [9-11]. Grund dafür ist unter anderem der ubiquitäre $\text{Na}^+\text{/H}^+\text{-Antiporter}$, der bei Azidose langsamer und bei Alkalose schneller arbeitet (siehe Abbildung 1). Dieser Antiporter transportiert Natrium in die Zelle und im Austausch dafür Wasserstoff aus der Zelle heraus. Der Natrium-Einstrom nimmt daher bei Azidose ab, die Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ sinkt und die extrazelluläre Kaliumkonzentration steigt: es kommt zu Hyperkaliämie [12]. Besonders stark tritt dieser Mechanismus bei nichtrespiratorischen Azidosen auf [12]. Der Zusammenhang zwischen Serumkaliumspiegel und Säure-Basen-

Haushalt wurde in verschiedenen Studien untersucht: bei Abfall des pH-Wertes um 0,1 Einheiten steigt die Kaliumkonzentration um 0,3 – 1,3 mmol/l [9, 11, 12].

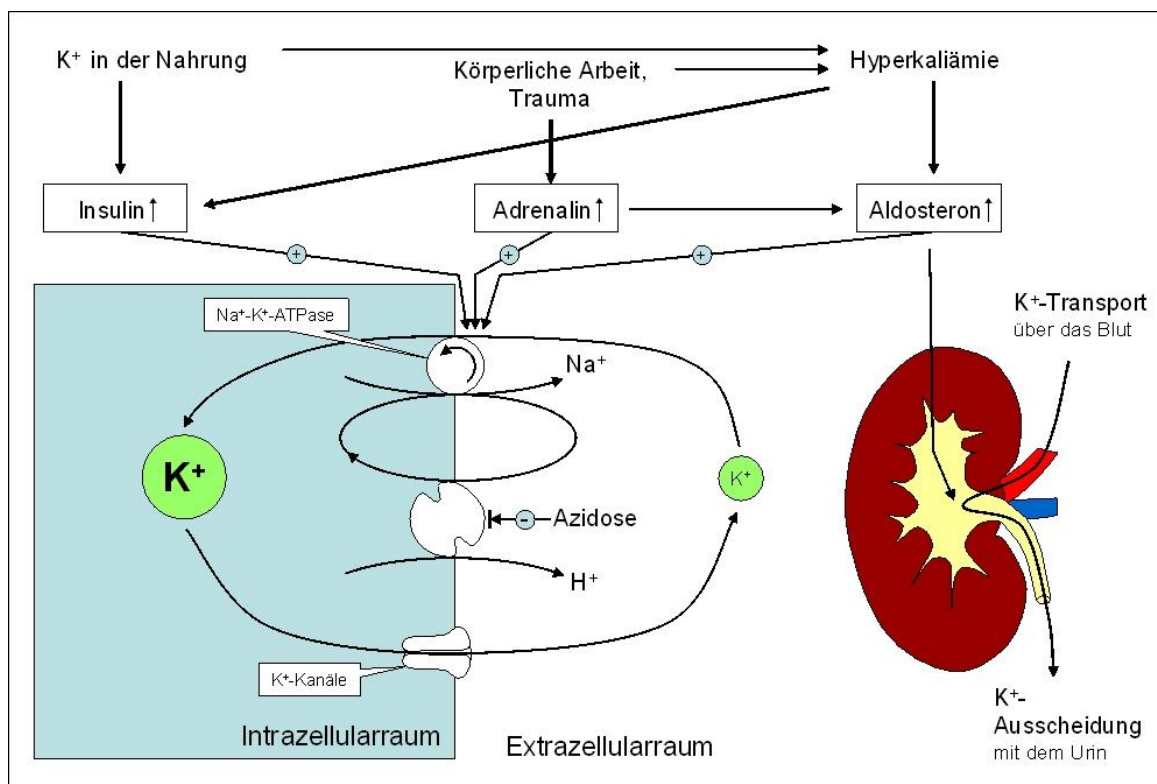


Abbildung 1 – Regulation der extrazellulären K⁺-Konzentration, modifiziert nach [12]

1.3 Symptome und Komplikationen einer Hyperkaliämie

„Es gibt kein zuverlässiges Symptom, welches auf die Gefahr einer Hyperkaliämie hinweist!“ [13]

Häufig verläuft eine leichte Hyperkaliämie (K⁺ 5,1-5,5 mmol/l) symptomarm. Die Symptome können bei Vorliegen einer metabolischen Azidose, einer Hyponatriämie oder einer Hypokalziämie allerdings verstärkt werden [14]. Übersteigt die extrazelluläre Kaliumkonzentration im Plasma 5,5 mmol/l, kann es allerdings zu ernsthaften medizinischen Problemen kommen. Eine Hyperkaliämie beeinflusst vor allem die quergestreifte Muskulatur und das Herz. Klinisch zeigen sich Lähmungen der quergestreiften Muskulatur [15] sowie Muskelzuckungen als Ausdruck der gestörten Erregung. Zusätzlich kann es zu Parästhesien kommen. Betroffen ist dabei vorwiegend der periorale Bereich sowie die Zunge. Führend sind allerdings die Veränderungen am Herzen. Zunächst findet sich im

EKG die typische zeltförmige T-Welle als Folge einer Repolarisationsstörung (siehe Abbildung 2), die meist am besten in den Ableitungen II, III und V₂ bis V₄ zu sehen ist [16]. Mit steigender Kaliumkonzentration kommt es auch zu Störungen der Erregungsbildung mit schenkelblockartig verbreiterten QRS-Komplexen, QT-Zeit-Verkürzung und P-Abflachung im EKG sowie meist bradykarden Herzrhythmusstörungen (aber auch Kammerflattern oder Kammerflimmern) bis hin zu Asystolie und Tod des Patienten [14, 17]. Die Hyperkaliämie ist somit eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, die eine engmaschige Überwachung und häufig eine sofortige Therapie notwendig macht.

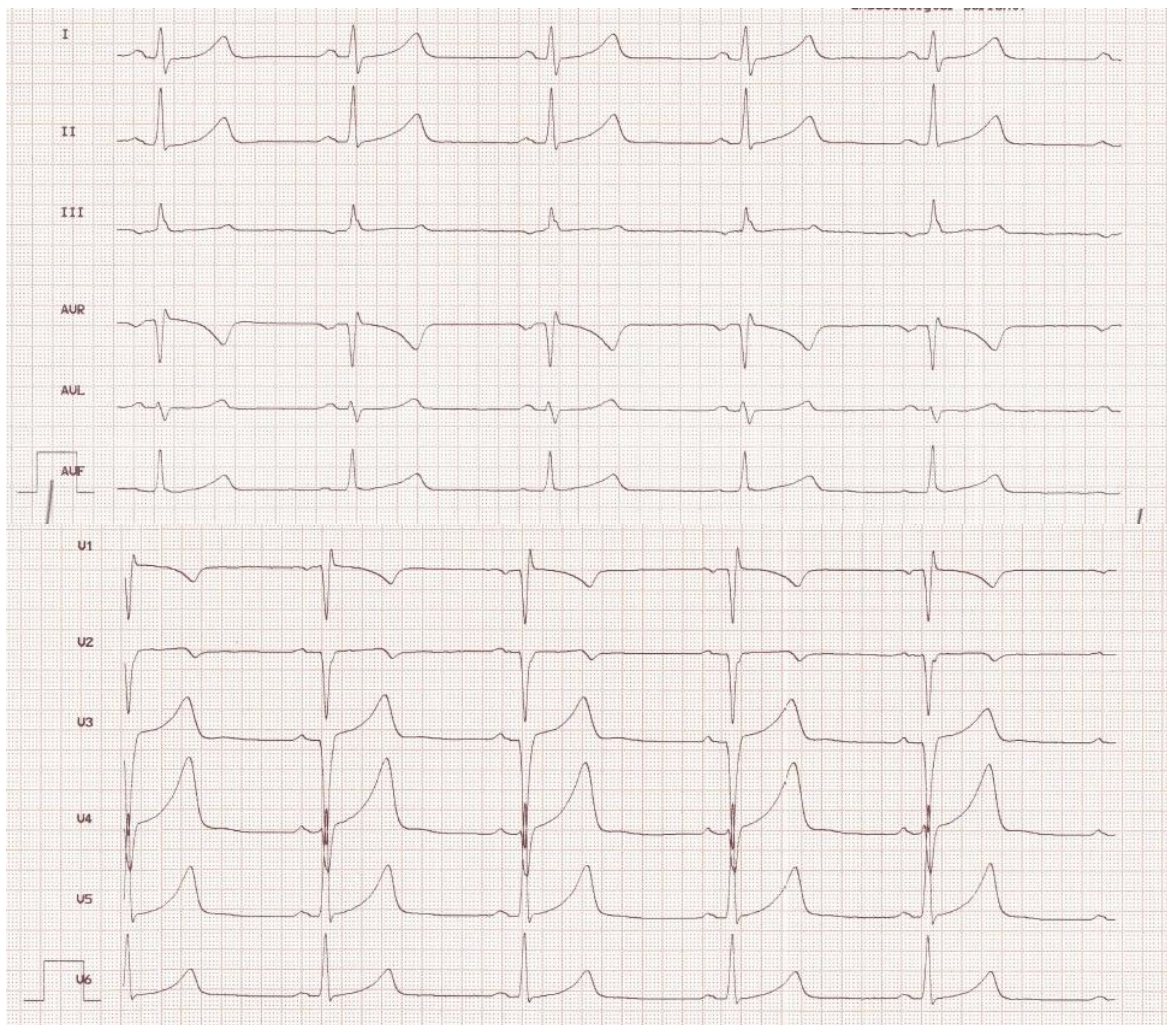


Abbildung 2 – EKG mit den typischen Auffälligkeiten bei Hyperkaliämie: deutlich zu sehen sind die hohen, spitzen T-Wellen in den Brustwandableitungen, Herzfrequenz: 61/min, Schreibgeschwindigkeit 50 mm/s

1.4 Ursachen und Risikofaktoren der Hyperkaliämie

Eine Hyperkaliämie kann durch verschiedenste Ursachen bedingt sein. Zu den häufigsten gehören Vorerkrankungen wie die akute sowie die chronische Niereninsuffizienz und die Einnahme bestimmter Medikamente. Zu diesen Medikamenten gehören vor allem Aldosteronantagonisten, ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten. Eine Hyperkaliämie begünstigen diese Medikamente vor allem dann, wenn sie nicht an die Vorerkrankungen (besonders die Niereninsuffizienz) und die Comedikation des Patienten angepasst werden.

Einen Sonderfall stellt die Pseudohyperkaliämie dar, die - wie der Name bereits sagt - keine echte Hyperkaliämie ist. Sie entsteht durch zu langes Stauen der Venen bei der Proben-

entnahme, durch extravasale Hämolyse, bei Thrombozythämie, bei Leukozytose mit anschließendem mehrstündigem Stehen bis zur Analyse und bei hereditärer Sphärozytose.

Tabelle 1 zeigt die häufigsten Gründe einer echten Hyperkaliämie:

Tabelle 1 – Ursachen einer Hyperkaliämie, modifiziert nach [3]

Erkrankung/Zustand/ Medikament	Mechanismus/Ursache
Niereninsuffizienz	Akute Niereninsuffizienz: durch Bilanz- und Verteilungsstörungen Chronische Niereninsuffizienz: bei erhöhter Kaliumbelastung
Chronische Hyperkaliämie	Bei hyporeninämischem Hypoaldosteronismus
Vermehrte externe Kaliumzufuhr	Iatrogen Exzessiver Genuss kaliumreicher Lebensmittel
Massives Muskeltrauma, Rhabdomyolyse, Tumorzelllyse	Moderate Hyperkaliämie durch Zellzerfall
Digitalis-Intoxikation	Hemmung der renal-tubulären $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$
β -Blocker	1. Suppression der Katecholamin-induzierten Reninfreisetzung und so verminderte Aldosteronsynthese, 2. Blockieren der zellulären Aufnahme von Kalium
Hyperkaliämische periodische Paralyse	Autosomal dominant vererbt, Kalium-Verschiebung von intranach extrazellulär bei körperlicher Anstrengung, Kälteexposition oder in Ruhe
Morbus Addison	Nebenniereninsuffizienz mit Hypoaldosteronismus, Hyperkaliämie nur bei der Addison-Krise

Tabelle 1 (Fortsetzung) – Ursachen einer Hyperkaliämie, modifiziert nach [3]

Erkrankung/Zustand/ Medikament	Mechanismus/Ursache
ACE-Hemmer	Reduktion der Kaliumausscheidung durch Verminderung der glomerulären Filtrationsrate bei Patienten mit Volumendepletion, Nierenarterienstenose und chronischer Niereninsuffizienz, außerdem Verminderung der postglomerulären arteriolen Gefäßkonstriktion;

	ACE-Hemmer führen so zu einer verminderten Anlieferung von Natrium und Wasser zum distalen Tubulus, es resultiert eine verminderte Kaliumausscheidung
Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten	Verminderung der Synthese von Aldosteron
Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Pentamidin	Kompetitive Hemmung der Natriumtransportkanäle der luminalen Zellmembran, dadurch auch indirekte Hemmung der Kalium-Sekretion
Nichtsteroidale Anti-phlogistika (NSAID)	Prostaglandinsynthese-Inhibitoren → bewirken hyporeninämischen Hypoaldosteronismus
Kalium sparende Diuretika	1. Spironolacton und Eplerenon: Aldosteronantagonisten 2. Amilorid und Triamteren: Hemmung der Kalium-Sekretion durch Hemmung der Natrium-Resorption der Tubuluszelle → Verminderung des elektrischen Gradienten über die Zelle
Cyclosporin und Tacrolimus	Cyclosporin: Induktion eines Hypoaldosteronismus, Cyclosporin und Tacrolimus: Hemmung der Na-K-ATPase der basolateralen Membran der Tubuluszellen
Heparin	Hemmung der adrenalen Aldosteronsynthese, Kaliumanstiege erst nach länger als 3-tägiger Behandlung
Umverteilungsstörungen	Insulinmangel Azidose

1.5 Therapie der Hyperkaliämie

Die kausale Therapie einer Hyperkaliämie besteht in erster Linie aus dem Absetzen kaliumretinierender Medikamente, dem Beenden einer weiteren Kaliumzufuhr sowie der Behandlung der Grunderkrankung.

Die symptomatische Notfalltherapie erfolgt vor allem intravenös in Abhängigkeit von Plasmakaliumspiegel und klinischem Bild.

Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Je nach Schwere des klinischen Bildes sollten Einzelmaßnahmen oder die Kombination mehrerer Vorgehensweisen durchgeführt werden, da die Effekte teilweise additiv sind. In besonders schweren Fällen (insbesondere bei hochgradig bis terminal eingeschränkter Nierenfunktion) sollten alle diese Maßnahmen aber nur zur Überbrückung bis zur Möglichkeit der Durchführung einer Hämodialyse angewandt werden, denn nur durch die extrakorporale Elimination kann eine effektive negative Kaliumbilanz erreicht werden. Wurde im Rah-

men einer eingeschränkten Nierenfunktion die Hyperkaliämie durch die Durchführung einer Hämodialyse therapiert und zuvor eine medikamentöse Therapie durchgeführt, die auf eine Umverteilung nach intrazellulär abzielt, so muss mit einer erneuten Hyperkaliämie durch Umverteilung des Kaliums nach extrazellulär einige Stunden nach der Dialyse im Sinne eines „Rebounds“ gerechnet werden.

Tabelle 2 – Medikamentöse Therapie der Hyperkaliämie, modifiziert nach [18]

Therapie	Wirkmechanismus	Wirk-eintritt	Wirk-dauer	Absenkung des Serumkalium um ca.	UAW/Nachteile
Calcium-gluconat	Neutralisierung der hyperkaliämischen Effekte am Myokard	1-3 min.	bis 30 min.	Keine Absenkung des Serumkaliums	Verstärkt Digitaliswirkung, stark venenreizend
β_2 -Mimetika	Stimulation der Na^+/K^+ -ATPase, Transport von Kalium nach intrazellulär	5-30 min.	2-4 h	0,5-1,5 mmol/l	Inhalative Gabe bei 25 % der Patienten nicht wirksam Tachykardie Angina pectoris Flush Tremor
Insulin/ Glucose	Stimulation der Na^+/K^+ -ATPase, Transport von Kalium nach intrazellulär	15-30 min.	4-6 h	0,5-1,5 mmol/l	Hypoglykämie
Natrium-bicarbonat	Azidoseausgleich, Transport von Kalium nach intrazellulär, Verdünnung	5-10 min.	2-4 h	0-0,5 mmol/l	Natrium- und Volumenüberladung
Volumengabe (kaliumfrei)	Verdünnung	30-60 min.	4-6 h	sehr variabel, je nach GFR	Kardiale Dekompensation, Volumenüberladung

Tabelle 2 (Fortsetzung) – Medikamentöse Therapie der Hyperkaliämie, modifiziert nach [18]

Therapie	Wirkmechanismus	Wirk-eintritt	Wirk-dauer	Absenkung des Serumkalium um ca.	UAW/Nachteile
Kationen-austauscher (oral)	Hemmung der K^+ -Resorption im Darm	> 60 min.	4-6 h	0 – 0,5 mmol/l	Obstipation, Hypernatriämie

Schleifen- diuretika	Reversible Hemmung des $\text{Na}^+ 2\text{Cl}^- \text{K}^+$ - Carriers in der Henleschen Schleife, vermehrte renale Ausscheidung von Kalium	Minuten	6 h	sehr variabel, je nach GFR	Dehydratation Verlust von Magnesium, Calcium und Chlor Harnsäureretention
Hämodialyse	Kaliumentfernung per Diffusion	Sofort	*	je nach Dialysat	Invasives Verfahren

UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung, GFR: glomeruläre Filtrationsrate

*) je nach Länge der Dialyse unbegrenzt, abhängig von erneuter Kaliumzufuhr

1.6 Definition des akuten und des chronischen Nierenversagens

Das chronische Nierenversagen ist durch eine langsame Verschlechterung der Nierenfunktion mit Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate gekennzeichnet. Die häufigste Ursache des chronischen Nierenversagens stellt der Diabetes mellitus mit einer Prävalenz von 28 % aller im Rahmen des Programms „Qualitätssicherung (QuaSi)-Niere“ erfassten lebenden Dialysepatienten in Deutschland im Jahre 2006 dar [19]. Weitere Ursachen sind beispielsweise die Glomerulonephritis (Prävalenz 19 %), die vaskuläre Nephropathie (Prävalenz 17 %), die interstitielle Nephritis (Prävalenz 12 %) und Zystennieren (Prävalenz 7 %) [19]. Das akute Nierenversagen entsteht im Gegensatz zum chronischen Nierenversagen innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen und ist durch eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion und der glomerulären Filtrationsrate gekennzeichnet. Es ist in der Regel reversibel und kann bei zuvor nicht eingeschränkter Nierenfunktion (wie z.B. bei der Crush-Niere im Rahmen einer Rhabdomyolyse) oder auf dem Boden einer chronischen Niereninsuffizienz entstehen. Eingeteilt wird das akute Nierenversagen je nach Ursache in ein prärenales, renales und postrenales Nierenversagen.

1.7 Stand der Wissenschaft

In den letzten Jahren hat sich vor allem bezüglich der Herzinsuffizienztherapie ein Wandel vollzogen. Herzinsuffizienz ist eine sehr häufige Erkrankung mit einer Inzidenz von fast 10 % bei über 65jährigen Patienten [20]. In der Behandlung ist es zu einer Verschiebung von einer Therapie, die von Digitalispräparaten und Diuretika dominiert war, zu einer Therapie mit ACE-Hemmern / AT_1 -Rezeptorantagonisten, β -Blockern und Aldosteronantagonisten gekommen. Allein bezüglich der modernen

Herzinsuffizientherapie hat sich daher ein erhöhtes Risiko einer durch Medikamente bedingten Hyperkaliämie ergeben. Dies hat sich insbesondere in der Zeit nach der Veröffentlichung der RALES-Studie 1999 gezeigt („Randomized Aldactone Evaluation Study“), in der der Nutzen einer aldosteronantagonistischen Diuretikatherapie nachgewiesen werden konnte [21]. Es kam in den folgenden Jahren nach Veröffentlichung der RALES-Studie zu einem abrupten Anstieg der Verschreibung von Spironolacton-Präparaten mit der Folge eines deutlich erhöhten Aufkommens von Hyperkaliämien sowie einer damit assoziierten Steigerung von Morbidität und Mortalität. Dies konnte beispielsweise im Rahmen der Studie „Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study“ in Ontario (Kanada) gezeigt werden [22]. Diese Studie umfasste mehr als 1,3 Millionen Erwachsene über 66 Jahren in einem Zeitraum von acht Jahren (1994-2001) und zeigte, dass die Rate an Spironolacton-Verschreibungen unter mit ACE-Hemmern behandelten herzinsuffizienten Patienten von 34 pro 1000 Patienten im Jahre 1994 auf 149 pro 1000 Patienten im Jahre 2001 (direkt nach Veröffentlichung der RALES-Studie) anstieg. Zuvor war die Rate der Verschreibungen relativ konstant geblieben (34 pro 1000 Patienten im Jahre 1994 vs. 30 pro 1000 Patienten im Jahre 1999). Außerdem zeigte sich bei dieser Studie, dass die Rate der Hospitalisierung aufgrund einer Hyperkaliämie von 2,4 pro 1000 Patienten im Jahre 1994 auf 11,0 pro 1000 Patienten im Jahre 2001 anstieg. Auch diese Rate war zuvor relativ konstant geblieben (2,4 pro 1000 Patienten im Jahre 1994 vs. 4,0 pro 1000 Patienten Anfang des Jahres 1999) und zeigte einen exponentiellen Anstieg nach der Veröffentlichung der RALES-Studie im Jahre 2001. Assoziiert mit der Hospitalisierungsrate stieg auch die Mortalität. Lag sie im Jahre 1994 noch bei 0,3 pro 1000 Patienten, so versechsfachte sich im Jahre 2001 auf 2,0 pro 1000 Patienten [8]. In einer durch Tamarisa et al. [23] durchgeführten Studie zu den Nebenwirkungen einer Spironolacton-Therapie zeigte sich, dass durch die Therapie sowohl eine Hyperkaliämie als auch eine Niereninsuffizienz induziert werden kann. Für folgende Patientengruppen ist das Risiko einer Hyperkaliämie laut dieser Studie besonders hoch: Diabetiker, ältere Patienten, Patienten mit regelmäßiger β -Blocker-Einnahme und Patienten mit relativ hohen Ausgangswerten des Kaliums. Das Risiko eine Niereninsuffizienz zu entwickeln besteht vor allem bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht und höheren Ausgangswerten des Kreatinins [23]. Allgemein lässt sich feststellen, dass eine Niereninsuffizienz das Risiko einer

Hyperkaliämie unter Einnahme von Aldosteronantagonisten wie Spironolacton deutlich erhöht [24].

Auch in der EPHEBUS-Studie, die den Einsatz von Eplerenon bei Postinfarktpatienten untersucht hat, kam es zu einer signifikanten Erhöhung von Hyperkaliämien im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten [25]. Die Rate schwerwiegender Hyperkaliämien lag im Rahmen der EPHEBUS-Studie bei 5,5 % in der Eplerenon-Gruppe und bei 3,9 % in der Placebo-Gruppe. In einer von Faiez Zannad et al. durchgeführten Studie traten Hyperkaliämien nach Einnahme von Eplerenon bei 11,8 % der Patienten auf, bei den Patienten der Placebo-Gruppe waren es dagegen nur 7,2 %. In einer Sekundäranalyse der Ergebnisse der EPHEBUS-Studie [26] konnten unabhängige Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie definiert werden: Kalium größer als der Median (4,3 mmol/l), $GFR \leq 60 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$, Diabetes mellitus in der Vorgeschichte und vorangegangene Einnahme einer Antiarrhythmika-Medikation. Die Beobachtung, dass allgemein bestimmte Vorerkrankungen oder Gegebenheiten das Risiko für eine Hyperkaliämie erhöhen, konnte auch in anderen Studien gemacht werden. Mit Sicherheit die größte Bedeutung hat in diesem Zusammenhang eine eingeschränkte Nierenfunktion [27, 28]. Dabei treten bereits in Stadien der leichten bis mäßigen Niereninsuffizienz Anstiege der Kaliumkonzentration im Serum auf, wie eine durch Hsu et al. [29] durchgeführte Studie aus den USA zeigte. Aber auch ein höheres Lebensalter [30-32] und/oder Diabetes mellitus [33, 34] führen zu einem erhöhten Risiko für eine Hyperkaliämie [35].

Aldosteronantagonisten sind generell gut verträgliche Medikamente. Sie bergen allerdings gerade in der Kombination mit anderen Medikamenten wie beispielsweise ACE-Hemmern oder AT_1 -Antagonisten das Risiko, eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie hervorrufen zu können [36-43], da sowohl Spironolacton und Eplerenon als auch ACE-Hemmer und AT_1 -Antagonisten die renale Elimination von Kalium reduzieren. Eine der RALES-Studie vorangegangene Pilotstudie hatte außerdem gezeigt, dass das Risiko einer Hyperkaliämie bei Therapie mit Spironolacton dosisabhängig ist [44]. Je höher die Dosierung, desto höher ist auch das Risiko einer Hyperkaliämie.

