



Hyperkaliämie Management – Update 2018

Herausforderungen der Polypharmakotherapie des kardioarenalen Patienten

Prof. Dr. Michael Böhm, Prof. Dr. Hermann Haller

Zusammenfassung

Die Hyperkaliämie ist eine häufige und lebensbedrohliche Elektrolytstörung bei Patienten mit chronischer Herz- und Niereninsuffizienz, die weitreichende Konsequenzen für das Therapiemanagement haben kann. Bereits innerhalb des Normbereichs leicht erhöhte Serumkaliumspiegel können bei den Betroffenen mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert sein.

Ein besonders hohes Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie besteht, wenn die Therapie der Grunderkrankung mit einem Inhibitor des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) erfolgt. Oftmals wird diese prognostisch bedeutsame Therapie zwecks Vermeidung einer Hyperkaliämie oder zur Senkung bereits erhöhter Serumkaliumwerte abgesetzt.

Bisherige Therapiestrategien zur Behandlung der Hyperkaliämie eignen sich überwiegend für die kurz- bis mittelfristige Kontrolle der Serumkaliumspiegel. Neue innovative kaliumbindende Therapieansätze könnten nun auch langfristig die Kontrolle der Hyperkaliämie bewirken, während gleichzeitig die indizierte Therapie der Herz- und Niereninsuffizienz in der optimalen Dosis weitergeführt werden kann. Erste Studien dazu liefern bereits vielversprechende Ergebnisse.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ relevante Risikofaktoren für das Auftreten von Hyperkaliämien,
- ✓ die diagnostische Vorgehensweise bei Verdacht auf eine Hyperkaliämie,
- ✓ die derzeitigen Therapieansätze,
- ✓ das therapeutische Spannungsfeld bei der Versorgung kardioarenaler Patienten mit RAAS-Inhibitoren,
- ✓ die ersten Ergebnisse klinischer Studien zum Einsatz innovativer Kaliumbinder.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei.

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Vifor Pharma Deutschland GmbH



EINLEITUNG

Im menschlichen Körper befinden sich in Abhängigkeit von Körperbau, Alter sowie dem Geschlecht circa 90 bis 150 g Kalium. Das über die Nahrung aufgenommene Kalium wird größtenteils in den oberen Dünndarmabschnitten resorbiert und findet sich zu 98 % im Intrazellulärraum (IZR) – insbesondere in den Muskelzellen – wieder. Lediglich 2 % der Kaliumsalze befinden sich bei einem gesunden Menschen im Extrazellulärraum (EZR).

Kalium ist eines der wichtigsten intrazellulären Kationen. Direkter Gegenspieler ist Natrium, welches sich vorwiegend extrazellulär befindet. Zur Regulation vieler lebenswichtiger Zellfunktionen ist ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Kalium und Natrium unerlässlich.

Der Kaliumhaushalt ist streng reguliert. Bei der akuten Regulation erfolgt eine Umverteilung des Kaliums zwischen IZR und EZR, hormonell gesteuert durch

- Insulin (aus dem Pankreas),
- Adrenalin (aus dem Nebennierenmark) und
- Aldosteron (aus der Nebennierenrinde).

Die Kaliumausscheidung aus dem Körper erfolgt zu 90 % über die Nieren. Aus verschiedenen Gründen kann es zu einer Störung des Kaliumhaushaltes kommen. Erhöht sich durch die Störung im Kaliumhaushalt die Kaliumkonzentration im Serum, spricht man von einer Hyperkaliämie.

DEFINITION DER HYPERKALIÄMIE

Die Hyperkaliämie ist bislang nicht einheitlich definiert, und Normwerte für das Serumkalium werden in Leitlinien, Publikationen und Fachinformationen unterschiedlich angegeben. Grundsätzlich geht man bei einer Serumkaliumkonzentration von über 5 mmol/l von einer Hyperkaliämie aus. Eine Hypokaliämie liegt vor, wenn der Serumkaliumspiegel unter 3,5 mmol/l liegt. Serumkaliumspiegel zwischen 3,5 mmol/l und etwas unter 5 mmol/l gelten als hochnormal [1–7].

Eine Hyperkaliämie entsteht z. B. dann, wenn Körperzellen vermehrt Kalium freisetzen wie durch

- Hämolyse,
- Azidose sowie
- durch schwere Verletzungen, Verbrennungen oder Infektionen.

Auch Nierenerkrankungen und die Einnahme bestimmter Medikamente können zu erhöhten Kaliumkonzentrationen im Blut führen.