Generell sollte bei Beginn einer Spironolacton-Therapie, vor allem in Kombination mit ACE-Hemmern oder AT_1 -Antagonisten, eine regelmäßige Kontrolle der Laborwerte erfolgen. Dass dies häufig nur unzureichend geschieht, stellten beispielsweise Shah et al. in

Maryland (USA) fest. 840 Patienten, denen Spironolacton erstmals verschrieben worden war, wurden hierbei untersucht. Bei 34 % dieser Patienten wurde in den folgenden drei Monaten weder der Kalium- noch der Kreatininwert im Serum kontrolliert [45]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Raebel et al. in Denver (USA). Sie untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie über ein Jahr 2257 Patienten, die sich in einer laufenden Spironolacton-Therapie befanden. Bei 27,7 % der Patienten wurde innerhalb dieses Zeitraumes weder eine Bestimmung des Kalium- noch des Kreatininwertes im Serum vorgenommen [46].

Auch die Kombination von ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten untereinander hat (wie die Kombination mit Aldosteronantagonisten) einen additiven Effekt auf das Risiko einer Hyperkaliämie. Dies konnten beispielsweise die Untersucher der ONTARGET-Studie zeigen, indem sie unter anderem das Risiko einer Hyperkaliämie sowohl unter Monotherapie mit Ramipril oder Telmisartan als auch unter Kombination beider Medikamente untersuchten [47]. Die Inzidenz einer Hyperkaliämie lag bei Ramipril bei 3,3 %, bei Telmisartan bei 3,4 % und stieg bei Kombination der Medikamente auf 5,6 % an [47]. In anderen Studien lagen die gefundenen Inzidenzen für Hyperkaliämien bei Patienten, die regelmäßig ACE-Hemmer in Monotherapie einnahmen, im Bereich zwischen 0 und 11 % [14, 48, 49].

Daten zur Inzidenz der Hyperkaliämie in der Allgemeinbevölkerung existieren bis dato nicht. Bezüglich der Daten zu Hyperkaliämien in Krankenhäusern bestehen in Abhängigkeit von der Definition der Hyperkaliämie große Schwankungen: so liegt die Inzidenz im Bereich zwischen 1,3 % und 10 % [14, 50-53]. Diese Daten wurden allerdings sämtlich vor dem Erscheinen der RALES-Studie erhoben. Aktuelle Daten für Deutschland liegen derzeit lediglich aus einer Düsseldorfer Doktorarbeit aus dem Jahre 2008 vor, für die Daten von Patienten, die über die Notaufnahme aufgenommen worden waren, über zwei Monate registriert wurden. Hier lag die Inzidenz von Hyperkaliämien bei über die Notaufnahme aufgenommenen Patienten bei 8 % [54].

In einer von Borra et al. [55] durchgeführten prospektiven Studie wurden die allgemeinen Ursachen einer Hyperkaliämie bei hospitalisierten Patienten ermittelt. Bei den > 60jährigen Patienten war die Hyperkaliämie mit 43,6 % am häufigsten iatrogen verursacht. Weitere Ursachen waren der hyporeninämische Hypoaldosteronismus (21,8 %) und das akute Nie-

renversagen (14,5 %). Bei Patienten unter 60 Jahren war mit 68,7 % am häufigsten eine terminale Niereninsuffizienz ursächlich für die Hyperkaliämie [55].

1.8 Fragestellung und Ziele der Arbeit

In der klinischen Routine ist die Behandlung von Patienten mit Hyperkaliämien aufgrund des damit verbundenen Risikos für das Leben des Patienten mit hohem Aufwand für das medizinische Personal verbunden. Erstaunlicherweise liegen aber weder nationale noch internationale systematische Daten über Inzidenz, Ursache und Folgen im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien über längere Zeiträume vor (fehlende Versorgungsforschung). Die klinische Beobachtung, dass bei einem großen Teil der Patienten, die mit Hyperkaliämie zur Aufnahme kommen, bestimmte Medikamente zu dieser Störung des Elektrolythaushaltes führen, ist dagegen in verschiedenen Studien beschrieben [34, 56-58]. Da die Folgen einer Hyperkaliämie - neben dem lebensbedrohlichen Aspekt - meist akut mit einem sehr hohen logistischen und therapeutischen Aufwand verbunden sind, ist das Ziel der hier vorgelegten Arbeit die unmittelbaren Umstände im Rahmen einer Hyperkaliämie näher zu charakterisieren. Folgende Teilaspekte sollen dabei analysiert werden:

- 1.) Prospektive Evaluation der Inzidenz einer Hyperkaliämie bei Aufnahme in das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UK S-H), Campus Lübeck und Vergleich mit der Inzidenz der Hyperkaliämie bei der Blutentnahme im ambulanten Bereich.
- 2.) Erfassung möglicher Ursachen der Hyperkaliämien.
- 3.) Erhebung über die unmittelbaren Folgen für das Patientenmanagement bezüglich der Hyperkaliämie.
- 4.) Folgen der Hyperkaliämie 30 Tage nach Aufnahme in das Krankenhaus bezüglich Überleben und veränderter Lebensgewohnheiten (Medikation, Diät, etc.).

Die Daten wurden nach laborchemischer Detektion einer Hyperkaliämie im Rahmen der stationären Aufnahme über einen Erfassungsbogen (Anamnese und klinische Untersuchung) erhoben. Anschließend wurde 30 ± 5 Tage nach der stationären Aufnahme eine erneute Anamnese in Form eines Interviews geführt.

2 Material und Methoden

Für diese Studie wurden über einen Zeitraum von einem Jahr die Daten von Patienten, die haupt- oder nebenbefundlich mit einer Hyperkaliämie (Kalium $\geq 5,5$ mmol/l im Heparinplasma) in das UK S-H, Campus Lübeck, aufgenommen wurden, registriert. Aus der klinischen Erfahrung heraus wurde angenommen, dass über diesen Zeitraum eine ausreichende Anzahl an Patienten für eine aussagekräftige Auswertung zu erwarten war. Im ersten Halbjahr (01.04. - 19.09.2007) erfolgte die Ermittlung dieser Patienten über eine von den behandelnden Ärzten handschriftlich geführte Liste, die in der Notaufnahme und den beiden internistischen Intensivstationen (11a/12a) auslag. Während dieses Zeitraums wurden 53 Notfallpatienten mit Hyperkaliämie über die internistische Notaufnahme bzw. die internistischen Intensivstationen aufgenommen. 11 dieser Patienten wurden aufgrund einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz ausgeschlossen.

Im zweiten Halbjahr (20.09.2007 - 31.03.2008) erfolgte die Ermittlung der Studienpatienten über die Laborsoftware Swisslab II des Zentrallabors (Leiter: Prof. Dr. med. Seyfarth). Während dieses Zeitraums wurden dort 201 Patienten mit Hyperkaliämie registriert. 82 dieser Patienten wurden aufgrund einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und zwei Patienten wurden aufgrund einer Pseudohyperkaliämie von der Studie ausgeschlossen. Im zweiten Halbjahr der Studie wurden alle neu stationär aufgenommenen Patienten des UK S-H, Campus Lübeck, betrachtet, und der Einschluss in die Studie war unabhängig von der Mitarbeit der behandelnden Ärzte. Im Folgenden werden diese beiden Zeiträume getrennt ausgewertet, da offensichtlich die manuelle Erfassung von Hyperkaliämie-Patienten das wahre Ausmaß der Inzidenz falsch niedrig erfasste.

Das Ziel war, die Daten möglichst innerhalb der ersten zwei Tage nach Aufnahme zu erheben. Die Registrierung der Daten erfolgte nach Einverständnis der Patienten über einen handschriftlich geführten Erfassungsbogen (siehe Anhang S. 76).

Für die Erfassung des Auftretens einer Hyperkaliämie im ambulanten Bereich wurden unselektierte Patienten, die für eine Routineblutentnahme in das Medizinische Versorgungszentrum (MVZ) Dr. Kramer & Kollegen, LADR GmbH, Geesthacht, überwiesen wurden, im Zeitraum Januar 2009 bis November 2010 betrachtet. Insgesamt konnten so

6418 Patienten (weiblich $n = 3615$, männlich $n = 2803$) aus dem ambulanten Bereich erfasst werden. Klinische Angaben für die ambulanten Patienten lagen nicht vor und wurden in Folge dessen auch nicht ausgewertet. Anonymisiert wurde mittels der Laborsoftware MOLIS (Vision 4 Health) über eine Datenbankabfrage nach Ergebnissen für das Laborverfahren „Kalium“.

2.1 Laborparameter

Die den Studienpatienten bei der Aufnahme entnommenen Blutproben wurden im Zentrallabor ausgewertet. Die Durchführung der Analytik und die Erstellung des Befundes dauerte laut Aussage von Dr. Leif Dibbelt (Zentrallabor/Klinische Chemie, UK S-H, Campus Lübeck) maximal zwei Stunden nach Eingang der Proben. Die Bestimmung von Kalium, Kreatinin und Harnstoff erfolgte im UK S-H, Campus Lübeck, mit dem Laboranalysator AEROSET (Abbott Laboratories, USA) aus Lithium-Heparinplasma (S-Monovette von Sarstedt).

Im Rahmen der Untersuchung der Routineblutproben von ambulanten Patienten wurde die Entnahme mittels Vacuette Serum mit Gel (Greiner) durch medizinisches Personal der Ambulanz des MVZ Dr. Kramer & Kollegen durchgeführt. Die Bestimmung der Kaliumwerte der ambulanten Blutproben im MVZ Dr. Kramer & Kollegen erfolgte mittels des klinisch-chemischen Analyseautomaten AV 5400 (Olympus/Beckman Coulter) maximal 2 Stunden nach der Blutentnahme. Während der Studienphase erfolgte weder im Zentrallabor des UK S-H, Campus Lübeck, noch im MVZ Dr. Kramer & Kollegen eine Methoden- bzw. Geräteänderung.

Die Kaliumkonzentration wurde unter Verwendung der zugehörigen Probenverdünnungslösung „ICT (Na^+ , K^+ , Cl^-) Sample Diluent“ mittels ionenselektiver Elektroden bestimmt [59]. Hierbei wird ein elektrisches Potential über der Membran zwischen der Referenz- und der Messelektrode angelegt. Die gemessene Spannung wird dann mit der zuvor bestimmten Kalibratorspannung verglichen und in eine Ionenkonzentration umgerechnet.

Die Bestimmung des Kreatinins erfolgte anhand eines enzymatischen Farbttests, bei dem ein roter Farbstoff gebildet wird [60]. Die Extinktion dieses roten Farbstoffes bei 545 nm ist dabei proportional zur Kreatininkonzentration in der Probe.

Zur Ermittlung der Harnstoffkonzentration in der Probe wurde der Harnstoff durch Urease zu Ammoniak und Kohlendioxid hydrolysiert [61]. In einer zweiten Reaktion wurde Ammoniak und α -Ketoglutarat mit Hilfe der Glutamatdehydrogenase zu Glutamat und Wasser umgewandelt, gleichzeitig wurde reduziertes NADH zu NAD oxidiert. Zwei Moleküle NADH wurden für jedes in der Probe vorhandene Mol Harnstoff oxidiert. Die initiale Rate des Absorptionsabfalls bei 340 nm ist dabei proportional zur Harnstoffkonzentration in der Probe.

Zur Einschätzung der Nierenfunktion wurde die glomeruläre Filtrationsrate mit Hilfe der MDRD-Formel (nach der „Modification of Diet in Renal Disease-Study“) berechnet.

MDRD-Formel:

$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{Serumkreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \text{ (x 0,742 bei Frauen)}$$

Anhand der errechneten glomerulären Filtrationsrate konnte dann eine Einteilung in die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach der National Kidney Foundation (NKF) erfolgen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 – Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach der NKF, modifiziert nach [62]

Stadium	Beschreibung	GFR in ml/min/1,73 m ²
1	Nierenschädigung mit normaler GFR	> 90
2	Nierenschädigung mit milder Funktionsstörung	60 – 89
3	Mittelgradige Niereninsuffizienz	30 – 59
4	Hochgradige Niereninsuffizienz	15 – 29
5	Terminales Nierenversagen	< 15

2.2 Erfasste Daten

Für die im UK S-H, Campus Lübeck untersuchten Fälle wurden Daten zu Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen des Patienten, der aktuellen Medikation, Laborwerten, Er-

gebnissen der körperlichen Untersuchung sowie zu EKG und zur erfolgten Therapie der Hyperkaliämie (z. B. Überwachung auf Intensivstation, Hämodialyse, forcierte Diurese, Glucose-Insulin-Schema etc.) aufgenommen. Im Anschluss fand 30 ± 5 Tage nach stationärer Aufnahme ein Telefoninterview (siehe Anhang S. 82) mit dem Patienten statt. Hierbei wurde anamnestisch die aktuelle Medikation und durch die eventuelle Umstellung der Medikation beeinflusster Parameter wie Blutdruck und Gewicht festgestellt. Ebenfalls erfasst wurden eventuell eingetretene erneute ambulante oder stationäre Behandlungen (Tabelle 4).

Tabelle 4 – In der Studie erfasste Parameter (Anamnese, Laborwerte, Untersuchungsbefunde, Verlauf)

Angaben	Quantitative Parameter	Qualitative Parameter
Anamnese	Alter	Geschlecht Vorerkrankungen Vormedikation Vorstellungsgrund Beschwerden bei Aufnahme
Laborwerte bei Aufnahme	Kalium Kreatinin Harnstoff Blutgasanalyse (pH, BE, Bicarbonat) GFR (anhand MDRD-Formel berechnet, siehe Kapitel 2)	

Tabelle 4 (Fortsetzung) – In der Studie erfasste Parameter (Anamnese, Laborwerte, Untersuchungsbefunde, Verlauf)

Angaben	Quantitative Parameter	Qualitative Parameter
Untersuchungs- befunde		<u>Körperliche Untersuchung:</u> Ödeme Zeichen der Exsikkose Bewusstseinsstatus <u>Apparative Diagnostik:</u> EKG
Verlauf		Therapie der Hyperkaliämie Krankenhausaufenthaltsdauer (unterschieden in Intensivstation, Intermediate Care-Station, Normalstation) <u>Telefoninterview:</u> Änderung der Medikation Erneute ambulante oder stationäre Behandlung Blutdruckveränderungen (anamnestisch) Änderung der Diät Gewichtsveränderungen (anamnestisch)

2.3 Studienteilnehmer, Ein- und Ausschlusskriterien

Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, wurden primär alle Patienten, bei denen das Kriterium Kalium $\geq 5,5$ mmol/l im Heparinplasma in der ersten im Krankenhaus (UK S-H, Campus Lübeck) entnommen Blutprobe erfüllt war, eingeschlossen. Lehnten die Patienten bei dem Aufklärungsgespräch eine weitere Datenerhebung ab, gingen diese Patienten in anonymisierter Form nur als „Hyperkaliämie vorhanden, für weitere Datenerhebung

keine Einwilligung“ in die Datenauswertung ein. In dieser anonymisierten Weise wurde auch mit den ambulant erfassten Laborergebnissen aus dem MVZ Dr. Kramer & Kollegen verfahren.

Patienten unter 18 Jahren wurden für die Studie ausgeschlossen und gingen nicht in die Auswertung ein.

Bei Patienten, die nicht einwilligen konnten (z.B. Intensivstation und Beatmung, betreute Personen) wurde entweder das Einverständnis der betreuenden Person eingeholt, oder der stationäre Aufenthalt bis zur Erlangung der Einwilligungsfähigkeit abgewartet. War auch dies nicht möglich, gingen diese Patienten ebenfalls in anonymisierter Form als „Hyperkaliämie vorhanden, für weitere Datenerhebung keine Einwilligung“ in die Auswertung ein.

Aufgrund der sehr hohen Inzidenz einer Kaliumerhöhung über 5,5 mmol/l bei Patienten mit bekannter terminaler, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, wurde bei diesen Patienten ähnlich vorgegangen („Hyperkaliämie bei terminaler Niereninsuffizienz, keine weitere Datenerhebung im Rahmen dieser Studie“).

Wenn es möglich war, die Hyperkaliämie eindeutig als Pseudohyperkaliämie - z.B. durch nicht sachgerechte Blutentnahme - durch eine zeitnahe Kontrollbestimmung zu erkennen, wurden solche Patienten vollständig von der Studie ausgeschlossen.

2.4 Datenerfassung, -haltung und -transfer

Alle Patienten mit einem gemessenen Kalium $\geq 5,5$ mmol/l im Aufnahmelabor wurden namentlich mit Geburtsdatum in die Primärliste aufgenommen. Dazu wurden im ersten Halbjahr Patienten mit einer Hyperkaliämie durch die behandelnden Ärzte in auf der internistischen Intensivstation und in der Liegendaufnahme ausliegenden Listen eingetragen. Im zweiten Halbjahr wurde ca. drei Mal pro Woche nach passenden Patienten im Computer über das Laborinformationssystem Swisslab II des Zentrallabors mit Hilfe einer Filtereinstellung der EDV „Kalium $\geq 5,5$ mmol/l“ gesucht. Dabei wurden selektiv nur diese Patienten angezeigt, ohne dass weitere Labordaten ersichtlich waren. Da die Studie in Zusammenarbeit mit dem Zentrallabor erfolgte, und der Laborarzt ohnehin in die Patientenversorgung eingebunden ist, stellte dies kein datenschutzrechtliches Problem nach Auskunft des Datenschutzbeauftragten des UK S-H, Campus Lübeck, dar. Erteilten ausgewählte

Patienten im Verlauf die Einwilligung zu einer Teilnahme an dieser Beobachtungsstudie nicht, wurde der Name aus der Primärliste gelöscht, und für die finale Datenauswertung nur eine Nummer als „Hyperkaliämie, keine Einwilligung für Studie erteilt“ fortgeführt.

Alle Patienten erhielten in der Primärliste, die getrennt von allen weiteren Studiendaten aufbewahrt wird, eine Code-Nummer, die dann auf den eigentlichen Erhebungsbögen eingetragen wurde. Die Codenummer enthält weder Namensinitialen noch das Geburtsdatum, so dass eine Rückverfolgung der Datenbögen auf einen Patienten ohne Primärliste nicht möglich ist.

Die gesamte Datenerfassung erfolgte primär papierbasiert, die Auswertung der Erhebungsbögen über eine Excel-Tabelle (Microsoft).

Der Ethikantrag (Aktenzeichen: 08-026) wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft und von der Ethikkommission bewilligt.

3 Ergebnisse

Mit der Datenerhebung im UK S-H, Campus Lübeck, wurde am 01.04.2007 begonnen.

Wie oben dargestellt wurde initial eine manuelle Datenerhebung mittels einer handschriftlich geführten Liste in der internistischen Notaufnahme und der internistischen Intensivstation durchgeführt. Dabei konnten im Zeitraum vom 01.04.2007 bis zum 19.09.2007 allerdings nur 53 Patienten mit einer Hyperkaliämie (Kalium $\geq 5,5$ mmol/l) identifiziert werden (inklusive der 11 von der Studie ausgeschlossenen Patienten mit bereits zuvor dialysepflichtiger Niereninsuffizienz). Nach Umstellung der manuellen Methode auf eine computergestützte Methode über das Zentrallabor, welches das gesamte Klinikum (Campus Lübeck) abdeckt, konnten in den verbleibenden sechs Monaten 201 erwachsene Patienten mit einer Hyperkaliämie bei stationärer Aufnahme (inklusive der 44 von der Studie ausgeschlossenen Patienten mit bereits zuvor dialysepflichtiger Niereninsuffizienz) identifiziert werden. Dabei waren 86 der 115 Studienpatienten des zweiten Halbjahres über die Notaufnahme oder die internistischen Intensivstationen aufgenommen worden. Postuliert man eine ungefähre Gleichverteilung von Hyperkaliämien über das Kalenderjahr, muss davon ausgegangen werden, dass durch die initiale manuelle Datenerhebung ungefähr die Hälfte der tatsächlich vorhandenen Patienten mit Hyperkaliämie erfasst wurden. Aus diesem Grund wurden die über ein Jahr erfassten Daten bei der Auswertung in zwei Halbjahre unterteilt und getrennt ausgewertet.

Aufgrund zum Teil unvollständiger Datenlage (unvollständige Dokumentation in der Patientenakte, fehlende Diagnostik) konnten nicht von allen Studienpatienten die gesamten erforderlichen Daten ermittelt werden. Aus diesem Grund erfolgt die Angabe der tatsächlich in die Auswertung eingegangenen Anzahl der Patienten (n), sofern nicht die Daten aller Patienten verfügbar waren, in der Bildunterschrift der jeweiligen Diagramme.

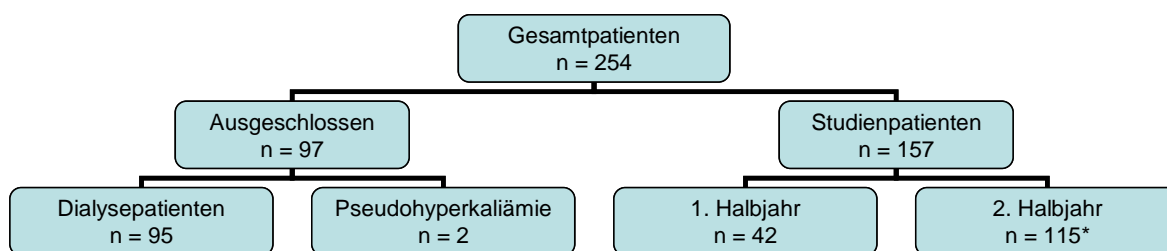


Abbildung 3 – Gesamtübersicht über die Anzahl der Patienten, die bei Aufnahme in das UK S-H, Campus Lübeck, einen Serumkaliumwert von $\geq 5,5$ mmol/l aufwiesen;

** 3 der Patienten wurden im Laufe des zweiten Halbjahres ein zweites Mal mit einer Hyperkaliämie stationär aufgenommen*

3.1 Inzidenz der Hyperkaliämie

3.1.1 Inzidenz der Hyperkaliämie im stationären Bereich

Laut Aussage des Dezernats stationäres Patientenmanagement wurden im ersten Halbjahr (01.04.2007 – 19.09.2008) 6214 volljährige (≥ 18 Jahre) Patienten im UK S-H, Campus Lübeck, über die Notaufnahme oder die internistischen Intensivstationen stationär aufgenommen. Im zweiten Halbjahr (20.09.2007 – 31.03.2008) wurden 6961 volljährige (≥ 18 Jahre) Patienten über die Notaufnahme oder die internistischen Intensivstationen aufgenommen. Im ersten Halbjahr wurden insgesamt 18631 Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren im gesamten UK S-H, Campus Lübeck, stationär behandelt, im zweiten Halbjahr waren es dagegen 19613 Patienten. Leider war es nicht möglich, die Anzahl der Patienten zu ermitteln, die bei Aufnahme auch tatsächlich eine Blutentnahme mit Bestimmung der Elektrolyte erhalten haben. Erfahrungsgemäß erfolgt dies allerdings bei fast allen stationär aufgenommenen Patienten, sodass die Anzahl der aufgenommenen Patienten nahezu den Patienten, die bei Aufnahme auch eine Blutentnahme erhielten, entspricht. Aus diesem Grunde beziehen sich die Zahlen im stationären Bereich auf die Gesamtzahl der in das UK S-H, Campus Lübeck, in den entsprechenden Zeiträumen aufgenommenen Patienten.

Im ersten Halbjahr bestand bei 0,68 % der über die Notaufnahme oder die internistischen Intensivstationen aufgenommenen mindestens 18jährigen Patienten ohne bereits zuvor bestehende terminale Niereninsuffizienz eine Hyperkaliämie, im zweiten Halbjahr waren es 1,24 % der Patienten.

Im zweiten Halbjahr wiesen 0,52 % aller ins Klinikum aufgenommenen Patienten über 18 Jahren und ohne dialysepflichtige Niereninsuffizienz eine Hyperkaliämie auf. Daten hierzu wurden nur im zweiten Halbjahr erfasst.

3.1.2 Inzidenz der Hyperkaliämie im ambulanten Bereich

Durch das Medizinische Versorgungszentrum (MVZ) Dr. Kramer & Kollegen wurden von Januar 2009 bis November 2010 unselektierte Routineblutproben von 6418 erwachsenen Patienten (n = 2803 männlich, n = 3615 weiblich), die nicht dialysepflichtig waren, im Rahmen einer Normbereichsprüfung für Kalium im Serum untersucht. Dabei lag die Inzidenz der Hyperkaliämie mit Kaliumwerten von $\geq 5,5$ mmol/l bei 3,46 % bei Männern und bei 1,88 % bei Frauen, im Durchschnitt also bei 2,67 %.

3.2 Laborwerte bei der stationären Aufnahme

Bei der Aufnahme hatten 38 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 57 %) Plasmakaliumwerte zwischen 5,50 – 6,00 mmol/l, 26 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 24 %) hatten Werte zwischen 6,01 – 6,50 mmol/l und 24 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 10 %) hatten Werte zwischen 6,51 – 7,00 mmol/l (siehe Abbildung 4). Bei 12 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 9 %) überstieg der Plasmakaliumwert bei Aufnahme 7,01 mmol/l. Der Mittelwert der Kaliumwerte im Plasma beträgt 6,37 mmol/l für die Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 6,10 mmol/l; siehe Tabelle 5). Der Median der Kaliumwerte der Studienpatienten liegt bei 6,23 mmol/l im ersten Halbjahr und bei 5,89 mmol/l im zweiten Halbjahr. Ein Minimum von 5,50 mmol/l war Bedingung der Studie, das Maximum liegt im ersten Halbjahr bei 8,58 mmol/l und im zweiten Halbjahr bei 8,56 mmol/l.

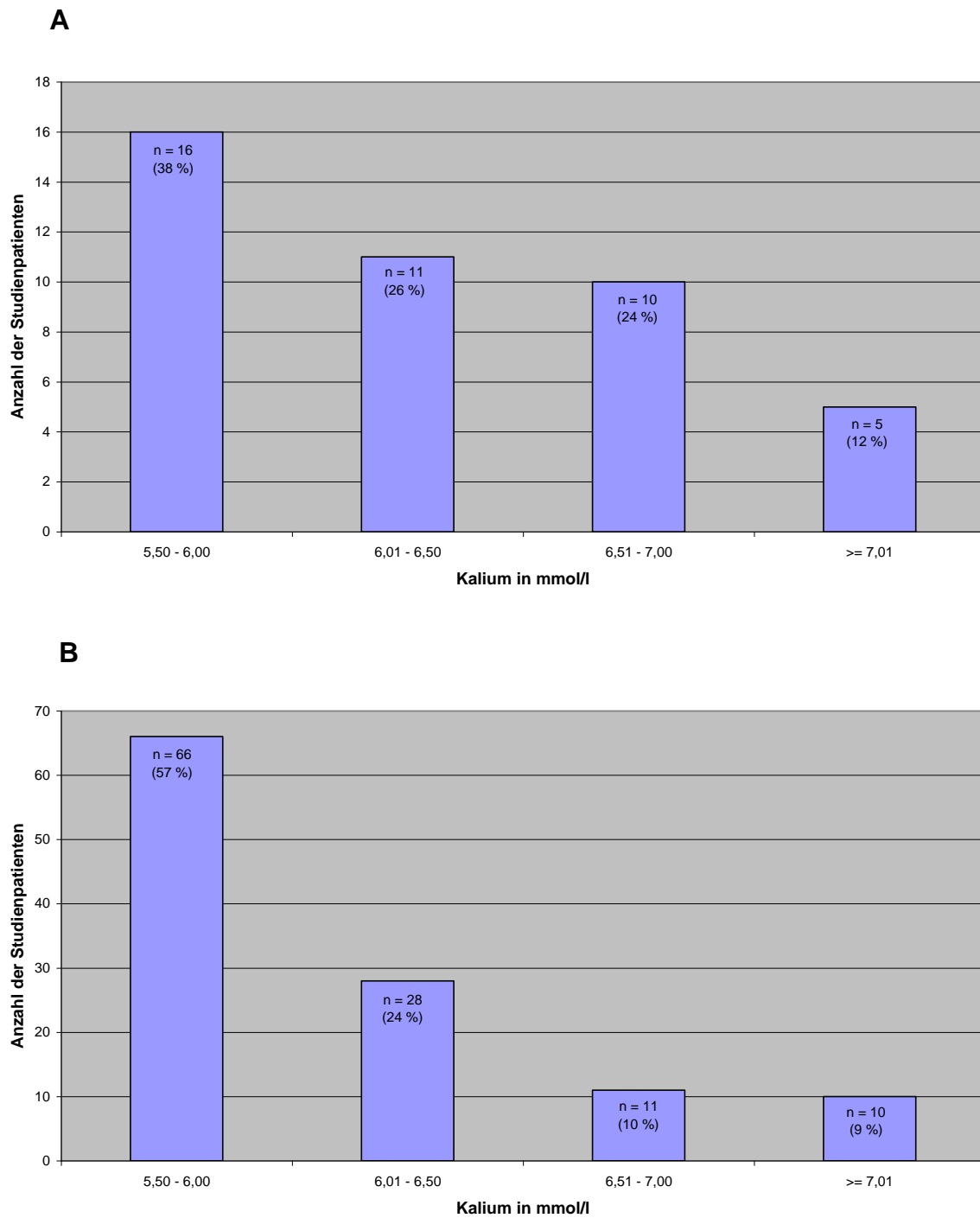


Abbildung 4 – Verteilung der Kaliumwerte im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, $n = 42$) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, $n = 115$)

Tabelle 5 – Mittelwerte, Mediane, Minima und Maxima der bei Aufnahme bestimmten Laborwerte und der errechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Laborparameter	Mittelwert (1. HJ / 2. HJ)	Median (1. HJ / 2. HJ)	Minimum (1. HJ / 2. HJ)	Maximum (1. HJ / 2. HJ)
Kalium [mmol/l] 1. HJ: n = 42 2. HJ: n = 115	6,37 / 6,10	6,23 / 5,89	5,50*	8,58 / 8,65
Kreatinin [μ mol/l] 1. HJ: n = 42 2. HJ: n = 111	365 / 248	236 / 156	75 / 42	1130 / 1368
Harnstoff [mmol/l] 1. HJ: n = 30 2. HJ: n = 57	29,1 / 24,5	28,9 / 21,5	5,1 / 3,5	67,1 / 56,9
GFR** [ml/min/1,73 m ²] 1. HJ: n = 42 2. HJ: n = 111	28 / 42	21/36	4 / 2	123 / 194
pH 1. HJ: n = 35 2. HJ: n = 62	7,28 / 7,33	7,29 / 7,33	6,80 / 6,94	7,67 / 7,62
Bicarbonat [mmol/l] 1. HJ: n = 35 2. HJ: n = 62	17,6 / 18,4	17,4 / 18,3	3,0 / 2,7	34,8 / 37,3
Base Excess [mmol/l] 1. HJ: n = 35 2. HJ: n = 62	- 8,6 / - 6,8	- 7,7 / - 7,1	- 32,2 / - 27,2	7,4 / 13,8

*Bedingung für die Studie ** Anhand MDRD-Formel berechnet

Im Verlauf des gesamten Studienjahres wurden drei der Studienpatienten erneut mit einer Hyperkaliämie im Aufnahmelaor stationär in das UK S-H, Campus Lübeck, aufgenommen (siehe Abbildung 3). Jeder dieser drei Studienpatienten war im zweiten Halbjahr zwei

Mal mit einer Hyperkaliämie im Aufnahmelabor aufgenommen worden. Im ersten Halbjahr hatte keiner der Studienpatienten erneut eine Hyperkaliämie entwickelt.

3.3 Art der Einweisung der Studienpatienten

Je nach Ernst der akuten Erkrankungen gelangten die Studienpatienten auf unterschiedlichem Wege in das UK S-H, Campus Lübeck (siehe Abbildung 5). 48 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 32 %) wurden auf dem Krankentransport durch einen Notarzt begleitet, 24 % (im 2. HJ 40 %) wurden durch ihren Hausarzt und 12 % (im 2. HJ 2 %) durch Fachärzte anderer Richtungen (z.B. Nephrologen, Kardiologen) eingewiesen. Als Verlegung aus anderen Kliniken wurden 10 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 7 %) zur Behandlung übernommen. 5 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 11 %) wurden durch einen Rettungswagen ohne Notarztbegleitung ins Krankenhaus gebracht, und 2 % (im 2. HJ 3 %) kamen ohne Einweisung direkt in die Notaufnahme. Im ersten Halbjahr ist aufgrund der Art der Ermittlung der Hyperkaliämiepatienten keiner der Studienpatienten elektiv aufgenommen worden, im zweiten Halbjahr waren es 4 % der Studienpatienten.

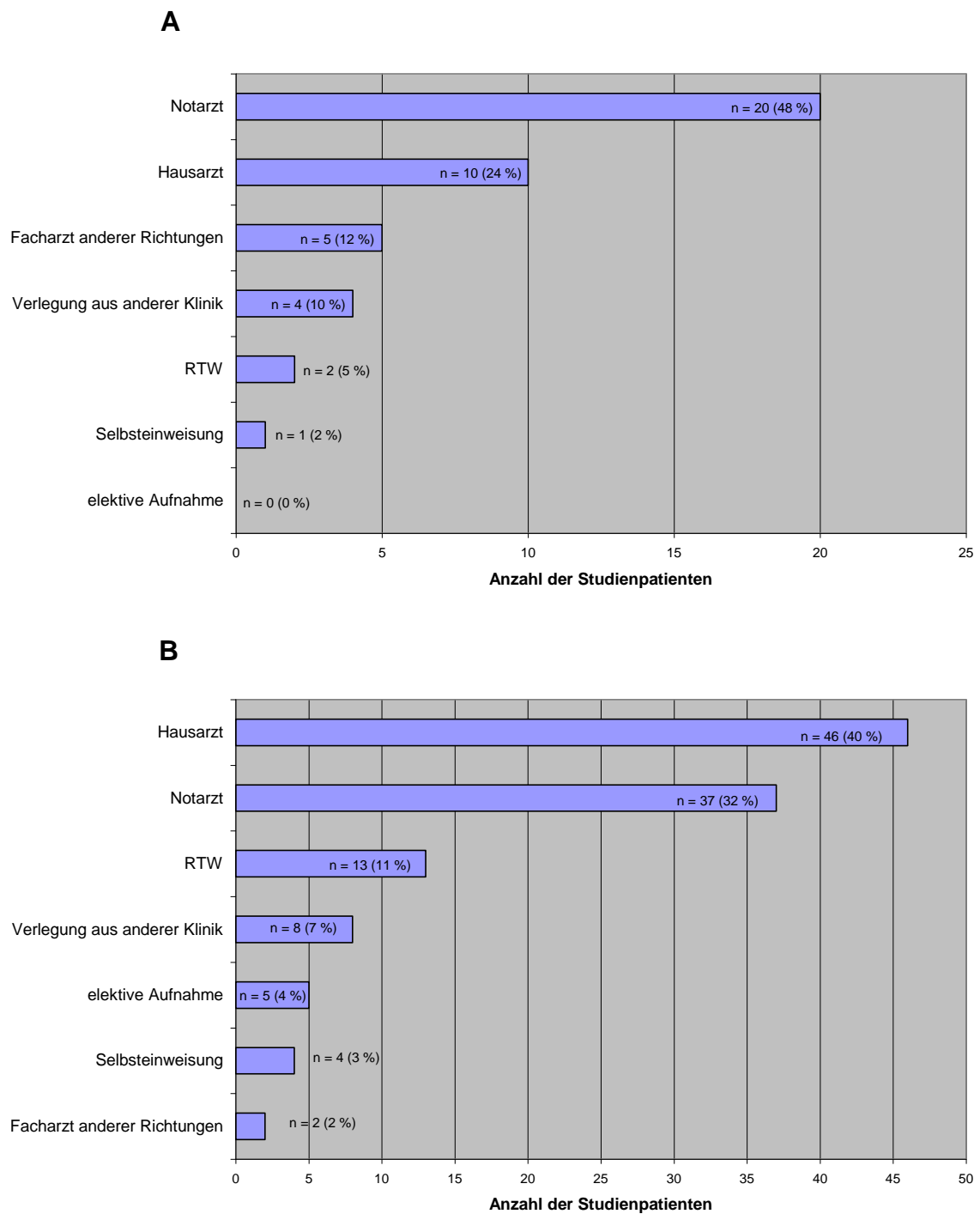


Abbildung 5 – Einweisungsarten der Studienpatienten im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, $n = 42$) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, $n = 115$); RTW- Rettungswagen (ohne Notarztbegleitung)

3.4 Geschlechter- und Altersverteilung der Studienpatienten

Von den insgesamt betrachteten 157 Studienpatienten (siehe Abbildung 3), die nicht unter einer bekannten dialysepflichtigen Niereninsuffizienz litten, waren 66 % (n = 103) männlich und 34 % (n = 54) weiblich (Tabelle 6). Im ersten Halbjahr der Studie (manuelle Patientenerfassung, siehe Kapitel 2) konnten 42 Patienten, die nicht unter einer bekannten dialysepflichtigen Niereninsuffizienz litten, in die Studie aufgenommen werden. Von diesen 42 Studienpatienten waren 69 % (n = 29) männlich und 31 % (n = 13) weiblich. Im zweiten Halbjahr (Erfassung über das Zentrallabor, siehe Kapitel 2) konnten dagegen 115 Patienten mit Hyperkaliämie bei Aufnahme und ohne bestehende dialysepflichtige Niereninsuffizienz ermittelt werden. Von diesen Studienpatienten waren 64 % (n = 74) männlich und 36 % (n = 41) weiblich.

Das durchschnittliche Alter beträgt im ersten Halbjahr 67,2 Jahre, im zweiten Halbjahr 70,9 Jahre. Der jüngste Studienpatient war im ersten Halbjahr 23 Jahre und im zweiten Halbjahr 19 Jahre alt. Der älteste Studienpatient war im ersten Halbjahr 91 und im zweiten Halbjahr 96 Jahre alt. Sowohl im ersten als auch im zweiten Halbjahr waren 79 % der Studienpatienten mindestens 60 Jahre alt. Die Abbildung 6 stellt die Altersverteilung im Detail dar.

Tabelle 6 – Anzahl der Studienpatienten insgesamt, im 1. und 2. Halbjahr sowie Geschlechterverteilung und durchschnittliches Alter der Studienpatienten

	Gesamtanzahl der Patienten	Patientenzahl im 1. HJ	Patientenzahl im 2. HJ
Anzahl der Patienten	157	42	115
Männlich	103	29 (69 %)	74 (64 %)
Weiblich	54	13 (31 %)	41 (36 %)
Alter	69,9 ±15,2	67,2 ±17,9	70,9 ±14,1

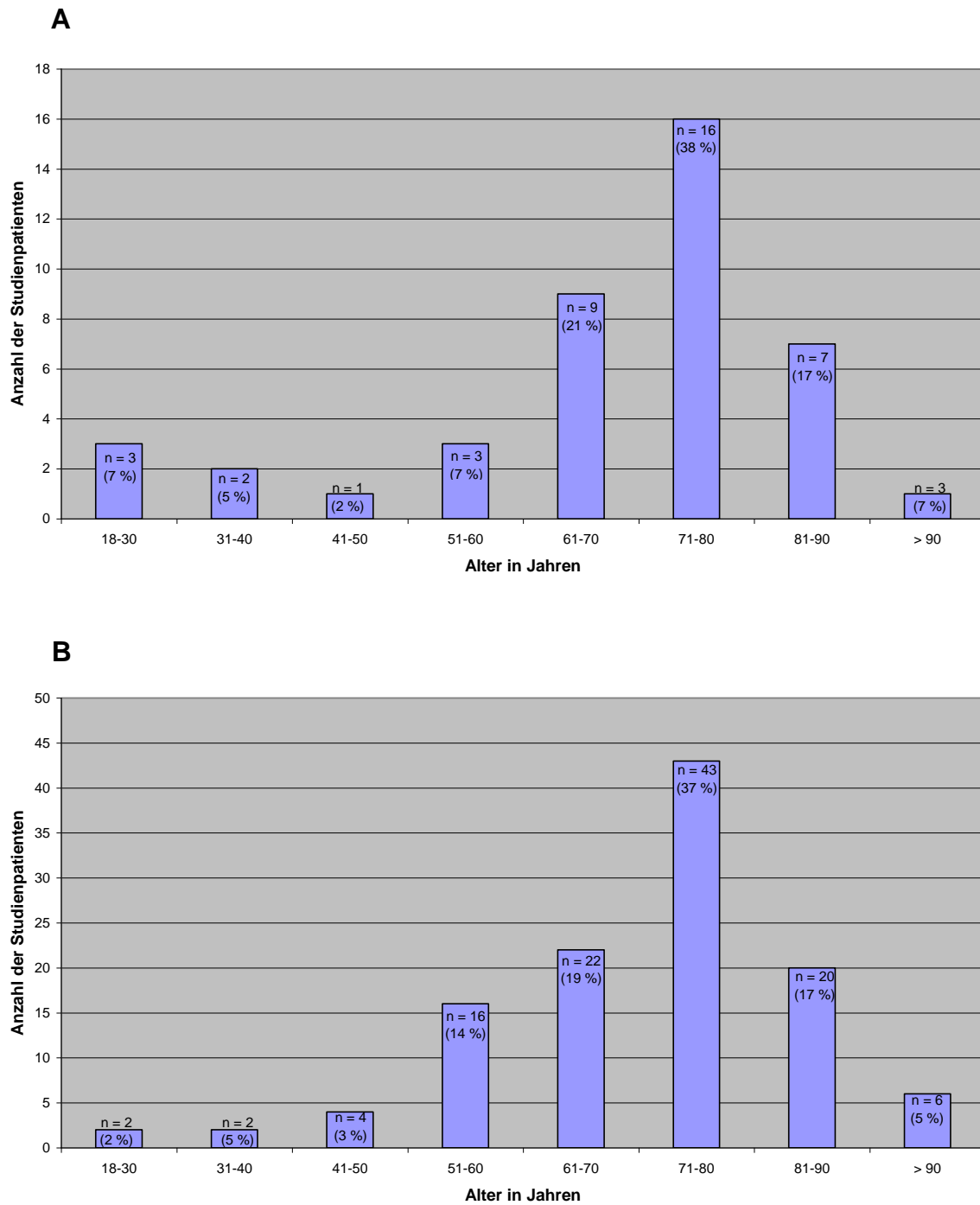


Abbildung 6 – Altersverteilung der Studienpatienten im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, $n = 42$) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, $n = 115$)

3.5 Vorerkrankungen der Studienpatienten

Der Großteil der Studienpatienten hatte eine oder mehrere Erkrankungen des Herzkreislaufsystems in der Anamnese. Dies waren im Einzelnen ein arterieller Hypertonus (1. HJ 71 %; 2. HJ 62 %), eine koronare Herzerkrankung (1. HJ 38 %; 2. HJ 39 %) oder eine Herzinsuffizienz (1. HJ 36 %; 2. HJ 25 %). Desweiteren litten 45 % (im 2. HJ 36 %) der Patienten an einem Diabetes mellitus, 36 % (im 2. HJ 27 %) hatten ein Malignom in der Vorgeschichte, 29 % (im 2. HJ 36 %) hatten eine bekannte chronische Niereninsuffizienz, 19 % (im 2. HJ 17 %) eine Hyperlipoproteinämie, 10 % (im 2. HJ 13 %) einen Apoplex, 7 % (im 2. HJ 3 %) waren nierentransplantiert und 5 % (im 2. HJ 4 %) hatten eine bekannte Leberzirrhose (siehe Abbildung 7). Nur einer von allen 157 Studienpatienten hatte keine Vorerkrankungen. Dieser Patient war im zweiten Halbjahr aufgenommen worden.

Die Betrachtung der anhand der MDRD-Formel („Modification of Diet in Renal Disease“, siehe Kapitel 1) berechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR) zeigt, dass 90 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und 74 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres zum Zeitpunkt der stationären Aufnahmen eine Niereninsuffizienz im Stadium 3 bis 5 aufwiesen (siehe Abbildung 8, Stadien der chronischen Niereninsuffizienz siehe Tabelle 3, Kapitel 1), obwohl eine chronische Niereninsuffizienz nur bei 29 % der Studienpatienten des ersten und bei 36 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres im Vorfeld bekannt war.

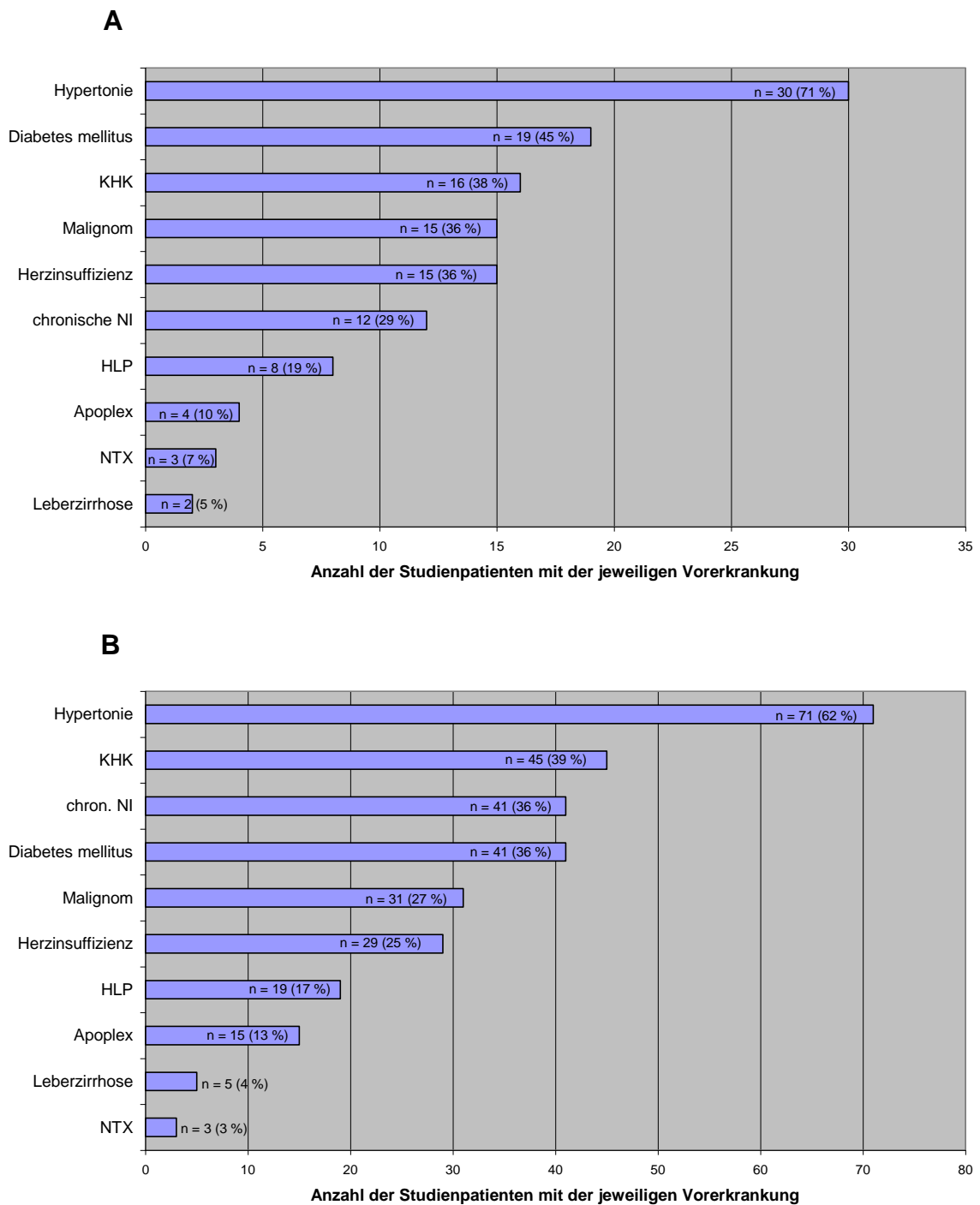


Abbildung 7 – Vorerkrankungen der Studienpatienten im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, $n = 42$) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, $n = 115$);
 KHK – Koronare Herzkrankheit, NI – Niereninsuffizienz, HLP – Hyperlipoproteinämie, NTX – Nierentransplantation

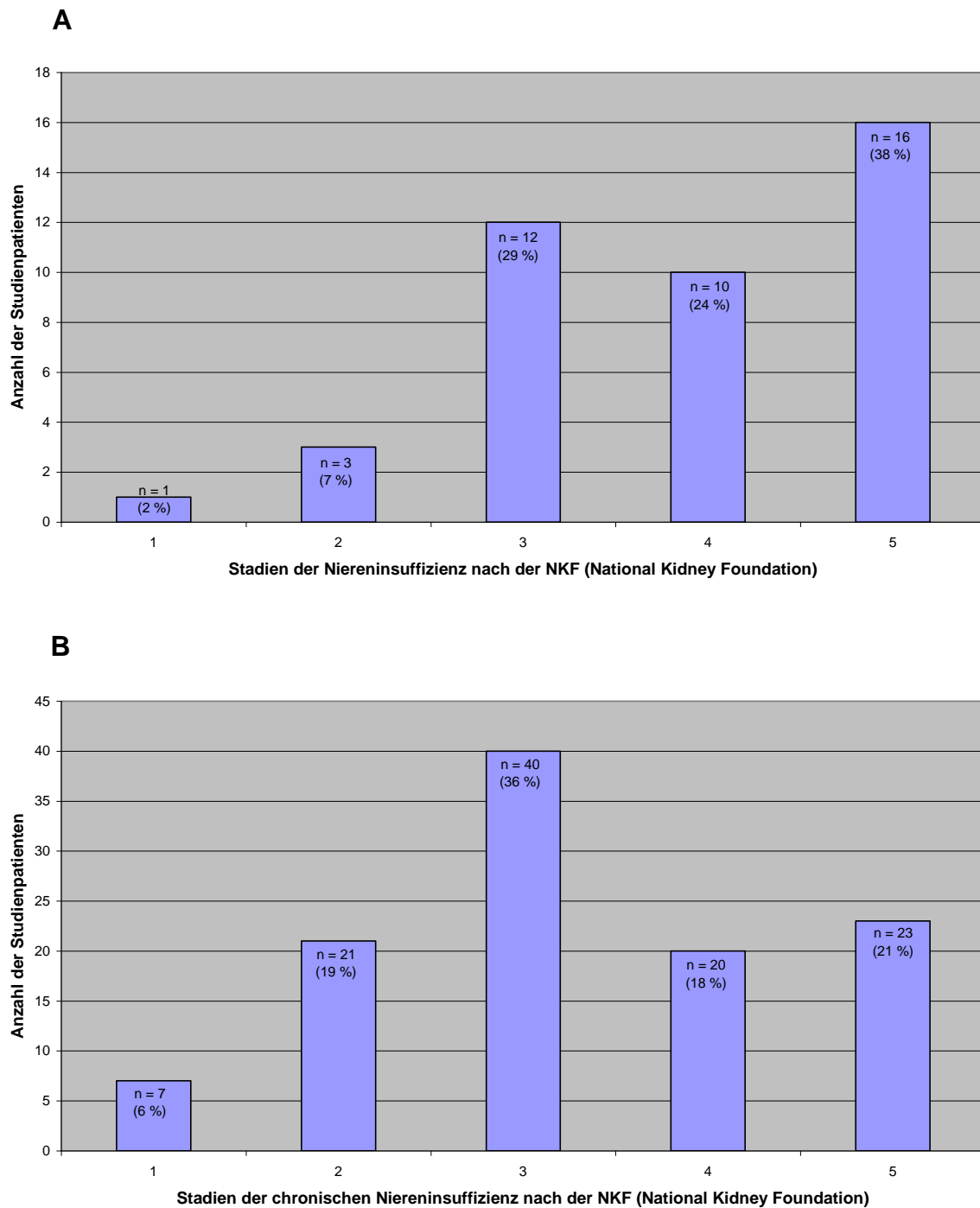


Abbildung 8 – Zuordnung der Studienpatienten zu den **Stadien der Niereninsuffizienz** nach der NKF im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, $n = 42$) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, $n = 111$); Die Einteilung der Stadien der Niereninsuffizienz erfolgte anhand der mittels MDRD-Formel abgeschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR), auch wenn diese Formel bisher nicht ausreichend für ein akutes Nierenversagen validiert ist. Stadium 1: GFR > 90ml/min, Stadium 2: GFR 60-90 ml/min, Stadium 3: GFR 30-60 ml/min, Stadium 4: GFR 15-30 ml/min, Stadium 5: GFR < 15 ml/min.