PSEUDOHYPERKALIÄMIE

Bei der Messung erhöhter Kaliumwerte im Serum, die sich nicht erklären lassen und nicht mit für die Hyperkaliämie typischen Veränderungen im EKG einhergehen, muss eine sogenannte Pseudohyperkaliämie in Betracht gezogen werden [8]. Diese falsch erhöhten Serumkaliumwerte können entstehen durch:

- zu lange Lagerung des Serums vor der Zentrifugation [9],
- zu starkes Vakuum bei der Aspiration,
- Verletzungen bei der Venenpunktion,
- Probenlagerung im Kühlschranks sowie
- physikalische Einflüsse wie Hitze.

Bei dem Verdacht auf Vorliegen einer Pseudohyperkaliämie ist die Wiederholung der Blutuntersuchung unbedingt erforderlich.

HYPERKALIÄMIE – DIAGNOSTISCHES VORGEHEN

Die Diagnosestellung der Hyperkaliämie erfolgt für gewöhnlich über Bestimmung des Serumkaliumgehaltes im Blut. Wurde eine Hyperkaliämie diagnostiziert, so sollte im weiteren Verlauf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) des Patienten ermittelt werden, um die Ursache für die Hyperkaliämie abzuklären.

Eine GFR <15 ml/min/1,73 m² deutet auf eine chronische Niereninsuffizienz hin. Aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion wird bei diesen Patienten die Kaliumaufnahme und die -ausscheidung sowie die Kaliumumverteilung betrachtet, um therapeutisch entsprechend der Störung auf die Hyperkaliämie einwirken zu können [10].

Bei Patienten mit Hyperkaliämie und einer GFR >15 ml/min/1,73 m² liegt möglicherweise eine Störung im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) vor. Diagnostisch sollte bei diesen Patienten der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) betrachtet werden. Ein verminderter Aldosteronspiegel bei gleichzeitig erhöhtem Reninspiegel deutet möglicherweise auf eine seltene Erkrankung, den sogenannten primären Hypoaldosteronismus, hin.

Die klinischen Zeichen einer Hyperkaliämie sind nicht einheitlich. Symptome, die in der täglichen Praxis vorkommen können sind: Muskelschwäche, Lähmungen, Parästhesien, Arrhythmien, gastrointestinale Koliken und Diarrhoen [11].

Nach Diagnosestellung einer Hyperkaliämie ist für die anschließende Therapie bedeutsam, ob es sich um eine akute oder chronische Form der Erkrankung handelt.

Die akute Hyperkaliämie zeigt sich im EKG als [12]

- spitzgipfliges T,
- breiter QRS-Komplex und als eine
- abgeflachte P-Welle.

Die akute Hyperkaliämie ist ein Notfall und sollte umgehend und effektiv behandelt werden.

THERAPIE DER AKUTEN HYPERKALIÄMIE

Ziel der Akutbehandlung einer Hyperkaliämie ist die rasche Stabilisierung des Myokards, um das Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien zu minimieren [13], durch die Gabe von [14]

- Kalziumglukonat zur unmittelbaren Verminderung der kaliumbedingten Depolarisation an der Zellmembran,
- Insulin und Dextrose,
- Beta-2-Sympathomimetika oder
- Natriumhydrogencarbonat zur subakuten Behandlung der Hyperkaliämie durch Verschiebung des Kaliums in den IZR.

INTERMEDIÄRE BEHANDLUNG DER HYPERKALIÄMIE

Ziel der subakuten Behandlung ist die Eliminierung von überschüssigem Kalium durch eine verstärkte renale oder gastrointestinale Exkretion bzw. Dialyse [13]. Die Therapieentscheidung hängt dabei von möglichen Grunderkrankungen und der Nierenfunktion des Patienten ab und erfolgt mittels

- Schleifendiuretika,
- Natriumbikarbonat,
- Natriumpolystyrolsulfonat (SPS, engl. sodium polystyrene sulfonat) oder
- Dialyse (Hämo- oder Peritonealdialyse).

THERAPIE DER CHRONISCHEN HYPERKALIÄMIE

Bei der chronischen Hyperkaliämie stellt die Langzeitkontrolle des Serumkaliumspiegels eine große Herausforderung dar. Diese erfolgt bislang durch

- Stoppen bzw. Reduzieren der Kaliumzufuhr (keine kaliumreichen Lebensmittel),
- Absetzen von Medikamenten mit potenziell kaliumsteigernder Wirkung,
- die Gabe von Diuretika: wie Furosemid 40 mg i.v.

Natriumpolystyrolsulfonate werden zur mittelfristigen Therapie der Hyperkaliämie eingesetzt. Allerdings stehen sie bei längerfristiger Gabe mit dem Auftreten zahlreicher Nebenwirkungen, wie Nekrosen, Ulzerationen, Perforationen und der Bildung von SPS-Kristallen, in Verbindung [15, 16]. SPS-Kristalle können eine Fremdkörperreaktion mit Bildung eines Fremdkörpergranuloms und einer Darmwandverdickung induzieren, in dessen Folge ein Ileus auftreten kann [16]. Die Langzeittherapie der Hyperkaliämie mit SPS ist demzufolge nur erschwert möglich.

RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON-SYSTEM (RAAS)

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist ein zirkulierendes und gewebsständiges System, das u. a. im Myokard, den Gefäßwänden und den Nieren existiert [17]. Es reguliert den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt des Körpers und hält das zirkulierende Blutvolumen konstant. Somit wirkt es in entscheidender Weise auf den Blutdruck ein [17, 18].

Das RAAS besteht aus einer Kaskade der Funktionsproteine Renin, Angiotensin I und II und Aldosteron. Renin wird in den Nieren gebildet und katalysiert die Bildung von Angiotensin I. Dieses wiederum wird durch das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) in Angiotensin II umgewandelt. Angiotensin II verengt die Gefäße und stimuliert die Synthese von Aldosteron. Aldosteron als letzter Bestandteil des RAAS fördert die Retention von Natrium und Wasser und damit die Ausscheidung von Kalium. Ein aktiviertes RAAS bewirkt eine Absenkung des Serumkaliumspiegels [17].

THERAPIE DER CHRONISCHEN HYPERKALIÄMIE BEI VERSCHIEDENEN GRUNDERKRANKUNGEN

Eine Hyperkaliämie tritt häufig medikamentenassoziiert infolge der Behandlung einer Hypertonie, Herzinsuffizienz oder einer Niereninsuffizienz auf. Zur Vermeidung oder Behandlung einer Hyperkaliämie werden je nach Grunderkrankung die folgenden Behandlungsstrategien angewendet:

Hypertonie

- Vermeidung kaliumhaltiger Nahrungsmittel
- Diuretika
- Keine nicht steroidalen Entzündungshemmer (NSAIDs, engl. non-steroidal antiinflammatory drugs)

Herzinsuffizienz

- Vermeidung kaliumhaltiger Nahrungsmittel
- Diuretika
- Keine NSAIDs
- Reduktion der RAAS-Blockade
- Kaliumkontrolle alle 4 Wochen

Niereninsuffizienz

- Vermeidung kaliumhaltiger Nahrungsmittel
- Diuretika
- Keine NSAIDs
- Reduktion der RAAS-Blockade
- Kaliumkontrolle 1 bis 2 Wochen

KARDIORENALES SYNDROM

Schwerwiegende Erkrankungen des Herzens oder der Nieren treten häufig nicht isoliert auf, sondern stehen in physiologisch enger, wechselseitiger Beziehung zueinander. Primäre Erkrankungen des einen Organs führen somit häufig zur sekundären Dysfunktion des anderen Organs. Tritt bei einem Patienten mit kardialer und renaler Störung eine Hyperkaliämie auf, so ist die Betrachtung der GFR des Patienten, die Kaliumaufnahme und -ausscheidung sowie die Kaliumumverteilung von besonderer Bedeutung, um an entsprechenden Stellen patientenindividuell therapeutisch eingreifen zu können.

MEDIKAMENTENASSOZIIERTE HYPERKALIÄMIE

Die Hyperkaliämie führt insbesondere bei Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen zu Komplikationen. Grund hierfür ist die Kaliumretention durch eine verminderte Kaliumausscheidung über die Nieren. Mit Progression der Niereninsuffizienz sinkt die Kaliumausscheidung signifikant ab [19].

Zur Verminderung des Risikos einer Progression der Nierenerkrankung werden bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen die zur Gruppe der RAAS-Inhibitoren gehörenden AT1-Rezeptorantagonisten, Aldosteronantagonisten oder ACE-Hemmer eingesetzt. Gleichzeitig induzieren diese Medikamente jedoch einen Anstieg des Kaliumspiegels bis hin zur Hyperkaliämie [20]. Die Therapie kardiorenenaler Patienten findet daher häufig im Spannungsfeld zwischen einer Unterversorgung und einer gefährlichen Elektrolytentgleisung statt.

Die kaliumsteigernde Wirkung der RAAS-Inhibitoren konnte im Rahmen der RENAAL-Studie (Reduction of Endpoints in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin-II-Antagonist Losartan) bei Typ-2-Diabetikern mit Niereninsuffizienz unter Losartan-Therapie beobachtet werden [20]. Der Anstieg des Serumkaliumspiegels führte wiederum zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte renale Ereignisse und wirkte so den positiven nephroprotektiven Effekten des AT1-Rezeptorantagonisten entgegen. Insbesondere bei fluktuierender Nierenfunktion sollte dementsprechend eine Kontrolle der AT1-Rezeptorantagonisten erfolgen.