3.6 Vormedikation der Studienpatienten

In Bezug auf die Vormedikation zeigte sich, dass 54 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 56 %) β -Blocker, 46 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 48 %) Schleifendiuretika und ebenfalls 46 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 44 %) regelmäßig ACE-Hemmer einnahmen (siehe Abbildung 9). 28 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 29 %) nahmen Spironolacton ein, 18 % (im 2. HJ 17 %) nahmen Hydrochlorothiazid (HCT) ein und 15 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres erhielten (im 2. HJ 12 %) AT₁-Antagonisten. Weitere 15 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres erhielten (im 2. HJ 15 %) nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Herzglykoside nahmen 13 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und 17 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres ein. Eine Therapie mit dem Aldosteronantagonisten Eplerenon erhielten 3 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und 2 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres vor der stationären Aufnahme. Das kaliumsparende Diuretikum Triamteren nahmen 3 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und 4 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres regelmäßig ein. Insgesamt erhielten 59 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und 62 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres Diuretika in Monotherapie oder als Kombination. Eine orale Kaliumsubstitution im Vorfeld der stationären Aufnahme erhielt im ersten Halbjahr keiner der Patienten, im zweiten Halbjahr wurde dagegen bei 5 % der Patienten Kalium substituiert. Keinerlei Medikamente nahmen 8 % der Studienpatienten des ersten und 4 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres ein. Mit 31 % der Studienpatienten sowohl im ersten als auch im zweiten Halbjahr standen in etwa ein Drittel der Patienten mit Hyperkaliämie unter einer Therapie mit Aldosteronantagonisten (Spironolacton oder Eplerenon; siehe Abbildung 10). Die durchschnittliche Dosierung des Spironolactons unter den Patienten, die dieses Medikament regelmäßig einnahmen, lag im ersten Halbjahr bei 64 mg/d und im zweiten Halbjahr bei 48 mg/d. Eine Dosis von 25 mg/d erhielten 55 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (n = 6; im 2. HJ 50 %, n = 13), die Spironolacton einnahmen (siehe Abbildung 11). 27 % (n = 3 im 1. HJ, n = 7 im 2. HJ) der mit Spironolacton behandelten Studienpatienten des ersten und zweiten Halbjahres nahmen 50 mg/d ein. Im ersten Halbjahr erhielt keiner der Studienpatienten eine Dosis von 75 mg, im zweiten Halbjahr

war es einer der Studienpatienten (= 4 %), die Spironolacton in ihrer Vormedikation hatten. 100 mg Spironolacton täglich nahm einer der Studienpatienten des ersten Halbjahres (= 9 %) und 5 der Studienpatienten des zweiten Halbjahres (= 19 %) ein. Im ersten Halbjahr erhielt einer der Studienpatienten (= 9 %) 300 mg Spironolacton täglich, im zweiten Halbjahr erhielt keiner der Studienpatienten eine so hohe Dosierung.

Bei 50 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 37 %), die regelmäßig Spironolacton oder Eplerenon einnahmen, lag eine bekannte chronische Niereninsuffizienz vor.

Im Hinblick auf die Vormedikation erhielten 13 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und 16 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres eine Kombination aus Spironolacton und ACE-Hemmern (siehe Abbildung 12). Eine Kombination aus Eplerenon und ACE-Hemmern nahmen dagegen nur 3 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und 1 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres ein. 8 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 1 %) nahmen regelmäßig Spironolacton und AT₁-Antagonisten gemeinsam ein, 3 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 1 %) hatten dagegen eine Kombination aus Eplerenon und AT₁-Antagonisten in der Vormedikation. ACE-Hemmer in Kombination mit AT₁-Rezeptorantagonisten nahmen 5 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und 1 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres ein.

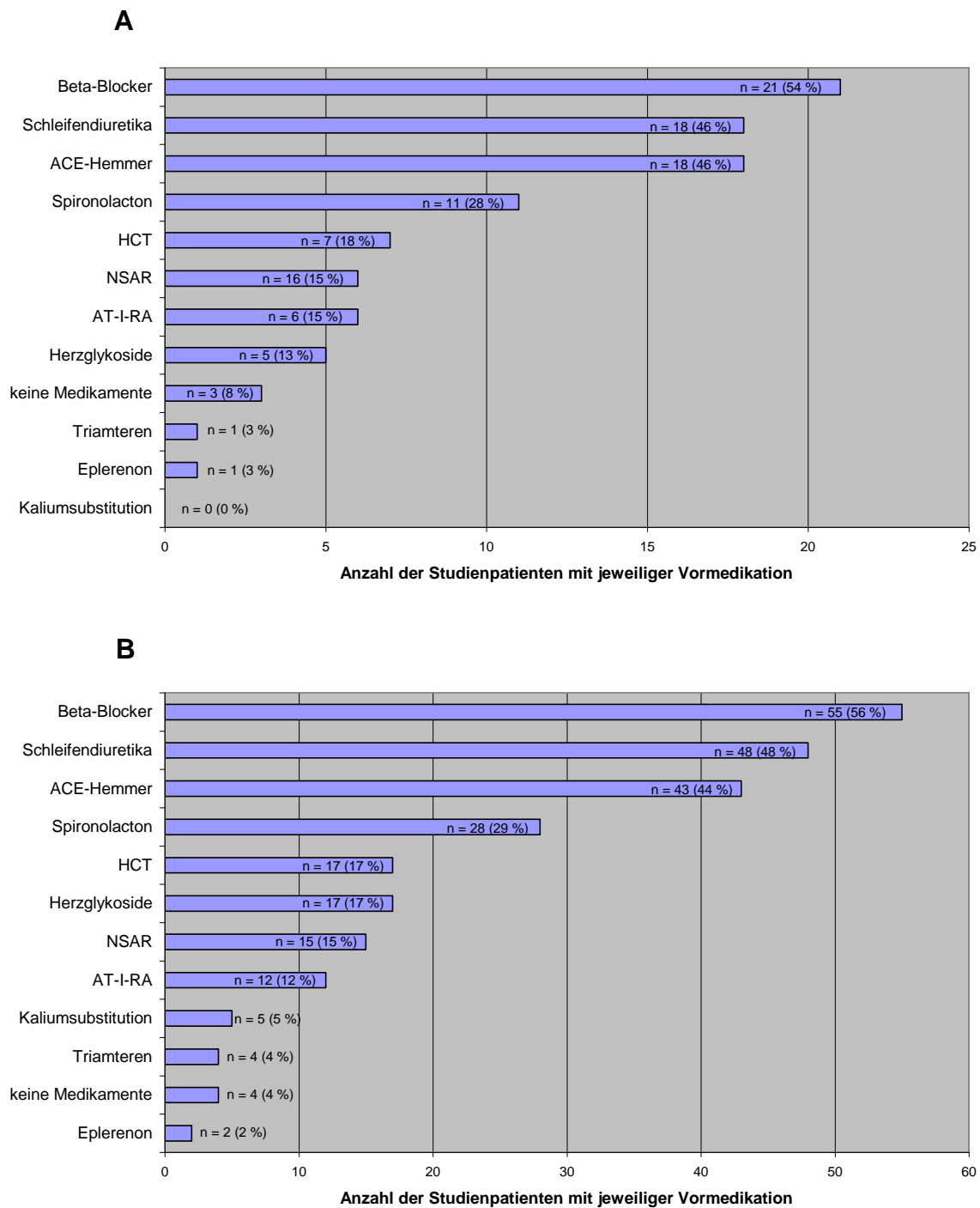


Abbildung 9 – Vormedikation der Studienpatienten im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, n = 39) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, n = 98 (bezüglich der Sartane n = 99)); ACE-Hemmer – Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer; HCT – Hydrochlorothiazid; NSAR – Nichtsteroidale Antirheumatika; AT-I-Antagonisten – Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten

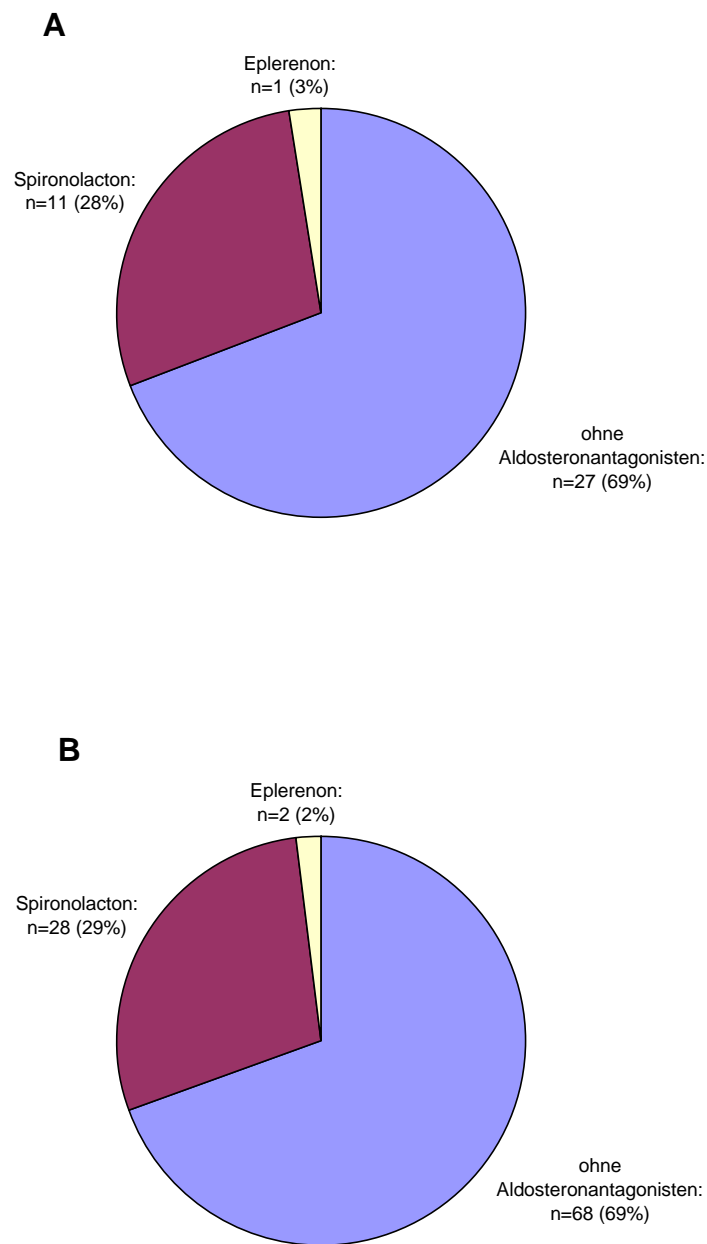


Abbildung 10 – Anteil der Studienpatienten mit **Aldosteronantagonisten in der Vormedikation** im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, $n = 39$) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, $n = 98$)

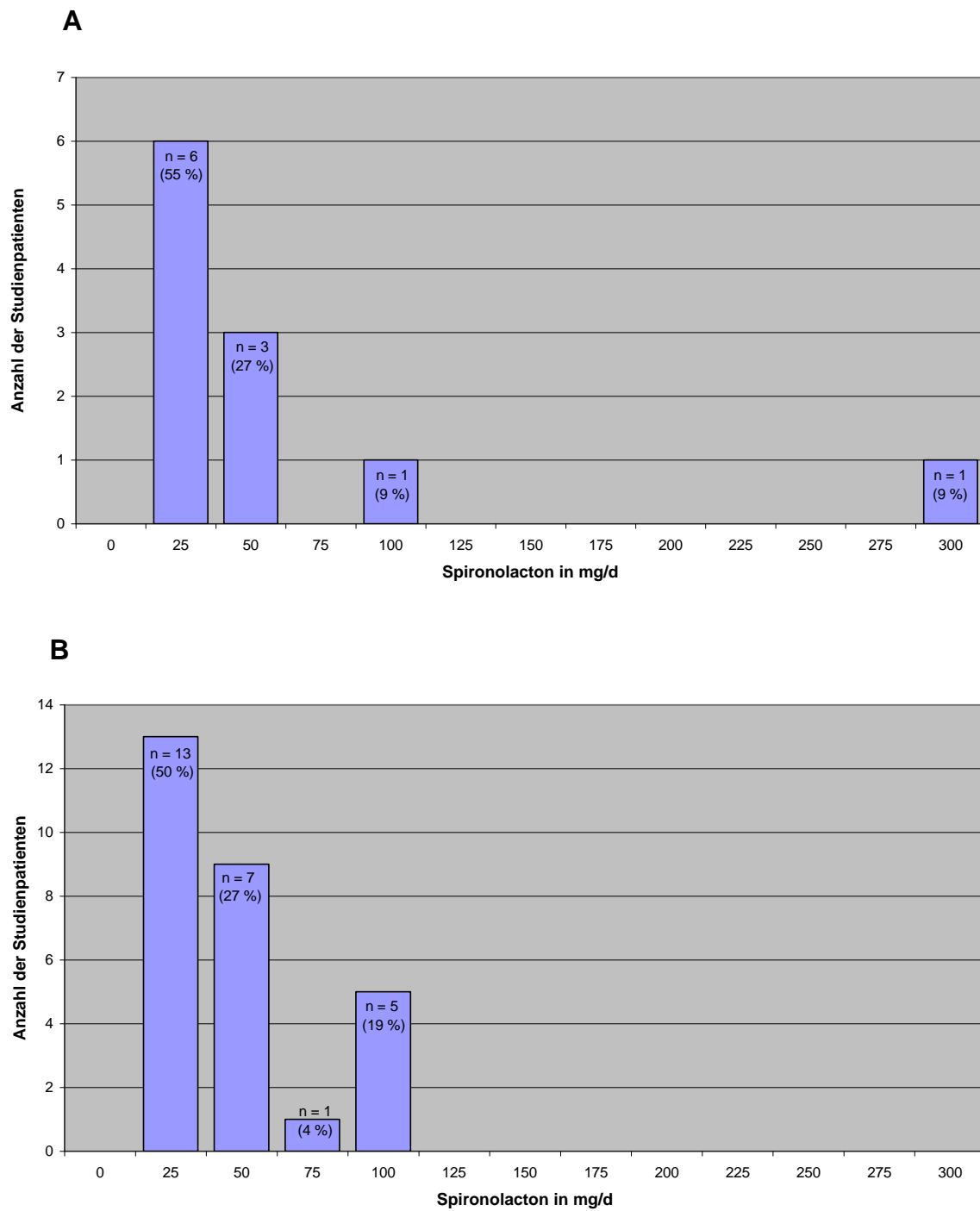


Abbildung 11 – Verteilung der Dosis von Spironolacton unter den Studienpatienten, die dieses Medikament in ihrer Vormedikation hatten, im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, n = 42) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, n = 115)

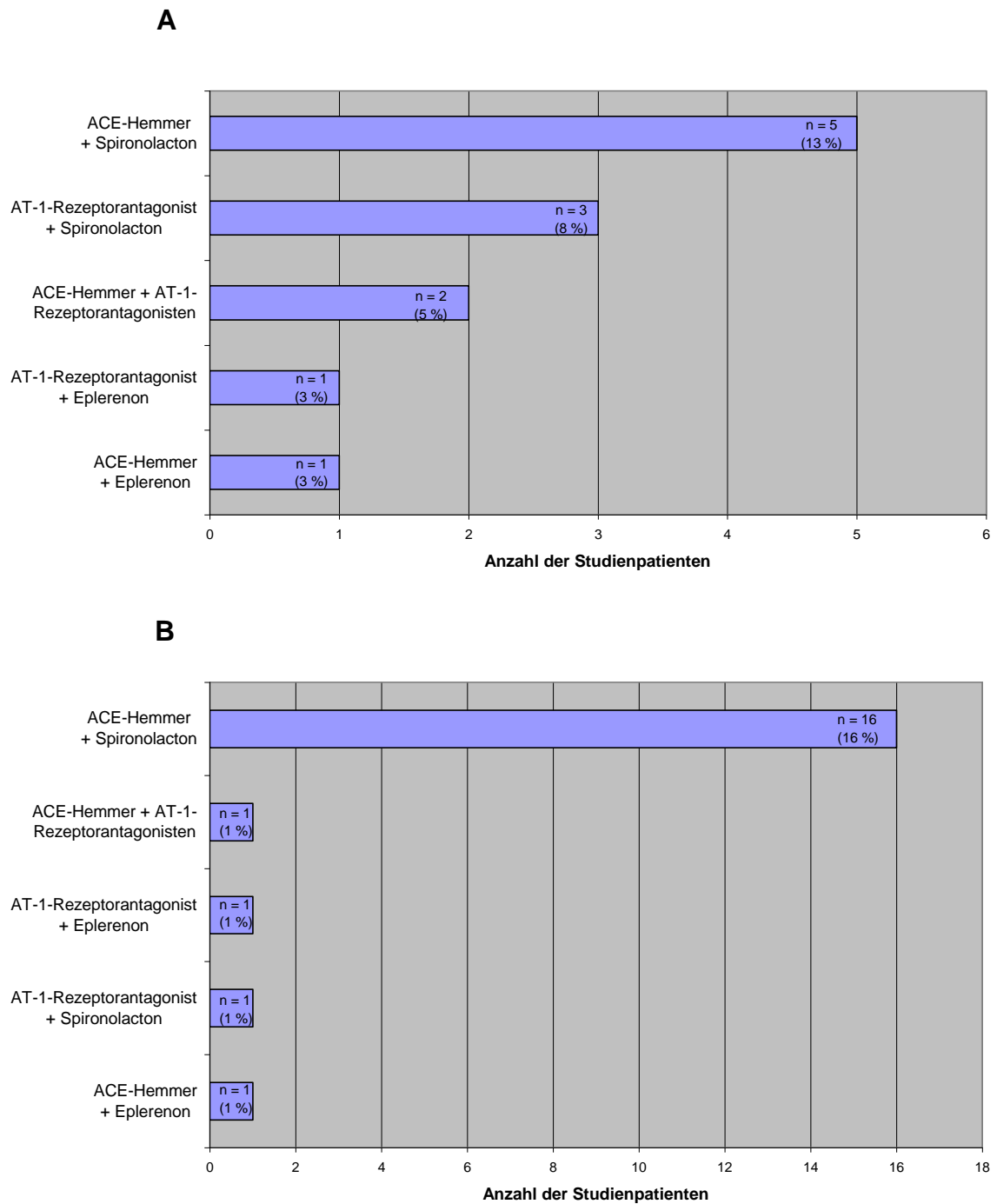


Abbildung 12 – Medikamentenkombinationen in der Vormedikation der Studienpatienten im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, n = 39) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, n = 98; bezüglich der Sartane n = 99)

3.7 Klinische Beschwerden der Studienpatienten bei Aufnahme

Die klinischen Beschwerden der Studienpatienten bei Aufnahme waren vielfältig und viele Patienten klagten über Kombinationen mehrerer Symptome. Da die Aufnahmebögen von den behandelnden Ärzten zum Teil nur unvollständig ausgefüllt wurden, beziehen sich die Angaben je nach klinischer Beschwerde auf unterschiedliche Patientenzahlen (siehe Abbildung 13 und Abbildung 14). Es zeigte sich, dass im ersten Halbjahr 40 % der Studienpatienten (im 2. HJ 68 %) Zeichen einer Exsikkose aufwiesen, 34 % (im 2. HJ 30 %) litten unter Dyspnoe, 32 % (im 2. HJ 34 %) unter Störungen des Bewusstseins und 26 % (im 2. HJ 33 %) unter Ödemen (siehe Abbildung 13). 15 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 20 %) gaben Diarrhöen und 13 % (im 2. HJ 8 %) gaben Parästhesien bei der Aufnahme an. Weitere 13 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ ebenfalls 13 %) klagten über Übelkeit und Erbrechen, 10 % (im 2. HJ 9 %) über Obstipation, 8 % (im 2. HJ 9 %) über sonstige abdominelle Beschwerden und weitere 8 % (im 2. HJ 14 %) über thorakale Beschwerden. 3 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres litten (im 2. HJ 1 %) unter Muskelschwäche und weitere 3 % (im 2. HJ ebenfalls 3 %) unter Schwindel. Beschwerdefrei waren ebenfalls jeweils 3 % der Studienpatienten in beiden Halbjahren.

In etwa ein Drittel der Patienten in beiden Halbjahren der Studie wiesen bei Aufnahme Bewusstseinsstörungen auf (siehe Abbildung 14). Im Einzelnen waren dies Verwirrtheit (1. HJ 19 % der Patienten, 2. HJ 15 %), Somnolenz (1. HJ 3 %, 2. HJ 11 %), Sopor (1. HJ 3 %, 2. HJ 1 %) und Koma (1. HJ 8 %, 2. HJ 7 %). Bei 68 % der Patienten im ersten Halbjahr und bei 66 % der Patienten im zweiten Halbjahr war das Bewusstsein unauffällig.

Veränderungen im Ruhe-EKG treten bei Hyperkaliämie relativ häufig auf. Bei 35 von 42 Studienpatienten des ersten Halbjahres (= 83 %) und bei 85 von 115 Studienpatienten des zweiten Halbjahres (= 74 %) lag ein EKG vor. Die Auswertung dieser EKGs zeigte (siehe Abbildung 15), dass 17 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 20 %) hohe T-Wellen im EKG aufwiesen, weitere 17 % (im 2. HJ 24 %) hatten eine Verbreiterung des QRS-Komplexes. Bei 11 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 13 %) zeigte sich eine Bradykardie, bei 6 % (im 2. HJ 12 %) ein AV-Block, bei 3 % (2 %) eine tachykarde Herzrhythmusstörung (Kammerflattern, Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardie) und weitere 3 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 2 %)

hatten Extrasystolen. Das EKG von 54 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 40 %) wies keine durch die Hyperkaliämie bedingten EKG-Veränderungen auf.

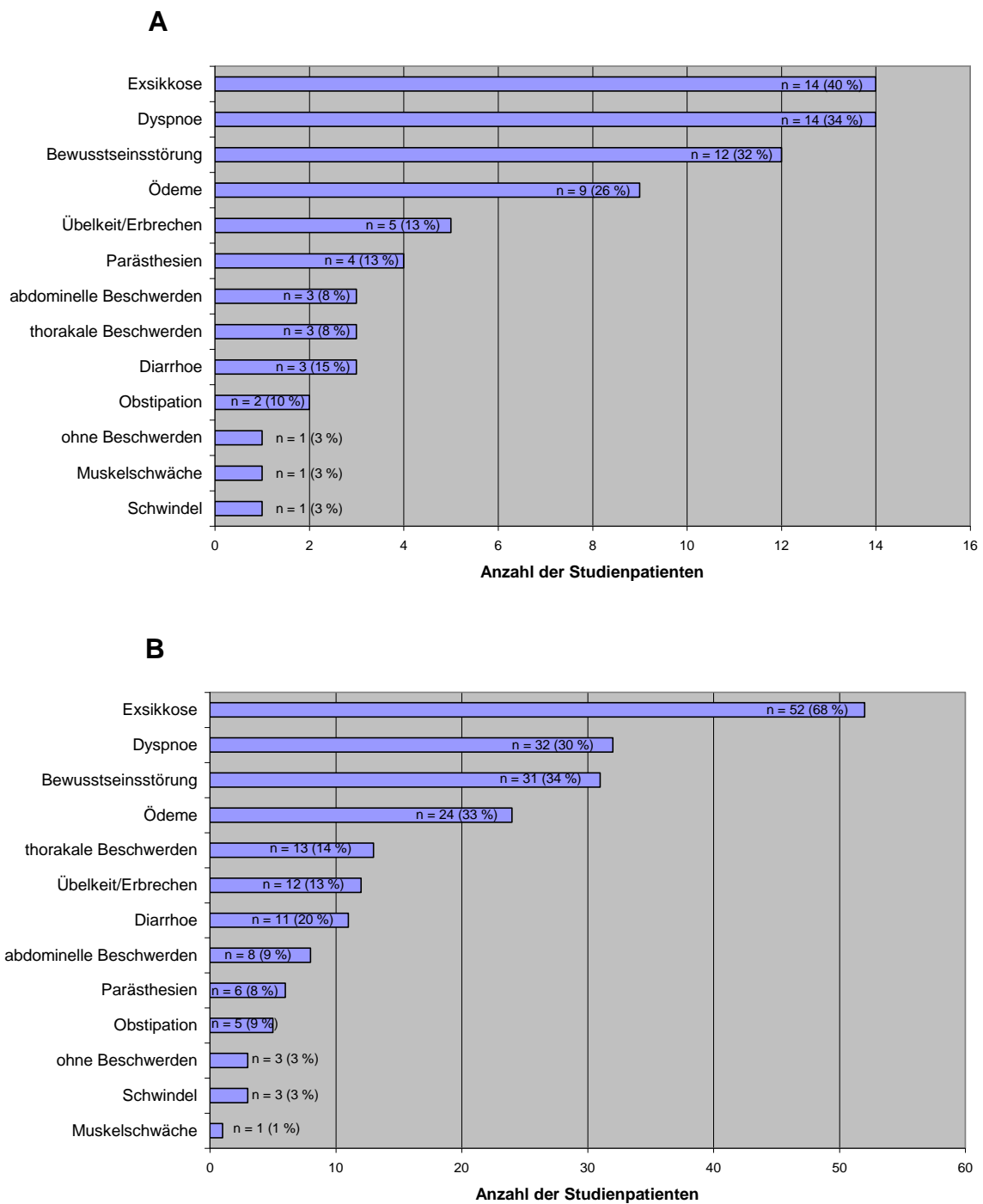


Abbildung 13 – Klinische Beschwerden der Studienpatienten bei der Aufnahme im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, n = 36 für thorakale Beschwerden, abdominelle Beschwerden und Schwindel, n = 41 für Dyspnoe, n = 35 für Exsikkose, n = 34 für Ödeme, n = 37 für Bewusstseinsstörung, n = 31 für Parästhesien, n = 20 für Obstipation und Diarrhoe, n = 39 für Übelkeit/ Erbrechen, n = 35 für Muskelschwäche) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, n = 94 für thorakale Beschwerden, abdominelle Beschwerden und Schwindel, n = 108 für Dyspnoe, n = 77 für Exsikkose, n = 72 für Ödeme, n = 92 für Bewusstseinsstörung, n = 73 für Parästhesien, n = 56 für Obstipation und Diarrhoe, n = 96 für Übelkeit/ Erbrechen, n = 89 für Muskelschwäche)

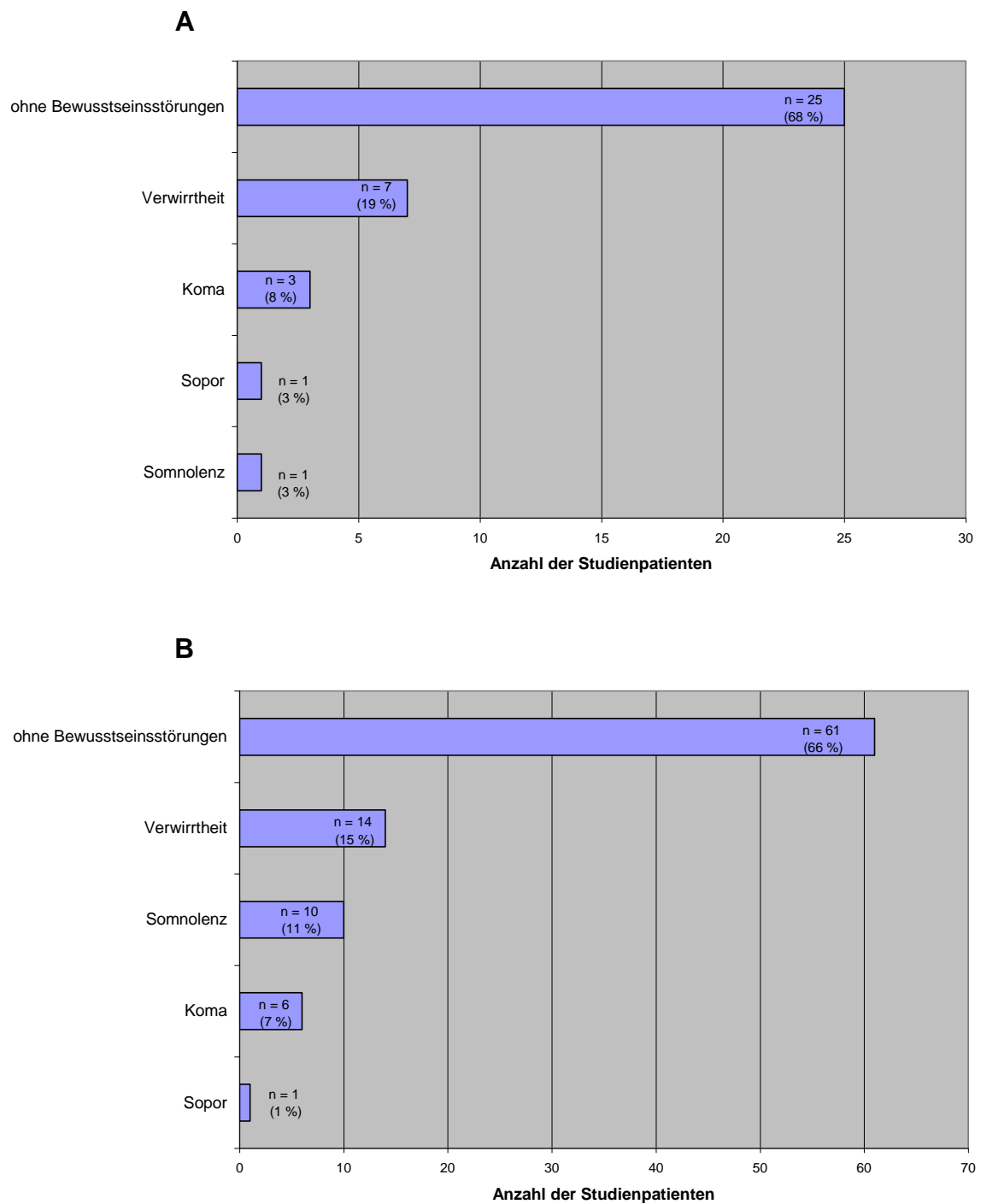


Abbildung 14 – Bewusstseinsstörungen, die bei den Studienpatienten auftraten, im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, $n = 37$) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, $n = 92$)

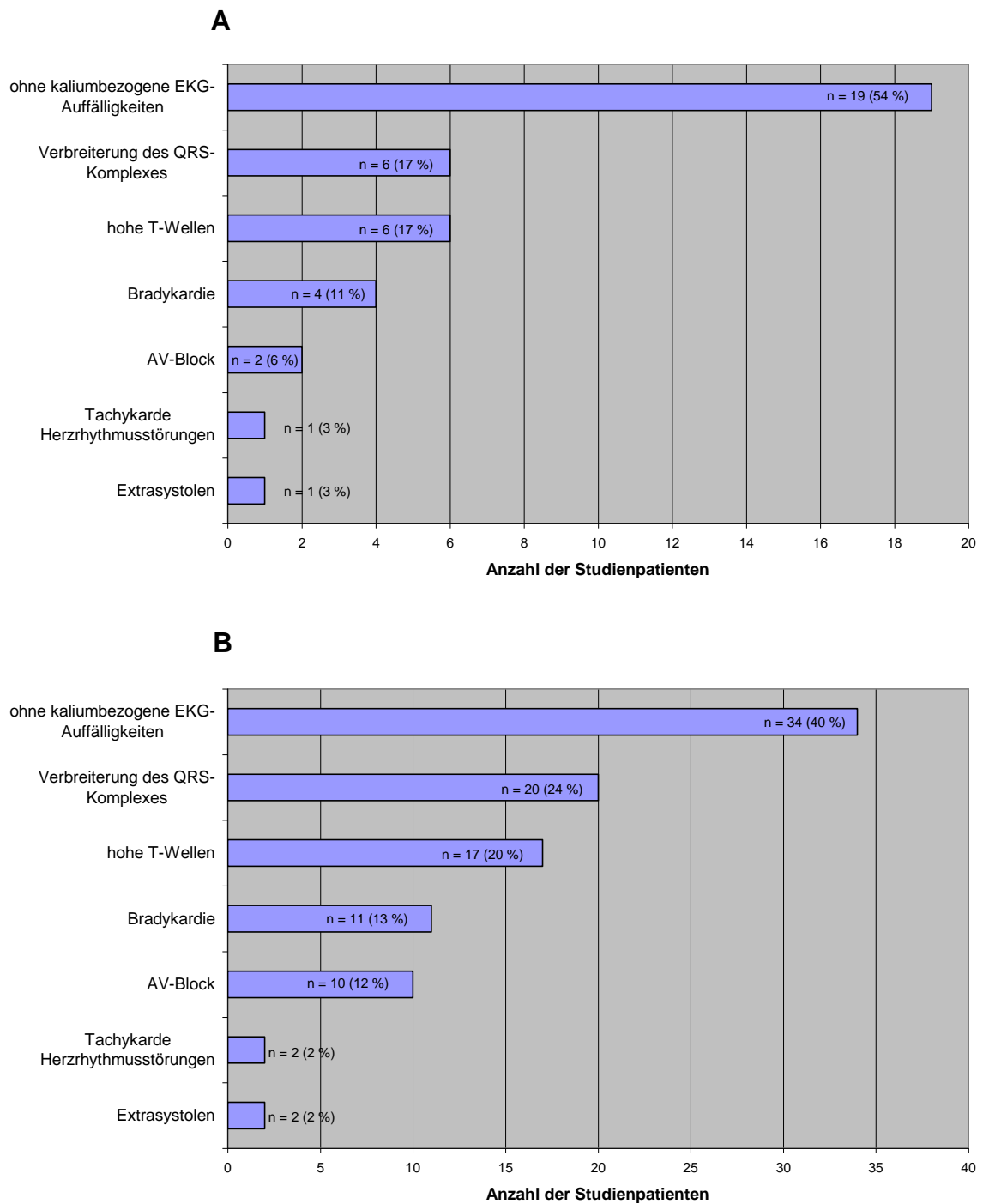


Abbildung 15 – EKG-Veränderungen der Studienpatienten im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, $n = 35$) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, $n = 85$)

3.8 Aufnahmediagnosen der Studienpatienten

Hinsichtlich der akuten Diagnosen bei Aufnahme zeigte sich, dass 71 % der Patienten im 1. HJ (im 2. HJ 72 %) von einem akuten Nierenversagen betroffen waren (siehe Abbildung 16). 38 % (im 2. HJ 36 %) hatten bei Aufnahme klinische Hinweise für eine Entzündung wie beispielsweise einen Harnwegsinfekt, eine Pneumonie und/oder eine Sepsis. 10 % (im 2. HJ 9 %) hatten eine dekompensierte Herzinsuffizienz, weitere 10 % (im 2. HJ 4 %) einen entgleisten Diabetes mellitus, 2 % (im 2. Halbjahr 11 %) eine gastrointestinale Blutung und ebenfalls 2 % (2. HJ 9 %) ein akutes Koronarsyndrom. Im ersten Halbjahr hat keiner der Patienten eine Synkope oder einen akuten Schlaganfall erlitten, im zweiten Halbjahr dagegen wurden 4 % der Patienten aufgrund einer Synkope und ebenfalls 4 % aufgrund eines neu aufgetretenen Apoplexes aufgenommen.

Das akute Nierenversagen war mit 71 % der Studienpatienten des 1. HJ und 72 % der Studienpatienten des 2. HJ in beiden Halbjahren die am häufigsten gestellte Diagnose. Dabei handelte es sich in 45 % (im 2. HJ 57 %) der Fälle um ein prärenales Nierenversagen, in 28 % (im 2. Halbjahr 9 %) um ein postrenales Nierenversagen und in 7 % (im 2. HJ 17 %) um ein renales Nierenversagen (siehe Abbildung 17). Im ersten Halbjahr blieb in 21 % (im 2. HJ 17 %) der Fälle die Ursache des akuten Nierenversagens unklar.

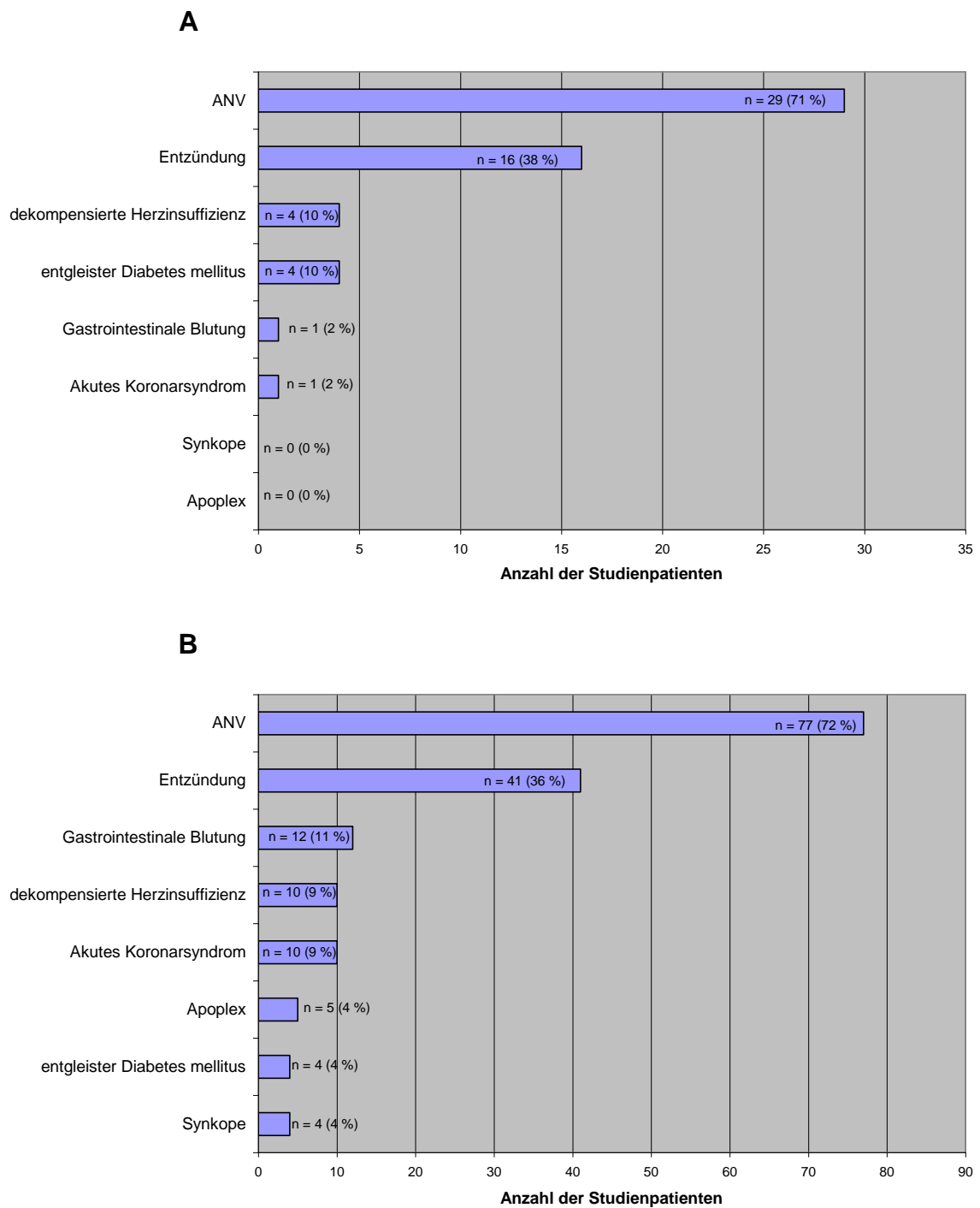


Abbildung 16 – Aufnahmediagnosen der Studienpatienten im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, $n = 42$, bezüglich des akuten Nierenversagens $n = 41$) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, $n = 114$, bezüglich des akuten Nierenversagens $n = 107$)

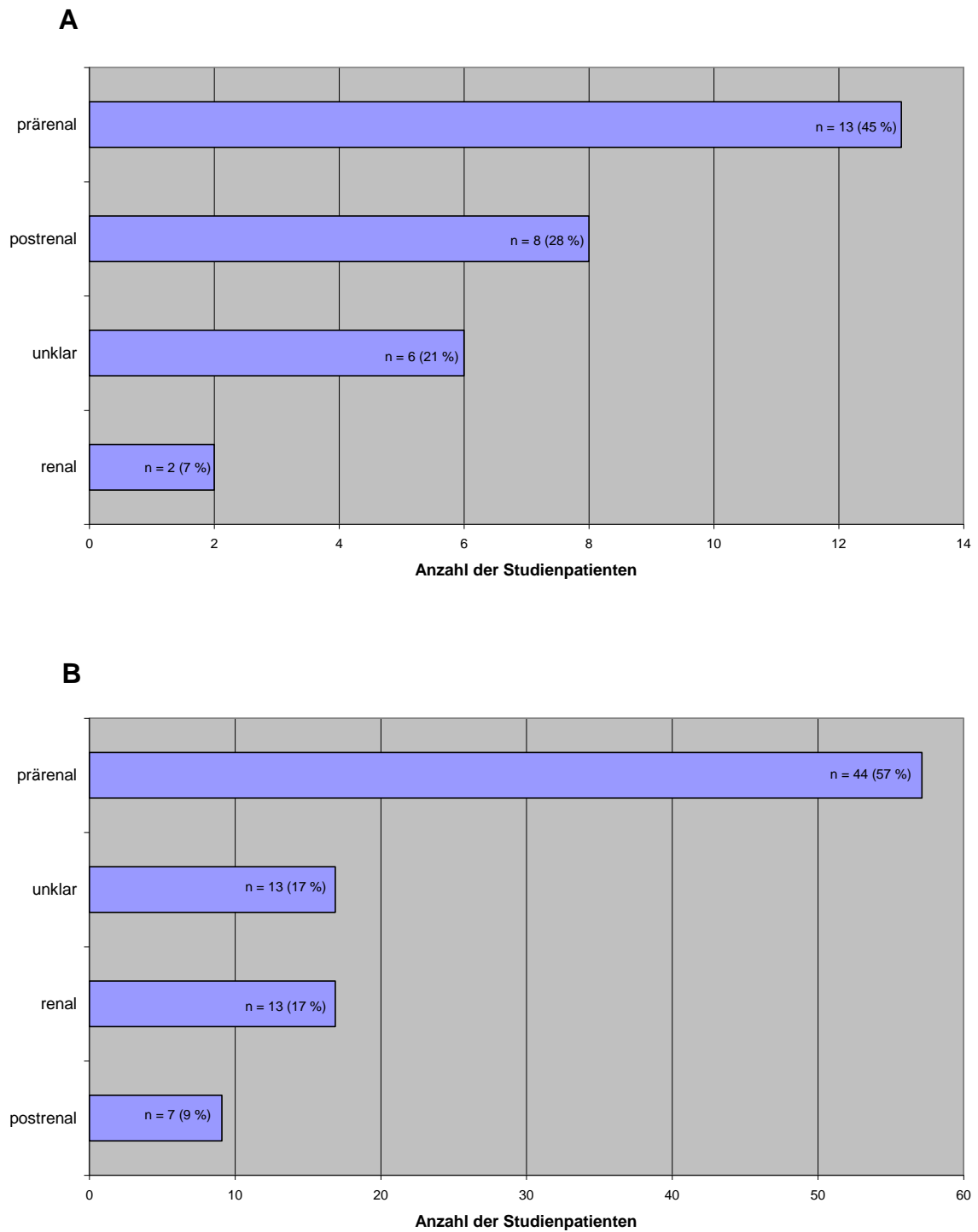


Abbildung 17 – Verteilung der **Art des akuten Nierenversagens** bei den Studienpatienten im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, $n = 41$) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraums (Computer-gestützte Patientenerfassung, $n = 107$)

3.9 Therapie der Hyperkaliämie

Hinsichtlich der Therapie der Hyperkaliämie zeigte sich, dass im ersten Halbjahr 74 % der Patienten (im 2. HJ 72 %) mittels Infusionen (NaCl-Lösung, Ringer-Lösung, Plasmaexpander) hydriert wurden, 46 % (im 2. HJ 15 %) wurden mit Insulin und Glucose behandelt, 44 % (im 2. HJ 31 %) erhielten Diuretika, 38 % (im 2. HJ 18 %) erhielten Kationenaustauscher (CPS-Pulver) und 23 % (im 2. HJ 4 %) wurden aufgrund einer Azidose mit Natriumbicarbonat therapiert (siehe Abbildung 18). Weitere 23 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 8 %) erhielten inhalativ β -Mimetika. 21 % der Studienpatienten im 1. HJ (im 2. HJ 9 %) wurden dialysiert. Keine Therapie der Hyperkaliämie erhielten 8 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und 21 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres.

Von den Studienpatienten, die eine intravenöse Flüssigkeitsgabe zum Ausgleich ihres Flüssigkeitshaushaltes erhalten haben, bekamen im ersten Halbjahr 100 % der Studienpatienten (im 2. HJ 90 %) Natriumchloridlösung (NaCl-Lösung). Zusätzlich (bei den Studienpatienten des zweiten Halbjahres zum Teil auch statt der NaCl-Lösung) erhielten 14 % (im 2. HJ 18 %) dieser Studienpatienten Ringer-Lösung. Plasmaexpander erhielt keiner der Studienpatienten des ersten Halbjahres, im zweiten Halbjahr waren es dagegen 7 % der mit einer Infusion versorgten Studienpatienten.

In Bezug auf die Therapie der potentiell lebensbedrohlichen Komplikation der Hyperkaliämie - den Herzrhythmusstörungen - zeigte sich, dass im ersten Halbjahr bei keinem der Patienten eine Reanimation erforderlich war. Im zweiten Halbjahr mussten dagegen drei Patienten (3 %) reanimiert werden, was bei jedem dieser Patienten primär erfolgreich war.

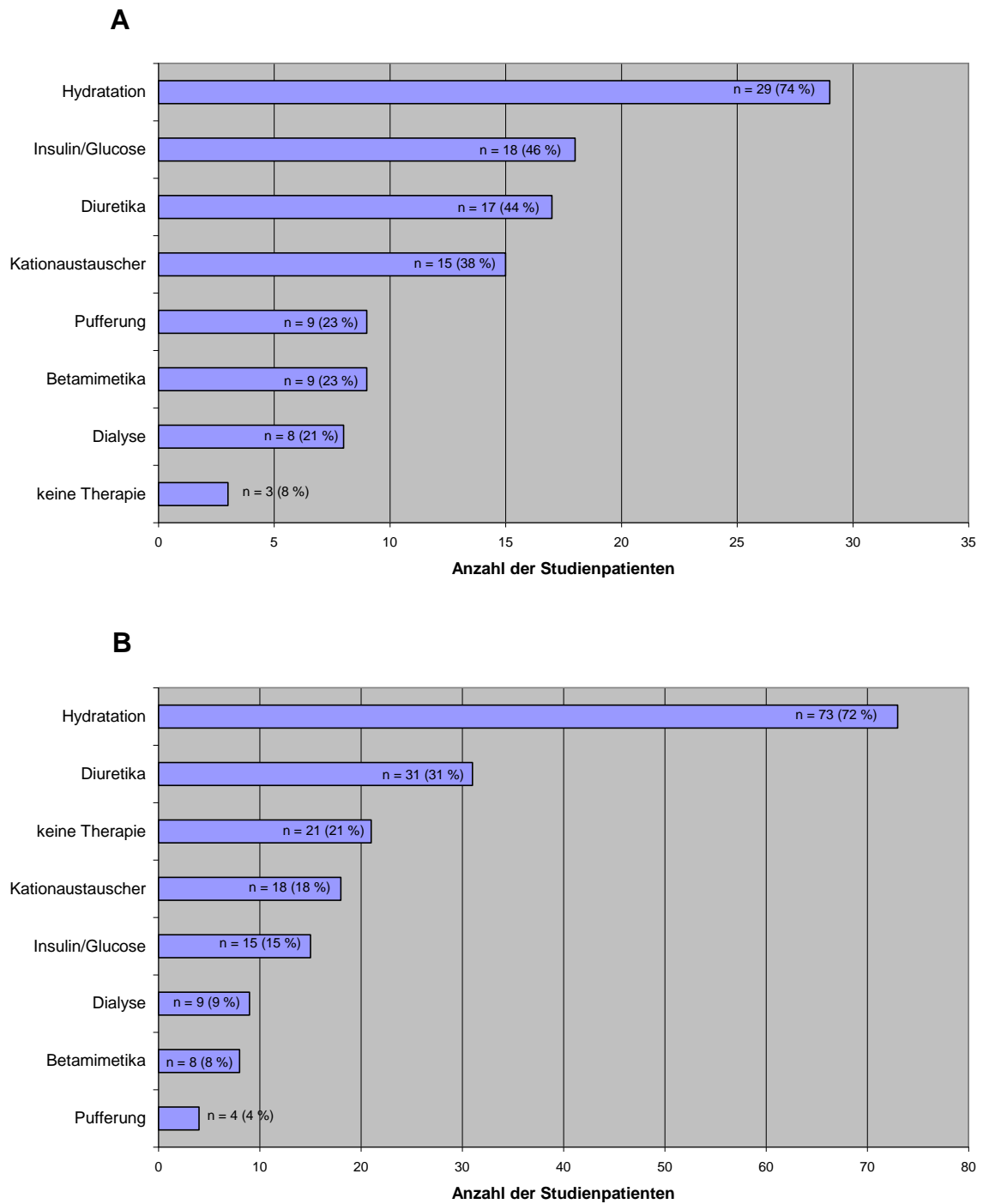


Abbildung 18 – Verteilung der bei den Studienpatienten durchgeführten **Therapie der Hyperkaliämie** im 1. Halbjahr (A) des Untersuchungszeitraums (manuelle Patientenerfassung, $n = 39$) und im 2. Halbjahr (B) des Untersuchungszeitraum (Computer-gestützte Patientenerfassung, $n = 101$)

3.10 Krankenhausaufenthaltsdauer der Studienpatienten

Die durchschnittliche stationäre Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug im ersten Halbjahr 17,0 Tage, im zweiten Halbjahr 11,2 Tage.

Im ersten Halbjahr mussten 67 % ($n = 28$) der Studienpatienten im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes auf einer Intensivstation behandelt werden. Die durchschnittliche Intensivstations-Aufenthaltsdauer der Studienpatienten lag im ersten Halbjahr bei 2,8 Tagen.

Bei einem Studienpatienten, von dem bekannt war, dass er auf einer Intensivstation behandelt wurde, konnte die durchschnittliche Aufenthaltsdauer nicht ermittelt werden. Im zweiten Halbjahr mussten dagegen nur 31 % ($n = 36$) der Studienpatienten im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes intensivmedizinisch betreut werden. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer dieser Patienten auf der Intensivstation lag allerdings bei 6,3 Tagen. Bei 7 der Patienten, von denen bekannt war, dass sie auf der Intensivstation behandelt wurden, konnte die durchschnittliche Aufenthaltsdauer nicht ermittelt werden. Insgesamt verbrachten die Studienpatienten des ersten Halbjahres ($n = 42$) 79 Tage und die Studienpatienten des zweiten Halbjahres ($n = 115$) insgesamt 188 Tage in intensivmedizinischer Betreuung.

Im ersten Halbjahr wurden 3 der Studienpatienten auf der Intermediate Care-Station (IMC) behandelt. Bei zwei dieser Patienten ist die Aufenthaltsdauer auf der IMC unbekannt. Einer der Patienten blieb 8 Tage auf dieser Station. Bei einem weiteren Patienten konnte nicht ermittelt werden, ob er auf der IMC-Station behandelt wurde. Im zweiten Halbjahr wurden neun Studienpatienten im Verlauf ihres Aufenthaltes auf der IMC therapiert, die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 3,0 Tage. Bei vier Studienpatienten konnte nicht ermittelt werden, ob sie auf der IMC-Station behandelt wurden.

3.11 Letalität

Die Letalität innerhalb der ersten 30 Tage nach Krankenhausaufnahme lag im ersten Halbjahr bei 23 % ($n = 7$ von 30 Studienpatienten, von denen Daten vorlagen, Notfallpatienten), im zweiten Halbjahr bei 24 % ($n = 20$ von 84 Studienpatienten, von denen Daten vorlagen). Unterteilt man das zweite Halbjahr in Notfallpatienten (= über Notaufnahme oder die internistischen Intensivstationen aufgenommen, $n = 86$) und über periphere Stationen aufgenommene Studienpatienten ($n = 29$), so zeigt sich, dass die Letalität der Notfallpatienten bei 31 % ($n = 19$ von 61 Studienpatienten, von denen Daten vorlagen) lag. Die Letalität

lität unter den über periphere Stationen aufgenommenen Studienpatienten lag lediglich bei 4 % (n = 1 von 26 Studienpatienten, von denen Daten vorlagen).

Betrachtet man die Verteilung der Letalität bezogen auf die einzelnen Quartile der Kaliumwerte (erstes Quartil 5,50-6,00 mmol/l, zweites Quartil 6,01-6,50 mmol/l, drittes Quartil 6,51-7,00 mmol/l, viertes Quartil $\geq 7,01$ mmol/l), so zeigt sich annähernd: je höher die Kaliumkonzentration, desto höher die Letalität (siehe Abbildung 19). Im ersten Halbjahr lag die Letalität im ersten Quartil bei 16,7 % (n = 2 von 12 Studienpatienten, von denen Daten bezüglich des Überlebens oder Versterbens innerhalb des Quartils vorlagen), im zweiten Quartil bei 14,3 % (n = 1 von 7), im dritten Quartil bei 28,6 % (n = 2 von 7) und im vierten Quartil bei 50 % (n = 2 von 4). Im zweiten Halbjahr lag die Letalität im ersten Quartil bei 21,4 % (n = 9 von 42 Studienpatienten, von denen Daten bezüglich des Überlebens oder Versterbens innerhalb des Quartils vorlagen), im zweiten Quartil bei 25,0 % (n = 6 von 24), im dritten Quartil bei 40,0 % (n = 4 von 10) und im vierten Quartil bei 12,5 % (n = 1 von 8).

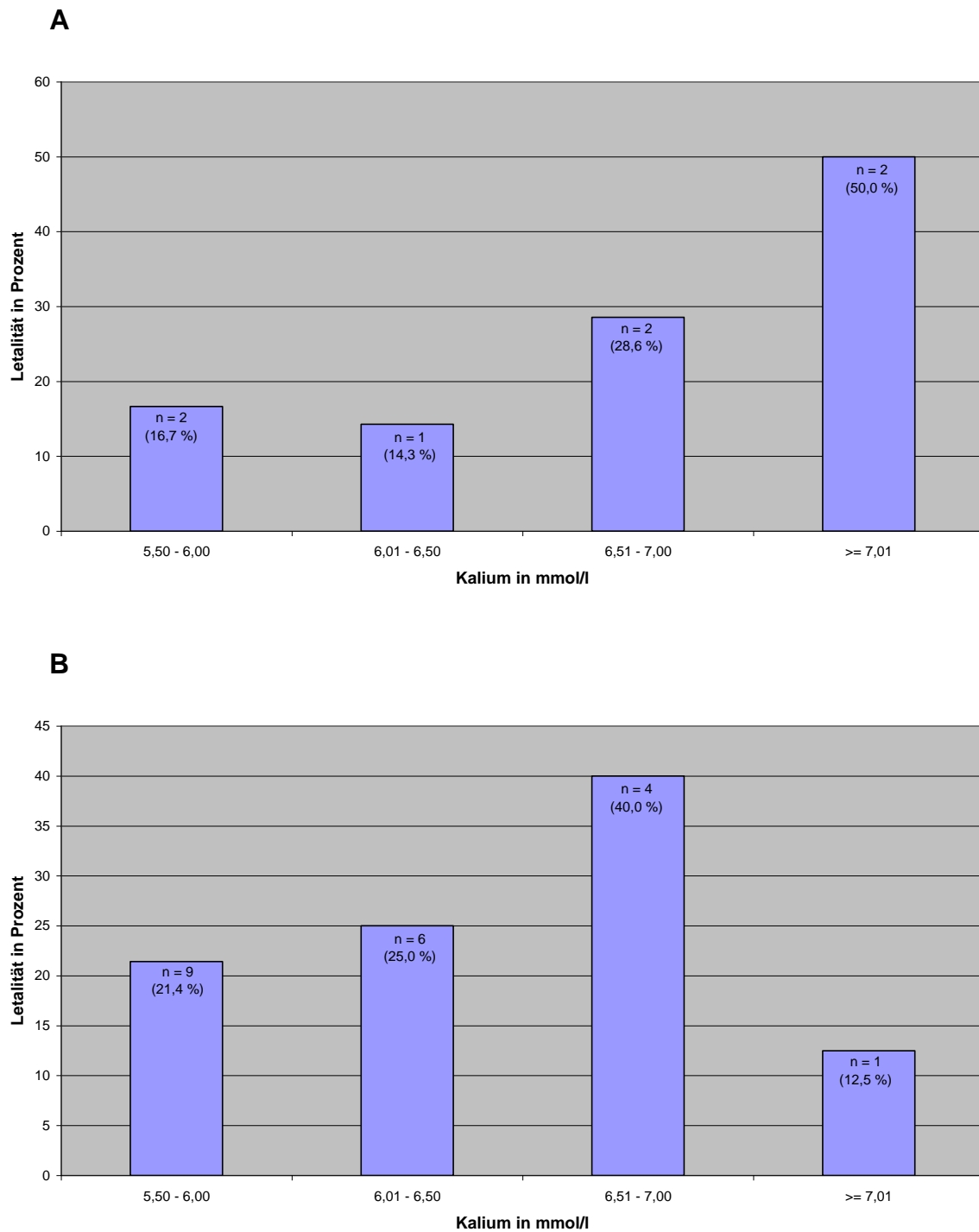


Abbildung 19 - Letalität innerhalb der einzelnen Quartile der Kaliumkonzentration im 1. Halbjahr (A) und im 2. Halbjahr (B); 1. HJ: 1.Quartil $n = 12$; 2.Quartil $n = 7$; 3.Quartil $n = 7$; 4.Quartil $n = 4$; insgesamt $n = 30$; 2. HJ: 1.Quartil $n = 42$; 2.Quartil $n = 24$; 3.Quartil $n = 10$; 4.Quartil $n = 8$; insgesamt $n = 84$

3.12 Ergebnisse der Verlaufsuntersuchungen mittels Telefoninterview

Nicht alle Studienpatienten waren im Verlauf der Studie für ein Telefoninterview zugänglich (1. HJ $n = 16$, 2. HJ $n = 27$) beziehungsweise konnten nicht alle erreichten Studienpatienten vollständige Angaben machen. Im Folgenden sind daher auch die absoluten Zahlen im Text aufgeführt.

Im ersten Halbjahr musste keiner der für das Telefoninterview zugänglichen Studienpatienten innerhalb von 30 Tagen nach der stationären Aufnahme in das UK S-H, Campus Lübeck, ambulant behandelt werden ($n = 0$ von 16 : 0%). Im zweiten Halbjahr waren es dagegen 11% ($n = 3$ von 27 für das Telefoninterview zugänglichen Studienpatienten).

25% der Studienpatienten des ersten Halbjahres ($n = 4$ von 16 ; im 2. HJ 0 von 27 : 0%) hatten einen erneuten Krankenhausaufenthalt innerhalb von 30 Tagen nach Krankenhausaufnahme. Keiner der Studienpatienten musste erneut wegen einer Hyperkaliämie behandelt werden, sofern dies während des Telefoninterviews nachzuvollziehen war.

Bei 38% der Studienpatienten des ersten Halbjahres ($n = 6$ von 16 ; im 2. HJ $n = 12$ von 25 : 48%) wurde die Ausgangsmedikation verändert. Im ersten Halbjahr konnten von 5 der 11 Studienpatienten, die Spironolacton in ihrer Vormedikation hatten, Daten ermittelt werden. Spironolacton wurde bei einem dieser 5 Studienpatienten abgesetzt und blieb bei zwei weiteren Studienpatienten in der Medikation. Zwei der Studienpatienten des ersten Halbjahres, die zuvor Spironolacton erhalten hatten, sind innerhalb von weniger als 30 Tagen nach Aufnahme verstorben. Im zweiten Halbjahr konnten die Daten von 11 der 28 Studienpatienten, die Spironolacton in ihrer Vormedikation hatten, ermittelt werden. Das Spironolacton wurde bei 3 dieser 11 Studienpatienten abgesetzt und blieb bei 5 Studienpatienten unverändert in der Medikation. Bei einem dieser Studienpatienten wurde die Dosis von 25 mg/d auf 50 mg/d erhöht. Im zweiten Halbjahr sind ebenfalls zwei der Studienpatienten, die zuvor Spironolacton erhalten hatten, verstorben.

13% der Studienpatienten des ersten Halbjahres ($n = 2$ von 15 ; im 2. HJ $n = 2$ von 25 : 8%) stellten ihre Ernährung um (kalorienarm, Diät an Erkrankungen angepasst, Veränderungen des Appetits). Eine besondere kaliumarme Diät wurde von keinem der Studienpatienten angegeben.

Insgesamt gab ca. die Hälfte der Studienpatienten ein unverändertes Körpergewicht im Verlauf an. Die anderen Studienpatienten hatten zugenommen (1. HJ n = 3 von 15: 20 % bzw. 2. HJ n = 1 von 25: 4 %) oder abgenommen (1. HJ n = 5 von 15: 33 % bzw. 2. HJ n = 6 von 25: 24 %)

Eine Veränderung des Blutdrucks ergab sich bei 14 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (n = 2 von 14; im 2. HJ n = 2 von 24: 8 %). Dabei gaben 7 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (n = 1 von 14; im 2. HJ n = 0 von 24: 0 %) an, dass der Blutdruck höher sei als zuvor, 7 % (n = 1 von 14; im 2. HJ n = 2 von 24: 8 %) hatten einen niedrigeren Blutdruck und bei 86 % (n = 12 von 14; im 2. HJ n = 21 von 24: 88 %) der Studienpatienten des ersten Halbjahres war der Blutdruck anamnestisch unverändert.

4 Diskussion

Die Hyperkaliämie ist eine sehr ernstzunehmende, potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, deren Inzidenz nach Erscheinen der RALES-Studie deutlich zugenommen hat [22]. Eine symptomatische Hyperkaliämie erfordert sofortiges Handeln, und die Therapie ist mit einem hohen personellen und logistischen Aufwand verbunden, wodurch erhebliche Kosten (z.B. Intensivstationaufenthalt) verursacht werden können. Erstaunlicherweise sind nur wenige Daten zu Inzidenz, Ursachen und Folgen der Hyperkaliämie publiziert. In der Literatur finden sich etliche Hinweise, dass eine unangemessene Medikation eine mögliche Hauptursache für Hyperkaliämien ist. Als unangemessen muss eine Medikation immer dann angesehen werden, wenn sie nicht an die Nierenfunktion, die Begleiterkrankungen und die Comedikation angepasst wurde. Aufgrund der bisher insuffizienten Datenlage erfolgte im Rahmen dieser Studie eine systematische deskriptive Datenerhebung. Da es sich bei dieser Studie um eine reine Beobachtungsstudie handelt, können Zusammenhänge lediglich beschrieben, nicht aber belegt werden.

Im ersten Halbjahr der Datenerhebung (01.04.2007 -19.09.2007) erfolgte die Rekrutierung der Studienpatienten über eine Liste, die durch die behandelnden Ärzte der internistischen Notaufnahme und der internistischen Intensivstationen handschriftlich geführt wurden. Da in einer kritischen Neubewertung der manuellen Methode auffiel, dass entgegen der bisherigen Erfahrungswerte relativ wenig Patienten mit Hyperkaliämie (im ersten Halbjahr n =

53) in die Liste eingetragen wurden, wurde die Methode im zweiten Halbjahr auf eine computerbasierte Methode über die Laborsoftware des Zentrallabors umgestellt. Im zweiten Halbjahr (20.09.2007 – 31.03.2008) konnten somit alle Patienten des UK S-H, deren Aufnahmelabor eine Hyperkaliämie zeigte, erfasst werden ($n = 201$). Es muss also davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz im ersten Halbjahr falsch niedrig erfasst wurde. Im ersten Halbjahr wurden ausschließlich Patienten mit Hyperkaliämie in einer Notfallsituation eingeschlossen. Im zweiten Halbjahr der Studie wurden alle stationär in das UK S-H, Campus Lübeck, aufgenommenen Patienten betrachtet. Aus diesen Gründen erfolgte die Auswertung der beiden Halbjahre getrennt.

Bei der Dokumentation der für die Studie relevanten Daten war die Basis eine möglichst vollständige Aktenführung der behandelnden Ärzte. Eine gelegentlich unvollständige Bearbeitung der Aufnahmebögen durch die klinisch behandelnden Ärzte führte dazu, dass für die Auswertung nicht immer auf die Gesamtzahl der Studienpatienten zurückgegriffen werden konnte. Zusätzlich wurden bestimmte Untersuchungen - wie beispielsweise Blutgasanalysen oder das Schreiben eines Elektrokardiogramms - nicht bei allen Patienten durchgeführt. Auch aufgrund dieser Tatsache standen nicht immer alle Daten von den Patienten dieser Studie zur Verfügung. Dieses Problem bestand vor allem bei den Studienpatienten des zweiten Halbjahres, da in diesem Zeitraum nicht nur die Patienten, die über die Notaufnahme oder direkt über die internistischen Intensivstationen aufgenommen wurden, erfasst wurden (wie im ersten Halbjahr), sondern auch alle anderen Patienten ($n = 30$ von 115), die bei Aufnahme eine Hyperkaliämie aufwiesen. So konnten zum Beispiel auch Patienten aus der Urologie, der Chirurgie und vielen anderen Fachbereichen des UK S-H, Campus Lübeck, erfasst werden - welche aber häufig bei Aufnahme nur wenig internistische Diagnostik erfuhren.

Auch die Telefonbefragung konnte nicht lückenlos durchgeführt werden. Viele Patienten waren telefonisch nur schwer oder gar nicht erreichbar, unter anderem, weil sie sich zum Beispiel in eine Anschlussheilbehandlung begeben hatten oder keinen Telefonanschluss besaßen. Zudem war es einigen Patienten nicht möglich, vollständige Angaben (zum Beispiel zu ihrer Medikation) während des Telefoninterviews zu machen. Dies war zum Teil auch der Fall, wenn nur Angehörige der Patienten erreicht werden konnten. Grundsätzlich wurde jeder Patient bis zu drei Mal an verschiedenen Tagen und auch zu unterschiedlichen Tageszeiten angerufen. Da die Teilnahme an der Telefonbefragung selbstverständlich auf

freiwilliger Basis erfolgte, lehnten einige Patienten das Telefoninterview aus persönlichen Gründen ab.

4.1 Inzidenz der Hyperkaliämie

Der Anteil der erwachsenen Hyperkaliämiepatienten ohne zuvor bereits dialysepflichtige Niereninsuffizienz an allen über die Notaufnahme oder die internistischen Intensivstationen stationär aufgenommenen Patienten des UK S-H betrug 0,68 % im ersten Halbjahr und 1,24 % im zweiten Halbjahr. In Bezug auf alle während des zweiten Halbjahres der Studie im UK S-H, Campus Lübeck aufgenommenen erwachsenen Patienten ohne dialysepflichtige Niereninsuffizienz betrug der Anteil der Hyperkaliämiepatienten 0,52 % (entspricht 5,2 pro 1000 Patienten; Daten hierzu nur im 2. HJ erfasst). Leider war es nicht möglich, die Anzahl der Patienten zu ermitteln, die bei Aufnahme tatsächlich eine Blutentnahme mit Bestimmung der Elektrolyte erhielten. Da erfahrungsgemäß aber nahezu jeder neu stationär aufgenommene Patient eine Blutentnahme erhält, ist davon auszugehen, dass die Anzahl der stationär aufgenommenen und der Patienten, die bei Aufnahme eine Blutentnahme erhielten, näherungsweise gleich. Problematisch ist auch die Tatsache zu sehen, dass es nicht möglich war, den Anteil der bereits bei Aufnahme dialysepflichtigen Patienten an allen in das UK S-H, Campus Lübeck, aufgenommenen Patienten zu ermitteln. Somit beziehen sich die Berechnungen der Inzidenz auf die Gesamtzahl der in das UK S-H, Campus Lübeck, aufgenommenen mindestens 18jährigen Patienten. Sieht man von saisonalen Schwankungen ab, ist davon auszugehen, dass die Dokumentation der Hospitalisierung im ersten Halbjahr tatsächlich falsch niedrig erfasst wurde. Im Rahmen einer in Düsseldorf erarbeiteten Dissertation, die unter anderem den Anteil an Hyperkaliämien bei im Juli 2003 und im Januar 2004 über die Notaufnahme aufgenommenen Patienten untersuchte, stellte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Aufnahmemonat und saisonalen Unterschieden dar [54]. Dies stützt die Annahme, dass die Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung bei Hyperkaliämie im ersten Halbjahr nicht aufgrund saisonaler Schwankungen deutlich niedriger ist als die des zweiten Halbjahres. Wird die Anzahl der Hospitalisierungen, die im Rahmen der vorliegenden Studie erhoben wurden, mit denen der „Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study“ aus Ontario (Kanada) verglichen, so zeigt sich, dass die Zahl der Hospitalisierungen aktuell deutlich geringer (ca. um die Hälfte niedriger) als in der kanadischen Studie ist. Die kanadische

Studie hatte unter anderem die Hospitalisierungsrate aufgrund einer Hyperkaliämie vor und nach Erscheinen der RALES-Studie bestimmt. Sie lag bei 2,4 pro 1000 im Jahre 1994 und stieg auf 11,0 pro 1000 im Jahre 2001 [22]. Da keine vergleichbaren Daten aus Deutschland für diesen Zeitraum vorliegen, kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob sich die Hospitalisierungsrate aufgrund einer Hyperkaliämie in Deutschland über die Jahre tatsächlich verändert hat. Nimmt man aber an, dass die Hospitalisierungsrate in Deutschland aufgrund einer Hyperkaliämie nach Erscheinen der RALES-Studie ebenso angestiegen war wie beispielsweise in Kanada, könnten die im Rahmen der vorliegenden Studie gefundenen Daten ein Zeichen dafür sein, dass das Problem bereits erkannt und den Ursachen entgegengesteuert wurde.

Durch das Medizinische Versorgungszentrum (MVZ) Dr. Kramer & Kollegen in Geestacht wurden von Januar 2009 bis November 2010 unselektierte Routineblutproben (n = 6418) im Rahmen einer Normbereichsprüfung für Kalium im Serum untersucht. Dabei lag die Inzidenz der Hyperkaliämie mit Kaliumwerten von $\geq 5,5$ mmol/l bei 3,46 % bei Männern und bei 1,88 % bei Frauen, im Durchschnitt also bei 2,67 %. Auch im ambulanten Bereich sollte also die Diagnose einer Hyperkaliämie aufgrund der zu erwartenden Häufigkeit Beachtung finden.

4.2 Ursachen der Hyperkaliämie

Der größte Teil der stationären Patienten mit Hyperkaliämie in der vorliegenden Studie - in beiden Halbjahren jeweils 79 % - war älter als 60 Jahre. Begründet werden kann dies damit, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion die häufigste Ursache einer Hyperkaliämie darstellt und diese wiederum meist ein Problem älterer Patienten ist. Zusätzlich sind Erkrankungen wie beispielsweise die Herzinsuffizienz, die die Einnahme von Medikamenten mit einer Hyperkaliämie im Nebenwirkungsprofil (ACE-Hemmer, Aldosteronantagonisten) notwendig machen, ebenfalls eher Probleme des höheren Lebensalters. Dass ein höheres Lebensalter zu einem erhöhten Risiko für eine Hyperkaliämie führt, ist bereits in anderen Studien festgestellt worden [30-32]

Interessant ist die Verteilung der Geschlechter: im ersten Halbjahr waren 69 % (n = 29) der Studienpatienten männlich und 31 % (n = 13) weiblich. Im zweiten Halbjahr waren 64 % (n = 74) männlich und 36 % (n = 41) weiblich. Somit sind insgesamt circa zwei Drittel der

Studienpatienten männlich gewesen - relativ konstant in beiden Halbjahren. Worin die Ursachen für diese Verteilung liegen, kann mit dieser Studie nicht abschließend geklärt werden, da es sich lediglich um eine Beobachtungsstudie handelt. Eine mögliche Ursache könnte jedoch darin liegen, dass Männer eine höhere Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz aufweisen als Frauen (56 % vs. 44 % in den USA im Jahre 2005; [63, 64]). Ursächlich dafür wiederum könnte sein, dass bestimmte Nierenerkrankungen wie die chronische Niereninsuffizienz unklarer Genese, die membranöse Nephropathie, die Immunglobulin-A-Nephropathie und die polyzystische Nephropathie bei Männern schneller fortschreiten als bei Frauen [65, 66].

Die Ursachen der Hyperkaliämie sind vielfältig und liegen häufig in einer Kombination aus bestimmten Vorerkrankungen wie zum Beispiel der Niereninsuffizienz, der aktuellen Medikation des Patienten, der Lebensweise (Ernährung, Flüssigkeitshaushalt) und akuten Erkrankungen. Betrachtet man die Vormedikation der Studienpatienten, so zeigt sich, dass ein großer Teil der Studienpatienten Medikamente einnahm, die bei der Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt werden und die das Entstehen einer Hyperkaliämie begünstigen können. Dazu gehören vor allem kaliumsparende Diuretika und ACE-Hemmer. 28 % der Studienpatienten (im 2. HJ 29 %) erhielten Spironolacton, 3 % (im 2. HJ 2 %) erhielten Eplerenon. Somit hatte in etwa ein Drittel der Patienten Aldosteronantagonisten in ihrer Vormedikation, von denen bereits bekannt ist, dass sie eine Hyperkaliämie verursachen können [67, 68]. Erstaunlich ist vor allem die Tatsache, dass bei 50 % der Patienten des ersten Halbjahres und bei 37 % der Patienten des zweiten Halbjahres, die Spironolacton erhielten, eine bekannte chronische Niereninsuffizienz vorlag - obwohl diese eine relative Kontraindikation für die Verordnung von Aldosteronantagonisten darstellt. Laut der Roten Liste besteht für das Spironolactonpräparat Aldactone[®] (Dragees mit 25 oder 50 mg oder Kapseln mit 100 mg) bei einer Kreatinin-Clearance von 30 - 60 ml/min und Serumkaliumspiegeln von 5 - 6 mmol/l zwar lediglich die Empfehlung, das Serumkalium häufig zu kontrollieren [68], bei anderen Spironolactonpräparaten (z.B. Spironolacton STADA[®] 50 mg oder 100 mg) besteht allerdings eine Anwendungsbeschränkung bereits bei Nierenfunktionseinschränkungen leichten Grades [68].

Die durchschnittliche Dosierung unter den Studienpatienten, die Spironolacton im Rahmen ihrer Vormedikation erhielten, lag bei 64 mg/d im ersten Halbjahr und bei 48 mg/d im zweiten Halbjahr. Die mittlere verwendete Dosis während der RALES-Studie lag nur bei

26 mg/d. 45 % der Patienten des ersten Halbjahres der vorliegenden Studie (im 2. HJ 50 %), die mit Spironolacton therapiert wurden, nahmen mindestens 50 mg Spironolacton pro Tag ein. Die durchschnittliche Dosis des Spironolactons der Patienten in der vorliegenden Studie ist damit im Vergleich zur durchschnittlichen Dosis während der RALES-Studie relativ hoch. Dies liegt unter anderem daran, dass das Spironolacton vermutlich auch aufgrund anderer Indikationen als der Herzinsuffizienz (die während der RALES-Studie untersucht wurde), wie zum Beispiel Aszites oder Ödemen bei Leberzirrhose, verordnet wurde. Im ersten Halbjahr hatten 68 % der Studienpatienten, die regelmäßig Spironolacton einnahmen, bei Aufnahme eine Herzinsuffizienz als Vorerkrankung angegeben, im zweiten Halbjahr waren es nur 43 % der mit Spironolacton behandelten Studienpatienten. Die durchschnittliche Dosierung des Spironolactons unter den Patienten der vorliegenden Studie, die eine Herzinsuffizienz als Vorerkrankung angegeben hatte, lag im ersten Halbjahr bei 71 mg/d und im zweiten Halbjahr bei 38 mg/d. Das Hyperkaliämierisiko unter Einnahme von Spironolacton ist dosisabhängig [44]. Diese Tatsache könnte die hohe durchschnittliche Dosierung der in diese Studie eingeschlossenen Patienten begründen, da eben nur Patienten mit einer Hyperkaliämie untersucht wurden. Allerdings ist im klinischen Alltag die durchschnittliche tägliche Spironolacton-Dosis bei Herzinsuffizienz-Patienten oft deutlich höher ist als sie unter den Studienbedingungen der RALES-Studie war. So fanden auch Schepkens et al. eine durchschnittliche Spironolacton-Dosis von 57 ± 32 mg/d unter Patienten mit Herzinsuffizienz, die zusätzlich ACE-Hemmer einnahmen [37].

Die vorliegende Arbeit demonstriert auch, dass 46 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 44 %) ACE-Hemmer als Vormedikation erhielten. Auch von ACE-Hemmern ist bekannt, dass sie zu einer Hyperkaliämie führen können [48]. Dieses Risiko besteht vor allem dann, wenn Kombinationen von Medikamenten wie ACE-Hemmern und/oder AT₁-Antagonisten und Aldosteronantagonisten eingenommen werden [36-43, 67]. Der Anteil der Patienten, die eine Kombination aus ACE-Hemmern und Spironolacton erhielten, lag bei 13 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und bei 16 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres. Eine Kombination aus ACE-Hemmern und Aldosteronantagonisten (Spironolacton oder Eplerenon) erhielten insgesamt 15 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 17 %). Eine Kombination aus AT₁-Antagonisten und Aldosteronantagonisten nahmen dagegen 10 % der Studienpatienten des

ersten Halbjahres und lediglich 2 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres regelmäßig ein. Auch die Kombination aus AT₁-Antagonisten und ACE-Hemmern führt zu einem erhöhten Hyperkaliämie-Risiko, wie bereits in der ONTARGET-Studie gezeigt werden konnte [47]. In der vorliegenden Studie hatten 5 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und 1 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres eine solche Kombination in ihrer Vormedikation.

Nur in wenigen Fällen spielte eine Substitution von Kalium eine Rolle bei der Entwicklung der Hyperkaliämie. Im ersten Halbjahr erhielt keiner der Patienten eine Kaliumsubstitution, im zweiten Halbjahr waren es dagegen 5 % der Patienten. Frühere Studien zeigten eine durch Kaliumsubstitution verursachte oder aggravierte Hyperkaliämie, allerdings bei hospitalisierten Patienten, in 11 – 58 % der Fälle [35, 69-72].

Bezüglich der Vorerkrankungen zeigte sich, dass der größte Teil der Studienpatienten Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (v.a. arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz) aufwies. 71 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 62 %) gaben bei der Aufnahme einen arteriellen Hypertonus als Vorerkrankung an, 38 % (im 2. HJ 39 %) hatten eine koronare Herzkrankheit und 36 % (im 2. HJ 25 %) hatten eine Herzinsuffizienz. Diese Erkrankungen sind sehr häufig in der Allgemeinbevölkerung - vor allem im höheren Lebensalter. Allein die Herzinsuffizienz hat eine Inzidenz von fast 10 % bei den über 65-jährigen Patienten [20]. Unter anderem durch das hohe Durchschnittsalter der Patienten dieser Studie (67,2 Jahre im 1. HJ, 70,9 Jahre im 2. HJ) kann der hohe Anteil an Studienpatienten, die unter Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems leiden, erklärt werden.

An einem Diabetes mellitus (Typ I oder II) litten 45 % (im 2. HJ 36 %) der Patienten. Verschiedene Gründe für diesen hohen Anteil an Diabetikern unter den Studienpatienten können angeführt werden. So ist zum einen bereits der Diabetes mellitus an sich ein Risikofaktor für die Hyperkaliämie [73]. Zum anderen stellt der Diabetes mellitus die häufigste Ursache des chronischen Nierenversagens dar [74] und dieses kann wiederum eine Hyperkaliämie bedingen. Typische Begleiterkrankungen des Diabetes mellitus, wie beispielsweise die arterielle Hypertonie, erfordern die Einnahme von Medikamenten wie ACE-Hemmern und/oder AT₁-Antagonisten. Auch dieser Faktor erhöht das Risiko einer Hyperkaliämie. Eine weitere Ursache für Hyperkaliämien bei Diabetikern kann der ent-

gleiste Diabetes mellitus sein. Durch die Polyurie wird eine Dehydratation bedingt, die wiederum in einem prärenalen Nierenversagen mit dem Risiko einer Hyperkaliämie resultieren kann.

Eine bekannte chronische Niereninsuffizienz lag nur bei 29 % der Studienpatienten im ersten Halbjahr und bei 36 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres vor. Betrachtet man dagegen die Einteilung in die einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz nach der National Kidney Foundation (NKF), so zeigt sich, dass zum Zeitpunkt der Aufnahme 30 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 36 %) unter einer mittelgradigen Niereninsuffizienz, 24 % (im 2. HJ 18 %) unter einer hochgradigen Niereninsuffizienz und 36 % (im 2. HJ 20 %) unter einem terminalen Nierenversagen litten. Dies bedeutet, dass im ersten Halbjahr 90 % und im zweiten Halbjahr 74 % der Studienpatienten unter einer Niereninsuffizienz im Stadium 3 - 5 nach der NKF litten. Es muss dabei berücksichtigt werden, dass die anhand der MDRD-Formel („Modification of Diet in Renal Disease“-Study, siehe Kapitel 2) berechnete glomeruläre Filtrationsrate auch im Rahmen eines akuten Nierenversagens eingeschränkt sein kann. Einschränkend hinzugefügt werden muss allerdings, dass Formeln zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate bisher nicht ausreichend im akuten Nierenversagen validiert wurden. Ein potentiell reversibles akutes Nierenversagen wiesen 71 % der Studienpatienten des ersten und 72 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres auf. Eine zuverlässige Einteilung der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate wäre folglich nur durch eine erneute Bestimmung des Kreatinins und die genauere Bestimmung der endogenen Kreatininclearance aus dem 24-Stunden-Sammelurin im Intervall möglich. Da hierbei allerdings die Gefahr eines Sammelfehlers und ein hoher technischer und personeller Aufwand besteht, wurde auf diese Methode im Rahmen der vorliegenden Arbeit verzichtet. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass die Zahl der Studienpatienten, deren Nieren in ihrer Funktion chronisch eingeschränkt sind, deutlich höher ist als die Zahl der Studienpatienten, die tatsächlich eine chronische Niereninsuffizienz bei Aufnahme angaben. Warum nur ca. ein Drittel der Patienten anamnestisch eine chronische Niereninsuffizienz angab, kann nicht abschließend geklärt werden. Sehr wahrscheinlich ist, dass viele der Patienten nicht ausreichend über den Funktionszustand ihrer Nieren informiert sind. Ob die Nierenfunktion in der ärztlichen Praxis zu selten überprüft wird, diese Information zwischen zuvor behandelndem Arzt und dem Patienten nicht adäquat kommuniziert wurde, die Patienten nicht regelmäßig in hausärztlicher Betreuung wa-

ren oder aber ob das Bewusstsein, dass bereits leichte Kreatinin-Anstiege einer deutlich eingeschränkten Nierenfunktion entsprechen (mehr als 50 % des funktionstüchtigen Nierengewebes müssen ausfallen, damit es zu einem Anstieg der Retentionswerte im Serum kommt [75]), fehlt, müsste in einer weiteren Studie geklärt werden.

Das akute Nierenversagen (ANV) war die mit 71 % im ersten Halbjahr und mit 72 % im zweiten Halbjahr am häufigsten gestellte Diagnose bei Aufnahme der Studienpatienten. Dabei war das Nierenversagen zum größten Teil prärenal bedingt: bei 45 % der Studienpatienten mit ANV im ersten Halbjahr und bei 57 % der Studienpatienten mit ANV im zweiten Halbjahr lag eine prärenale Ursache vor. In 28 % der Fälle mit ANV im ersten Halbjahr (im 2. HJ 9 %) lag eine postrenale Abflussbehinderung vor und in 7 % der Fälle mit ANV im ersten Halbjahr (im 2. HJ 17 %) ein struktureller renaler Nierenschaden. In 21 % (im 2. HJ 17 %) blieb die Ursache des akuten Nierenversagens unklar. Damit ist das prärenale Nierenversagen deutlich häufiger diagnostiziert worden als bei einer Studie in Madrid aus dem Jahre 1996, bei der 748 Patienten mit akutem Nierenversagen untersucht wurden. Im Rahmen der spanischen Studie war das akute Nierenversagen in 21 % der Fälle prärenal bedingt, in 45 % durch eine akute Tubulusnekrose ausgelöst, in 13 % Ausdruck einer dekompensierten chronischen Niereninsuffizienz und in 10 % der Fälle durch eine Obstruktion der ableitenden Harnwege verursacht [76].

Die bei Aufnahme der Studienpatienten anamnestisch erhobenen Beschwerden und klinisch beobachteten Symptome waren vielfältig und ließen zum Teil Rückschlüsse auf die mögliche Ursache der Hyperkaliämie zu. Im ersten Halbjahr zeigten 40 %, im zweiten Halbjahr sogar 68 % der Studienpatienten Symptome einer Exsikkose (trockene Schleimhäute, stehende Hautfalten). Wird dem Körper nicht ausreichend Flüssigkeit zugeführt, kann nicht genug Kalium über die Nieren ausgeschieden werden. Diese Gefahr besteht vor allem bei vorgeschädigten Nieren. Eine Exsikkose kann folglich die Entstehung einer Hyperkaliämie begünstigen.

4.3 Folgen der Hyperkaliämie

Auch wenn es kein pathognomonisches Symptom gibt, das auf die Gefahr einer Hyperkaliämie hinweist, so gibt es doch klinische Zeichen, die mit einer Hyperkaliämie in Verbindung stehen können. Dazu gehören unter anderem Parästhesien. 13 % der Studien-

patienten im ersten Halbjahr und 8 % der Studienpatienten im zweiten Halbjahr gaben solche Missempfindungen bei der Aufnahme an. Der Anteil an Patienten, die tatsächlich Parästhesien hatten, könnte jedoch deutlich höher liegen. Erfahrungsgemäß geben Patienten Symptome wie dezente Kribbelparästhesien häufig nur an, wenn sie explizit danach gefragt werden. Dies könnte im Rahmen der Notaufnahme bei vordringlichen internistischen Problemen sowie bei nicht-neurologischen Stationen in vielen Fällen nicht stattgefunden haben. Ein weiteres Symptom, das bei schwerer Hyperkaliämie auftreten kann, ist die Muskelschwäche. Diese gaben lediglich 3 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 1 %) an. Auch hier könnte das Problem der vermeintlich fehlenden akuten Relevanz für die Ärzte aufgetreten sein, denn während einer nicht-neurologischen Untersuchung wird meist keine Kraftprüfung durchgeführt und dieses Symptom wurde nur dann erfasst, wenn die Patienten es bei der Aufnahme angaben. Nicht nur Muskelschwäche, sondern auch Lähmungen können als Symptom einer schweren Hyperkaliämie auftreten [77-79]. Lähmungen lagen bei den Studienpatienten allerdings nur sehr selten vor und waren sämtlich auf einen akuten Schlaganfall zurückzuführen.

Auch Störungen des Bewusstseins in Form von Verwirrtheit können durch eine Hyperkaliämie hervorgerufen werden. Bei 19 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und bei 15 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres trat eine Verwirrtheit auf. Die Ursachen für Verwirrtheit können jedoch vielfältig sein (Hyponatriämie, Demenz, Intoxikationen u.v.a.), daher muss offen bleiben, ob die Verwirrtheit tatsächlich mit der Hyperkaliämie in Zusammenhang stand. Eine symptomatische Hyperkaliämie kann auch mit Störungen des Gastrointestinaltraktes wie beispielsweise Obstipation einhergehen. Eine Obstipation gaben 10 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 9 %) an. Führend sind bei einer Hyperkaliämie vor allem die Veränderungen am Herzen. Ein EKG wurde bei 83 % der Studienpatienten des ersten und bei 74 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres angefertigt. Bei 17 % der EKGs der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 20 %) zeigte sich eine Erhöhung der T-Welle. Danilo Fliser schreibt in seinem Artikel „Symptomatische Hyperkaliämie: Was notfallmäßig zu tun ist“ [16] im Deutschen Ärzteblatt, dass hohe spitze T-Wellen bei Hyperkaliämie nur in etwa 20 % der Fälle zu finden sind. Die Daten dieser Studie entsprechen somit vorangegangenen Untersuchungen in diesem Punkt. Eine Verbreiterung des QRS-Komplexes zeigte sich in 17 % der EKGs der Studienpatienten aus dem ersten Halbjahr (im 2. HJ 24 %). Bei 11 % der EKGs

der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 13 %) trat eine Bradykardie auf und 6 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 12 %) wiesen einen AV-Block auf. Eine tachykarde Herzrhythmusstörung (Kammerflattern, Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardie) lag bei 3 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 2 %) vor. Bei 3 % der EKGs der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ bei 2 %) wurden Extrasystolen erfasst. Hohe T-Wellen, Bradykardien, tachykarde Herzrhythmusstörungen QRS-Komplex-Verbreiterungen und AV-Blockierungen können Ausdruck einer Hyperkaliämie sein. Ob diese Veränderungen akut waren und auf die Hyperkaliämie zurückzuführen sind, kann mit dieser Studie nicht abschließend geklärt werden. Um festzustellen, ob die EKG-Veränderungen schon vorher vorgelegen haben, hätte ein zuvor angefertigtes EKG zum Vergleich vorliegen müssen, was leider nicht der Fall war. Um die Effekte der Therapie auf das EKG-Bild festzustellen, hätte ein EKG im Anschluss an die Behandlung angefertigt und beurteilt werden müssen. Da die Daten der Patienten nur vom Aufnahmetag erfasst wurden, erfolgte eine solche Auswertung nicht.

Die Hyperkaliämie ist häufig mit einem hohen therapeutischen Aufwand verbunden. Es müssen unter anderem in regelmäßigen Abständen die Laborwerte kontrolliert werden, ferner sollte eine Überwachung mit Hilfe eines EKG-Monitors erfolgen und eine medikamentöse Therapie bzw. unter Umständen sogar eine Nierenersatztherapie durchgeführt werden. Bezüglich der Therapie der Hyperkaliämie in beiden Halbjahren der Studie bestehen Unterschiede. So wurden beispielsweise 46 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und nur 15 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres mit einem Insulin-Glucose-Schema behandelt. Der Großteil der Studienpatienten erhielt eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution: im ersten Halbjahr 74 %, im zweiten Halbjahr 72 %. Von den Studienpatienten, die eine Flüssigkeitssubstitution erhalten hatten, bekam im ersten Halbjahr jeder 0,9%ige Natriumchloridlösung und 14 % dieser Patienten erhielten zusätzlich Ringer-Lösung. Im zweiten Halbjahr erhielten 90 % der Studienpatienten, die intravenös mit Flüssigkeit versorgt worden waren, 0,9%ige Natriumchloridlösung. Zusätzlich oder statt der Natriumchloridlösung erhielten 18 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres Ringer-Lösung und 7 % erhielten Plasmaexpander. Im ersten Halbjahr hatte keiner der Studienpatienten Plasmaexpander erhalten. Bei zwei der Studienpatienten des zweiten Halbjahres war nicht nur keine Therapie der Hyperkaliämie erfolgt, sondern sie hatten zum Flüssigkeitsausgleich lediglich Ringer-Lösung erhalten. Mit 5,93 mmol/l beziehungsweise

5,66 mmol/l lagen die Kaliumwerte dieser Studienpatienten zwar noch nicht in einem lebensbedrohlichen Bereich, dennoch wurde die Elektrolytstörung durch die ungünstige Auswahl der kaliumhaltigen Infusionslösung potentiell verschlimmert. Ein Liter Ringer-Lösung enthält 0,3 g Kaliumchlorid, was 4,0 mmol Kalium pro Liter entspricht [80]. So wird dem Körper also bei bereits bestehender Hyperkaliämie zusätzlich Kalium zugeführt. Meist hatten die behandelnden Ärzte allerdings bei Anordnung der Ringer-Lösung noch keine Kenntnis von der Hyperkaliämie, da die Laborwertbestimmung einige Zeit in Anspruch nimmt. Da die Hyperkaliämie im Vergleich zur Hypokaliämie eine relativ seltene Elektrolytstörung ist [3], scheint die Wahrscheinlichkeit, akzidentell eine bestehende Hyperkaliämie durch zusätzliche Kaliumgabe zu aggravieren, gering. Deshalb wird die Ringer-Lösung trotz dieses Risikos häufig zur Flüssigkeitssubstitution eingesetzt. Da bei bestimmten Patientengruppen (vor allem niereninsuffiziente Patienten) allerdings ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Hyperkaliämie besteht, sollte die Ringer-Lösung nach Möglichkeit erst nach einer Bestimmung der Elektrolyte angeordnet werden.

44 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und 31 % des zweiten Halbjahres wurden nach ihrer stationären Aufnahme mit Diuretika behandelt. 23 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (im 2. HJ 8 %) erhielten inhalative β -Mimetika und weitere 23 % (im 2. HJ 4 %) wurden aufgrund einer Azidose mit Natriumbicarbonat behandelt. Kationenaustauscher wurden bei 38 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und bei 18 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres eingesetzt. Eine Dialyse wurde im ersten Halbjahr bei 21 % der Studienpatienten und im zweiten Halbjahr lediglich bei 9 % der Studienpatienten durchgeführt. Bei drei der Studienpatienten des zweiten Halbjahres wurde eine Reanimation notwendig, die bei jedem dieser Patienten primär erfolgreich durchgeführt werden konnte. Die Plasmakaliumwerte der reanimationspflichtigen Patienten lagen bei 8,65 mmol/l, 5,93 mmol/l bzw. 5,88 mmol/l. Keine Therapie der Hyperkaliämie erhielten 8 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und mit 21 % sogar ein Fünftel der Studienpatienten des zweiten Halbjahres. Diese Unterschiede in der Behandlung im Vergleich der beiden Halbjahre liegen vermutlich unter anderem in der Fachrichtung begründet, in der die Studienpatienten aufgenommen wurden. Auch die Schwere der akuten Erkrankung spielt hierfür eine Rolle. Während im ersten Halbjahr nur Notfallpatienten, die über die Notaufnahme und die internistische Intensivstation aufgenommen wurden, erfasst werden konnten, so konnten im zweiten Halbjahr Patienten aus allen Bereichen des UK S-H, Cam-

pus Lübeck, in die Studie aufgenommen werden. Studienpatienten, die zum Beispiel in operativen Fächern aufgenommen wurden, erfuhren deutlich weniger internistische Therapie als die Patienten, die über die interdisziplinäre Notaufnahme oder die internistische Intensivstationen aufgenommen wurden. Betrachtet man beispielsweise die Kaliumwerte, die Kreatininwerte und die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer, so zeigt sich, dass die Studienpatienten des ersten Halbjahres im Durchschnitt schwerere gesundheitliche Probleme hatten als die Studienpatienten des zweiten Halbjahres.

Nicht nur die Akuttherapie ist bei der Behandlung der Hyperkaliämie von großer Bedeutung. Wichtig ist auch ein Blick auf die Vorerkrankungen und die Vormedikation des Patienten. Befinden sich Medikamente in der Vormedikation, die eine Hyperkaliämie im Nebenwirkungsprofil enthalten, sollte die Indikation nach Auftreten einer Hyperkaliämie kritisch überprüft werden und dieses Medikament pausiert bzw. abgesetzt oder in seiner Dosis an die Vorerkrankungen angepasst werden. Im ersten Halbjahr konnten die Daten von 5 der 11 Studienpatienten, deren Vormedikation Spironolacton enthielt, ermittelt werden. Bei einem dieser Studienpatienten wurde das Spironolacton im Verlauf abgesetzt, bei zweien blieb es unverändert in der Medikation. Zwei dieser Studienpatienten, die Spironolacton einnahmen sind vor dem Termin des Telefoninterviews (30 ± 5 Tage nach der stationären Aufnahme) verstorben. Im zweiten Halbjahr konnten die Daten von 11 der 28 Studienpatienten, die vor der Aufnahme regelmäßig Spironolacton einnahmen, ermittelt werden. Das Spironolacton wurde bei 3 dieser Studienpatienten abgesetzt, blieb bei 5 Studienpatienten unverändert in der Medikation und wurde bei einem der Studienpatienten sogar in der Dosis erhöht (von 25 auf 50 mg pro Tag). Auch im zweiten Halbjahr sind zwei der Studienpatienten, die Spironolacton einnahmen, vor dem Termin des Telefoninterviews verstorben.

Wie bei der Akuttherapie der Hyperkaliämie zeigt auch der Vergleich der Krankenhausaufenthaltsdauer, dass die Studienpatienten des ersten Halbjahres im Durchschnitt vermutlich ernstere gesundheitliche Probleme hatten als die Studienpatienten des zweiten Halbjahres. Im ersten Halbjahr lag die durchschnittliche stationäre Gesamtaufenthaltsdauer bei 17,0 Tagen, im zweiten Halbjahr betrug sie dagegen nur 11,2 Tage. 67 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres mussten im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes auf einer Intensivstation betreut werden, im zweiten Halbjahr waren es nur 31 % der Studienpatienten. Ebenso weist auch die Art der Einweisung darauf hin, dass die Studienpatienten des

ersten Halbjahres unter schwereren akuten Erkrankungen litten als die des zweiten Halbjahres. 48 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres mussten auf ihrem Weg ins Krankenhaus von einem Notarzt begleitet werden, im zweiten Halbjahr waren es dagegen nur 32 % der Studienpatienten. Die Studienpatienten des zweiten Halbjahres wurden dagegen mit 40 % häufiger durch ihren Hausarzt eingewiesen, im ersten Halbjahr war dies nur für 24 % der Studienpatienten der Fall.

Die Letalität der Hyperkaliämiepatienten in der vorliegenden Studie zeigt eindrucksvoll, wie ernstzunehmend diese Elektrolytstörung ist. Sie betrug bei den im Rahmen eines Notfalls versorgten Patienten im ersten Halbjahr 23 %, im zweiten Halbjahr dagegen sogar 31 %. Die Letalität der elektiv über periphere Stationen aufgenommenen Patienten im zweiten Halbjahr lag dagegen nur bei 4 %. Die Literatur hat gezeigt, dass das Stadium der Niereninsuffizienz mit der Mortalität korreliert. Patienten mit erhöhten Kreatininwerten haben eine insgesamt erhöhte Mortalität und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, kongestive Herzinsuffizienz, Schlaganfälle und symptomatische periphere Gefäßerkrankungen, wie Fried et al. in den USA zeigen konnten [81]. Dieses erhöhte Risiko besteht bereits bei frühen Stadien der Niereninsuffizienz, dabei ist der Anstieg des Risikos proportional zu den Kreatininwerten [81]. Mit einem Mittelwert des Kreatinins von 365 $\mu\text{mol/l}$ im ersten Halbjahr und 248 $\mu\text{mol/l}$ im zweiten Halbjahr lag im Durchschnitt bei einem Großteil der Studienpatienten ein deutlich erhöhter Kreatininwert vor, die mit einer insgesamt erhöhten Mortalität einhergeht.

Betrachtet man die Verteilung der Letalität bezogen auf die einzelnen Quartile der Plasmakaliumwerte (erstes Quartil 5,50-6,00 mmol/l, zweites Quartil 6,01-6,50 mmol/l, drittes Quartil 6,51-7,00 mmol/l, viertes Quartil $\geq 7,01$ mmol/l), so zeigt sich annähernd: je höher die Kaliumkonzentration, desto höher die Letalität. Im ersten Halbjahr lag die Letalität im ersten Quartil bei 16,7 %, im vierten Quartil lag sie dagegen bei 50 %. Im zweiten Halbjahr lag die Letalität im ersten Quartil bei 21,4 %, im zweiten Quartil bei 25,0 %, im dritten Quartil bei 40,0 % und im vierten Quartil bei 12,5 %. Die Höhe der Kaliumkonzentration ist möglicherweise also ein prädiktiver Faktor bezüglich des Überlebens oder Versterbens eines Patienten.

4.4 Schlussfolgerungen

Wie die vorliegende Studie zeigt, ist oft eine Vielzahl von Ursachen an der Entstehung einer Hyperkaliämie beteiligt. Besonders die Niereninsuffizienz und die Einnahme von Medikamenten wie Aldosteronantagonisten, ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten können das Auftreten einer Hyperkaliämie bedingen. Auch das Geschlecht scheint als Risikofaktor für die Entstehung einer Hyperkaliämie eine Rolle zu spielen, da ca. zwei Drittel der Patienten dieser Studie männlich waren. Aufgrund der vorliegenden Daten dieser Studie ist davon auszugehen, dass Hyperkaliämien häufig iatrogen induziert sind. Außerdem weisen die gefundenen Daten darauf hin, dass bei vielen Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht bekannt ist, obwohl sie vorliegt. Dieses Problem führt dazu, dass aufgrund anderer Erkrankungen Medikamente verordnet werden, für die eine Kontraindikation bei Niereninsuffizienz besteht beziehungsweise die in ihrer Dosis an die Niereninsuffizienz angepasst werden müssten. Die Hyperkaliämie ist eine sehr ernstzunehmende Elektrolytstörung mit möglicherweise prädiktivem Charakter. Dies zeigt die im Rahmen dieser Studie gefundene relativ hohe Letalität der Hyperkaliämie eindrucksvoll. Gerade im ambulanten Bereich sollte deshalb bei Verordnung von Medikamenten, die zur Hyperkaliämie führen können, auf das Vorhandensein einer reduzierten Nierenfunktion geachtet und diese auch im Verlauf regelmäßig kontrolliert werden. Nur so lässt sich das Risiko einer Hyperkaliämie, die im ambulanten Bereich gemäß den in dieser Arbeit erhobenen Daten mit durchschnittlich 2,67 % der Patienten relativ häufig auftritt, deutlich einschränken.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Plasmakaliumwerte von $\geq 5,5$ mmol/l können zu ernsthaften medizinischen Problemen führen, die oft mit hohem therapeutischem Aufwand behandelt werden müssen. Ziel der Studie war die Erfassung von Daten zur Inzidenz, Ursachen und Folgen von Hyperkaliämien bei Krankenhausaufnahme.

Methoden: Ein Jahr (01.04.2007 – 31.03.2008) wurden Daten von Patienten mit einer Hyperkaliämie ($\geq 5,5$ mmol/l im Plasma) bei Aufnahme in das UK S-H, Campus Lübeck, erhoben. Dabei erfolgte die Ermittlung der Patienten im ersten Halbjahr (01.04.-19.09.2007) in der Notaufnahme und den internistischen Intensivstationen ($n = 42$). Im zweiten Halbjahr (20.09.2007 – 31.03.2008) wurden dann alle erwachsenen Patienten, die mit Hyperkaliämie überhaupt stationär aufgenommen wurden, eingeschlossen ($n = 115$). Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz sowie Patienten unter 18 Jahren.

Ergebnisse: Die Inzidenz der Hyperkaliämie lag bei Notfallpatienten im ersten Halbjahr bei 0,68 % und im zweiten Halbjahr bei 1,24 %. Die Inzidenz unter allen im UK S-H, Campus Lübeck stationär aufgenommenen Patienten lag im zweiten Halbjahr bei 0,52 %. Im ambulanten Bereich lag die Inzidenz einer Hyperkaliämie bei 6418 untersuchten Patienten bei 2,67 %.

66,5 % aller Hyperkaliämiepatienten im stationären Bereich waren männlich. 28,5 % aller Hyperkaliämiepatienten nahmen hierbei regelmäßig Spironolacton ein. Die durchschnittliche Dosierung war mit 64 mg/d im ersten Halbjahr und 48 mg/d im zweiten Halbjahr im Vergleich zur durchschnittlichen Dosierung während der RALES-Studie (\emptyset 26 mg) relativ hoch. 14,5 % der eingeschlossenen Studienpatienten nahmen eine Kombination aus Spironolacton und ACE-Hemmern ein. Anamnestisch lag bei 29 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres und bei 36 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres eine chronische Niereninsuffizienz vor. Die Betrachtung anhand von aktuellen renalen Retentionsparametern zeigte jedoch, dass 90 % der Studienpatienten des ersten Halbjahres (Notfallpatienten) und 74 % der Studienpatienten des zweiten Halbjahres (alle aufgenommenen Patienten) eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Die Letalität betrug bei den im

Rahmen eines Notfalls versorgten Patienten 23 % im ersten Halbjahr und 31 % im zweiten Halbjahr.

Schlussfolgerungen: Eine Hyperkaliämie bei Aufnahme in ein Krankenhaus der maximalen Versorgungsstufe ist v.a. bei Notfallpatienten relativ häufig und mit einer hohen Letalität verbunden. Ursächlich ist meist eine eingeschränkte Nierenfunktion und/oder eine kali-umsteigernde Medikation. Über 10 Jahre nach Publikation der RALES-Studie, die zu einer deutlichen Zunahme der Verschreibung von Aldosteronantagonisten führte, muss nach wie vor über das besondere Risiko der Entwicklung einer Hyperkaliämie bei Gabe dieser Medikamente im Rahmen einer Niereninsuffizienz oder in Kombination mit Inhibitoren des RAA-Systems aufgeklärt werden.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Halperin, M.L. und Kamel, K.S., *Potassium*. The Lancet, 1998. 352(9122): S. 135-140.
- (2) Rose, B.D. und Post, T.W.: Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. In: McGraw-Hill Professional, 2001
- (3) Thomas, L.: Kapitel 8.7: Kalium. In: L. Thomas: *Labor und Diagnose*. 7. Aufl., 451 - 460, TH-Books, Frankfurt, 2008
- (4) DeFronzo, R.A., Bia, M., und Smith, D., *Clinical disorders of hyperkalemia*. Annual Review of Medicine, 1982. 33(1): S. 521-554.
- (5) Persson, P.B.: Kapitel 30: Wasser- und Elektrolythaushalt. In: R.F. Schmidt, F. Lang, und G. Thews: *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 29. Aufl., 703 - 721, Springer, Heidelberg, 2005
- (6) Bia, M.J. und DeFronzo, R.A., *Extrarenal potassium homeostasis*. American Journal of Physiology- Renal Physiology, 1981. 240(4): S. 257.
- (7) Lim, M., Linton, R.A., Wolff, C.B., und Band, D.M., *Propranolol, exercise, and arterial plasma potassium*. Lancet, 1981. 2(8246): S. 591.
- (8) Linton, R., Lim, M., Wolff, C., Wilmschurst, P., und Band, D., *Arterial plasma potassium measured continuously during exercise in man*. Clinical Science, 1984. 67: S. 427-431.
- (9) Adrogué, H.J. und Madias, N.E., *Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances*. The American Journal of Medicine, 1981. 71(3): S. 456-467.
- (10) Perez, G.O., Oster, J.R., und Vaamonde, C.A., *Serum potassium concentration in acidemic states*. Nephron, 1981. 27(4-5): S. 233-243.
- (11) Magner, P.O., Robinson, L., Halperin, R.M., Zettle, R., und Halperin, M.L., *The plasma potassium concentration in metabolic acidosis: a re-evaluation*. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation, 1988. 11(3): S. 220.
- (12) Silbernagl, S. und Despopoulos, A.: Kapitel 7: Niere. In: S. Silbernagl und A. Despopoulos: *Taschenatlas der Physiologie*. 6. Aufl., 148 - 185, Thieme, Stuttgart, 2003
- (13) Herold, G.: Kapitel V: Wasser- und Elektrolythaushalt. In: G. Herold: *Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 517 - 541, Herold, Köln, 2007
- (14) Evans, K.J. und Greenberg, A., *Hyperkalemia: a review*. Journal of Intensive Care Medicine, 2005. 20(5): S. 272.
- (15) Boeckler, D., Baum, P., und Wagner, A., *Elektrophysiologisches Monitoring bei akuter hyperkaliämischer Tetraparese Electrophysiological Monitoring in a Patient with Acute Hyperkalaemic Quadriplegia*. Klin Neurophysiol, 2006. 37: S. 194-197.
- (16) Fliser, D., *Symptomatische Hyperkaliämie: Was notfallmäßig zu tun ist*. Deutsches Ärzteblatt, 2003. Ausgabe 24: S. Seite A-1657 / B-1374 / C-1290.
- (17) Ettinger, P.O., Regan, T.J., und Oldewurtel, H.A., *Hyperkalemia, cardiac conduction, and the electrocardiogram: A review* I*. American Heart Journal, 1974. 88(3): S. 360-371.
- (18) Vogl/Süfke, *Ärztliche Leitlinien (SOPs) des UK S-H: Hyperkaliämie*. 2009.

- (19) Frei, U. und Schober-Halstenberg, H.J., *Nierenersatztherapie in Deutschland*. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland, 2007: S. 35.
- (20) Hunt, S.A., Baker, D.W., Chin, M.H., Cinquegrani, M.P., Feldman, A.M., Francis, G.S., Ganiats, T.G., Goldstein, S., und Gregoratos, G., *ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary*. J Am Coll Cardiol, 2001. 38(7): S. 2101-2113.
- (21) Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., und Wittes, J., *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure*. New England Journal of Medicine, 1999. 341(10): S. 709-717.
- (22) Juurlink, D.N., Mamdani, M.M., Lee, D.S., Kopp, A., Austin, P.C., Laupacis, A., und Redelmeier, D.A., *Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study*. Comprehensive therapy, 2004. 351(6): S. 543-551.
- (23) Tamirisa, K.P., Aaronson, K.D., und Koelling, T.M., *Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure*. The American heart journal, 2004. 148(6): S. 971-978.
- (24) Khosla, N., Kalaitzidis, R., und Bakris, G.L., *Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade*. American Journal of Nephrology, 2009. 30(5): S. 418-424.
- (25) Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., Neaton, J., Martinez, F., Roniker, B., Bittman, R., Hurley, S., Kleiman, J., und Gatlin, M., *Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction*. The New England journal of medicine, 2003. 348(14): S. 1309.
- (26) Pitt, B., Bakris, G., Ruilope, L.M., DiCarlo, L., und Mukherjee, R., *Serum potassium and clinical outcomes in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS)*. Circulation, 2008. 118(16): S. 1643.
- (27) Gennari, F.J. und Segal, A.S., *Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency*. Kidney international, 2002. 62(1): S. 1-9.
- (28) Arruda, J.A.L., Batlle, D.C., Sehy, J.T., Roseman, M.K., Baronowski, R.L., und Kurtzman, N.A., *Hyperkalemia and renal insufficiency: role of selective aldosterone deficiency and tubular unresponsiveness to aldosterone*. American Journal of Nephrology, 1981. 1(3-4): S. 160-167.
- (29) Hsu, C. und Chertow, G.M., *Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2002. 17(8): S. 1419.
- (30) Perazella, M.A. und Mahnensmith, R.L., *Hyperkalemia in the Elderly Drugs Exacerbate Impaired Potassium Homeostasis*. Journal of general internal medicine, 1997. 12(10): S. 646-656.
- (31) Michelis, M.F., *Hyperkalemia in the elderly*. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation, 1990. 16(4): S. 296.
- (32) Kleinfeld, M. und Corcoran, A.J., *Hyperkalemia in the elderly*. Comprehensive therapy, 1990. 16(9): S. 49.
- (33) Raml, A., Schmekal, B., Grafinger, P., und Biesenbach, G., *Hyperkaliämierisiko unter Langzeittherapie mit ACE-Hemmern bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern in Abhängigkeit von der GFR*. Dtsch. Med. Wochenschr, 2001. 126: S. 1327-1330.

- (34) Ramadan, F.H., Masoodi, N., und El-Solh, A.A., *Clinical factors associated with hyperkalemia in patients with congestive heart failure I*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2005. 30(3): S. 233-239.
- (35) Ponce, S.P., Jennings, A.E., Madias, N.E., und Harrington, J.T., *Drug-induced hyperkalemia*. Medicine, 1985. 64(6): S. 357.
- (36) Berry, C. und McMurray, J.J.V., *Serious adverse events experienced by patients with chronic heart failure taking spironolactone*. British Medical Journal, 2001. 85(4): S. e8.
- (37) Schepkens, H., Vanholder, R., Billiouw, J.M., und Lameire, N., *Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases*. The American journal of medicine, 2001. 110(6): S. 438-441.
- (38) Wrenger, E., Muller, R., Moesenthin, M., Welte, T., Frolich, J.C., und Neumann, K.H., *Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases*. British Medical Journal, 2003. 327(7407): S. 147.
- (39) Vanpee, D. und Swine, C.H., *Elderly heart failure patients with drug-induced serious hyperkalemia*. Aging (Milan, Italy), 2000. 12(4): S. 315.
- (40) Saito, M., Nakayama, D., Takada, M., Hirooka, K., und Yasumura, Y., *Carvedilol accelerate elevation of serum potassium in chronic heart failure patients administered spironolactone plus furosemide and either enalapril maleate or candesartan cilexetil*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2006. 31(6): S. 535-540.
- (41) Saito, M., Takada, M., Hirooka, K., Isobe, F., und Yasumura, Y., *Serum concentration of potassium in chronic heart failure patients administered spironolactone plus furosemide and either enalapril maleate, losartan potassium or candesartan cilexetil*. Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics, 2005. 30(6): S. 603.
- (42) Fujii, H., Nakahama, H., Yoshihara, F., Nakamura, S., Inenaga, T., und Kawano, Y., *Life-threatening hyperkalemia during a combined therapy with the angiotensin receptor blocker candesartan and spironolactone*. Kobe Journal of Medical Sciences, 2005. 51(1/2): S. 1.
- (43) Anton, C., Cox, A.R., Watson, R.D.S., und Ferner, R.E., *The safety of spironolactone treatment in patients with heart failure*. Journal of Clinical Pharmacy and therapeutics, 2003. 28(4): S. 285-287.
- (44) investigators, T.R., *Effectiveness of Spironolactone Added to an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and a Loop Diuretic for Severe Chronic Congestive Heart Failure (The Randomized Aldactone Evaluation)*. Am J Cardiol, 1996. 78: S. 902-907.
- (45) Shah, K.B., Rao, K., Sawyer, R., und Gottlieb, S.S., *The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure*. Journal of the American College of Cardiology, 2005.
- (46) Raebel, M.A., McClure, D.L., Chan, K.A., Simon, S.R., Feldstein, A.C., Lafata, J.E., Andrade, S.E., Gunter, M.J., Nelson, W.W., und Roblin, D., *Laboratory Evaluation of Potassium and Creatinine Among Ambulatory Patients Prescribed Spironolactone: Are We Monitoring for Hyperkalemia?(February)*. The Annals of pharmacotherapy, 2007.
- (47) Yusuf, S., Teo, K.K., Pogue, J., Dyal, L., Copland, I., und Schumacher, H., *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*. N Engl J Med, 2008. 358(15): S. 1547-1559.

- (48) Reardon, L.C. und Macpherson, D.S., *Hyperkalemia in Outpatients Using Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: How Much Should We Worry?* Archives of internal medicine, 1998. 158(1): S. 26.
- (49) Kostis, J.B., Shelton, B., Gosselin, G., Goulet, C., und Hood, W.B., *Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)* I.* American Heart Journal, 1996. 131(2): S. 350-355.
- (50) Acker, C.G., Johnson, J.P., Palevsky, P.M., und Greenberg, A., *Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines.* Archives of internal medicine, 1998. 158(8): S. 917.
- (51) Moore, M.L. und Bailey, R.R., *Hyperkalaemia in patients in hospital.* The New Zealand medical journal, 1989. 102(878): S. 557.
- (52) Paice, B., Gray, J.M., McBride, D., Donnelly, T., und Lawson, D.H., *Hyperkalaemia in patients in hospital.* British Medical Journal, 1983. 286(6372): S. 1189.
- (53) Shapiro, S., Slone, D., Lewis, G.P., und Jick, H., *Fatal drug reactions among medical inpatients.* Jama, 1971. 216(3): S. 467.
- (54) Hinze, L., *Die Prävalenz von Störungen des Natrium- und Kaliumhaushaltes sowie von Niereninsuffizienz im Patientengut einer großen internistischen Notaufnahme und ihr Zusammenhang mit Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme.* Promotionsarbeit zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde, Universität zu Düsseldorf, 2008.
- (55) Borra, S., Shaker, R., und Kleinfeld, M., *Hyperkalemia in an adult hospitalized population.* 1988.
- (56) Desai, A., *Hyperkalemia Associated With Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Balancing Risk and Benefit.* Circulation, 2008. 118(16): S. 1609.
- (57) Cruz, C.S., Cruz, A.A., und Marcilio de Souza, C.A., *Hyperkalaemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and spironolactone.* Nephrology Dialysis Transplantation, 2003. 18(9): S. 1814.
- (58) Amir, O., Hassan, Y., Sarriff, A., Awaisu, A., Abd. Aziz, N., und Ismail, O., *Incidence of risk factors for developing hyperkalemia when using ACE inhibitors in cardiovascular diseases.* Pharmacy World & Science, 2009. 31(3): S. 387-393.
- (59) *Package Insert "ICT (Na⁺, K⁺, Cl⁻) Sample Diluent".* 2009, Abbott Laboratories.
- (60) *Creatinin PAP FS.* 2009, DiaSys Diagnostics Systems GmbH.
- (61) *Package Insert "Urea Nitrogen".* 2009, Abbott Laboratories.
- (62) Levey, A.S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A.T., Levin, A., Steffes, M.W., Hogg, R.J., Perrone, R.D., Lau, J., und Eknoyan, G., *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* Annals of internal medicine, 2003. 139(2): S. 137.
- (63) Kautzky-Willer, A. und Handisurya, A., *Diabetes und Niere: Sex and gender matter!* NephroScript, 2009(01).
- (64) U.S. Renal Data System, *USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2007
- (65) Silbiger, S.R. und Neugarten, J., *The role of gender in the progression of renal disease.* Advances in renal replacement therapy, 2003. 10(1): S. 3.
- (66) Silbiger, S. und Neugarten, J., *Gender and human chronic renal disease.* Gender Medicine, 2008. 5: S. S3-S10.

- (67) Porodko, M., Hubner, D., Lassnig, E., und Eber, B., *Spironolacton - ein "neuer" therapeutischer Ansatz*. Journal of Cardiology, 2000. 7(12): S. 523-526.
- (68) Diuretika - B.1.4.1.2. Spironolacton. In: *Rote Liste*. Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main, 2007
- (69) McCaughan, D., *Hazards of non-prescription potassium supplements*. Lancet, 1984. 1(8375): S. 513.
- (70) Perazella, M.A., *Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders*. The American journal of medicine, 2000. 109(4): S. 307-314.
- (71) Rimmer, J.M., Horn, J.F., und Gennari, F.J., *Hyperkalemia as a complication of drug therapy*. Archives of internal medicine, 1987. 147(5): S. 867.
- (72) Lawson, D.H., O'Connor, P.C., und Jick, H., *Drug attributed alterations in potassium handling in congestive cardiac failure*. European Journal of Clinical Pharmacology, 1982. 23(1): S. 21-25.
- (73) Franz, T. und Gross, P., *Klinische Aspekte der Hyperkaliämie Clinical Aspects of Hyperkalaemia*.
- (74) Frei, U. und Schober-Halstenberg, H.J., *Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland, 2002*. 2003: S. 23-24.
- (75) Herold, G.: Kapitel VI: Nephrologie. In: G. Herold: *Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 542 - 586, Herold, Köln, 2007
- (76) Liano, F. und Pascual, J., *Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multi-center, community-based study*. Kidney international, 1996. 50(3): S. 811-818.
- (77) Wilson, N.S., Hudson, J.Q., Cox, Z., King, T., und Finch, C.K., *Hyperkalemia-Induced Paralysis*. Pharmacotherapy, 2009. 29(10): S. 1270-1272.
- (78) Gennari, F.J., *Disorders of potassium homeostasis: hypokalemia and hyperkalemia*. Critical care clinics, 2002. 18(2): S. 273-288.
- (79) McCarty, M., Jagoda, A., und Fairweather, P., *Hyperkalemic ascending paralysis*. Annals of emergency medicine, 1998. 32(1): S. 104-107.
- (80) *Infusions- u. Standardinjektionslösungen, Organperfusionslösungen - 1.1.1. Voll-elektrolytlösungen ohne Kohlenhydrate, Ringer-Lösung (52 018)*, in *Rote Liste*, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main, 2007
- (81) Fried, L.F., Shlipak, M.G., Crump, C., Bleyer, A.J., Gottdiener, J.S., Kronmal, R.A., Kuller, L.H., und Newman, A.B., *Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. 41(8): S. 1364.

7 Anhang

7.1 Erfassungsbogen

Hyperkaliämie-Studie: Erfassungsbogen

Patient Nr.: _____ Aufnahme datum (LA13, 11a, 12a): _____

Einweisungsgrund: _____

Einweisungsart: Selbsteinweisung

 HA-Einweisung

 RTW / KTW

 Notarzt

 Sonstiges: _____

Diagnosen

akut:

chronisch:

Labor:

Kalium:

LDH:

Creatinin:

Harnstoff:

Blutgasanalyse:

kap.

venös

arteriell

unbekannt

pH :

pO₂:

pCO₂:

Bikarbonat:

BE:

Befund: Exsikkose: ja nein

 Ödeme: ja nein

 Überwässerung: ja nein

 Hämolyse ja nein

 Harnstau, Harnverhalt o.ä. ja nein

 Hinweise auf ANV ja nein

prärenal

renal

postrenal

unklar

 chron. Niereninsuffizienz ja nein

Medikation:ACE-Hemmer: ja nein Name: _____AT-II RA (Sartan) ja nein Name: _____Betablocker ja nein Name: _____NSAR: ja nein Name: _____Aldosteronantagonist: ja nein Name: _____

Andere Diuretika:

Sonstige Medikamente:

Dialysepatient: ja nein Diabetiker: ja nein

Erstmaßnahmen bei Hyperkaliämie:

Kalziumglukonat:

Insulin / Glucose:

β -Mimetika:

Diuretika:

Hydratation:

Pufferung:

Kationenaustauscher:

Dialyse: wenn ja, wieviele:

Reanimation:

Sonstige:

Verlauf:Intensivstation

Anzahl Tage:

Verlegung auf Normalstation Entlassen

Freitext:

Pathologische Befunde (kaliumassoziiert)

EKG:

Verwirrtheit: ja nein Parästhesien: ja nein Paresen: ja nein Obstipation: ja nein

7.2 Telefoninterview

Telefoninterview

Patient Nr. _____

Tag 30 (\pm 5) nach stationärer Aufnahme (Diagnose Hyperkaliämie)

- 1) Anrufdatum: _____ nicht erreicht
- 2) Anrufdatum: _____ nicht erreicht nur Angehörige erreicht
- 3) Anrufdatum: _____ nicht erreicht

Folgen des stationären Aufenthaltes:

Restitutio ad integrum

Arbeitsunfähigkeit bestanden ja nein

Für _____ Tage

seitdem dauerhafte Arbeitsunfähigkeit

bereits vorher arbeitsunfähig

arbeitslos/Rentner

Pat. verstorben ja nein

Datum: _____

Todesursache:

Erneute Krankheitsereignisse nach Entlassung aus dem KH

Erneute ambulante Erkrankung ja nein

- Diagnose:

-
-
- Therapie:

-
-
-
- Folgen:

- Erneuter Krankenhausaufenthalt ja nein

- Grund:
-
-

- **Medikation**

- Hausarzt hat nach Entlassung die Medikation entsprechend dem Entlassungsbrief geändert?

- ja nein

- Wenn ja:

- Neue Medikation:
-
-
-
-
-
-

- Unbekannt

Sonstige Veränderungen seit Entlassung

Gewichtsverhalten seit initialem stationärem Aufenthalt:

Zugenommen _____ kg

Abgenommen _____ kg

Unverändert

Diätverhalten:

Unverändert

Verändert, und zwar:

Blutdruck:

Höher

Niedriger

unverändert

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Dr. Martin Nitschke aus der Medizinischen Klinik I, der mich zu der vorliegenden Arbeit motiviert und bei der Durchführung unterstützt hat, sowie meinem Doktorvater PD Dr. Jan Kramer für seine Zeit, seine konstruktive Kritik und ja, auch für die „Daumenschrauben“.

Ferner möchte ich den Ärzten der Notaufnahme und der internistischen Intensivstationen des UK S-H, Campus Lübeck, danken, die im ersten Halbjahr der Studie nach Hyperkaliämie-Patienten Ausschau hielten.

Danken möchte ich auch Dr. Michael Marx aus dem Zentrallabor des UK S-H, Campus Lübeck, für die Einarbeitung in Swisslab II sowie Dr. Leif Dibbelt, ebenfalls aus dem Zentrallabor, für die Bereitstellung der Unterlagen über die Methoden zur Bestimmung der Laborwerte.

Benjamin Weber danke ich vor allem für seine Geduld, mir den Umgang mit Excel und Word beizubringen und für all seine motivierenden Worte.

Meinen Eltern danke ich für einfach alles.

9 Lebenslauf

Christine Albrecht

*** 07.07.1983**

Schule & Studium

1990 – 1994 Grundschule Carlow
1994 – 2003 Ernst-Barlach-Gymnasium Schönberg
Abschluss: Abitur



10/2003 – 05/2010 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck, Studienabschluss mit bestandenem 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02/2009 – 01/2010 Praktisches Jahr
 ➤ Augenheilkunde, Universität zu Lübeck
 ➤ Innere Medizin, Schlei-Klinikum Schleswig
 ➤ Chirurgie, Universität zu Lübeck

Berufliche Tätigkeit

seit 01/2011 Assistenzärztin Innere Medizin, DRK-Krankenhaus Mölln-Ratzeburg

Dissertation

03/2007 – 04/2008 Datenaufnahme
05/2008 – 01/2012 Auswerten der Daten und Verfassen der Dissertation

Eigene Veröffentlichungen

09/2008 Poster zum Thema der Doktorarbeit auf dem 39. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie
05/2011 Poster zum Thema der Doktorarbeit auf dem 117. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin; Nominierung für den Posterpreis