Die Intensivierung der Blockade des RAAS zur Steigerung der Wirksamkeit bei Hypertonie und Herzinsuffizienz durch die Kombination eines AT1-Rezeptorantagonisten mit einem ACE-Hemmer hat sich als ungeeignet erwiesen.

Im Rahmen der ONTARGET-Studie (The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) erhöhte sich durch die Kombination der Medikamente die Nebenwirkungsrate bei den Studienteilnehmern, ohne dass die Patienten im Hinblick auf eine bessere Wirksamkeit profitierten [21]. Sechs Wochen nach der Randomisierung entwickelten 210 (2,7 %) Patienten unter Kombinationstherapie versus 264 (1,6 %) Patienten unter Monotherapie eine Hyperkaliämie. Die Serumkaliumspiegel waren nicht linear mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse assoziiert.

HYPERKALIÄMIE-INDUZIERENDE MEDIKAMENTE

Die Anzahl der Hyperkaliämie-induzierenden Medikamente, die zur Behandlung herz- und niereninsuffizienter Patienten eingesetzt wird, ist sehr groß. Zwar gehören die Aldosteronantagonisten zu der wichtigsten Wirkstoffgruppe, jedoch kann eine Hyperkaliämie beispielsweise auch durch NSAIDs ausgelöst werden. Diese Medikamente werden vielfach zur Behandlung von Gelenkerkrankungen eingesetzt, die bei Patienten mit Herz- und Nierenerkrankungen gehäuft auftreten können [22, 23].

MORTALITÄTSRISIKO VON HYPERKALIÄMIE-PATIENTEN MIT UND OHNE KOMORBIDITÄTEN

Die Hyperkaliämie ist eine schwerwiegende Erkrankung, da bereits geringe Abweichungen des Serumkaliumspiegels von der Norm – sowohl in den Bereich der Hyperkaliämie als auch der Hypokaliämie – zu einem Anstieg des Mortalitätsrisikos bei den Betroffenen führen können.

Einer Studie von Pitt et al. zufolge ist bereits ein Wert von 5,5 mmol/l in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und dem Vorliegen von Komorbiditäten, wie z. B. einer Herzinsuffizienz, mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (● **Abb. 1**) [24].

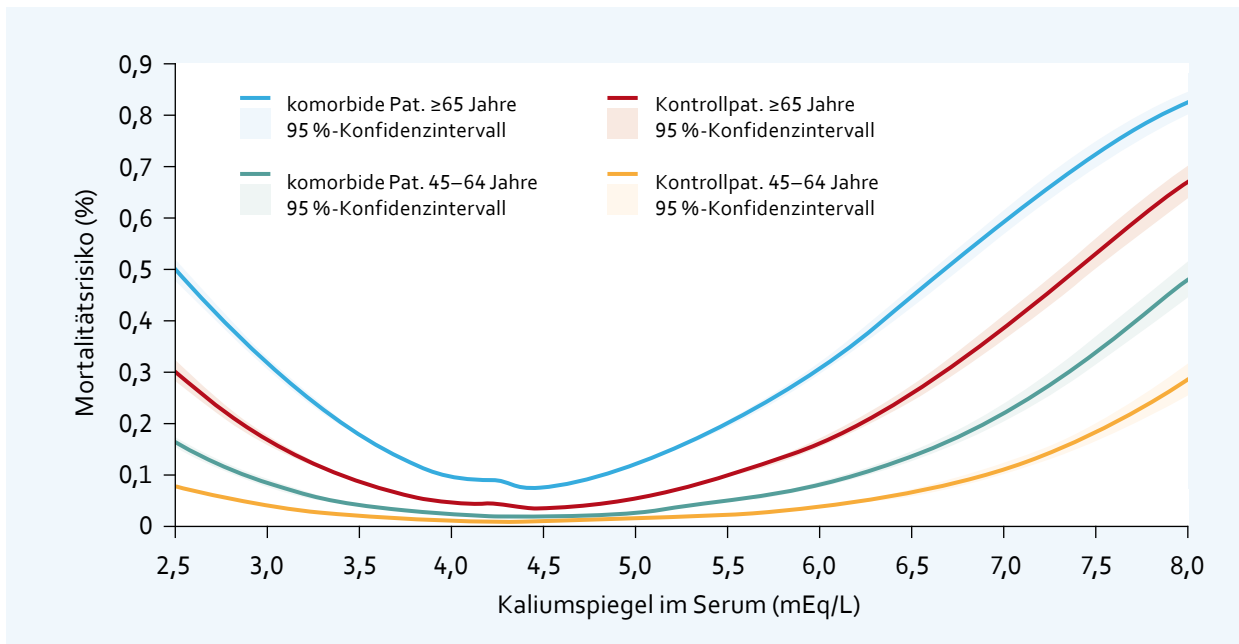


Abbildung 1
Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom Serumkaliumspiegel (nach Pitt et al. 2014)

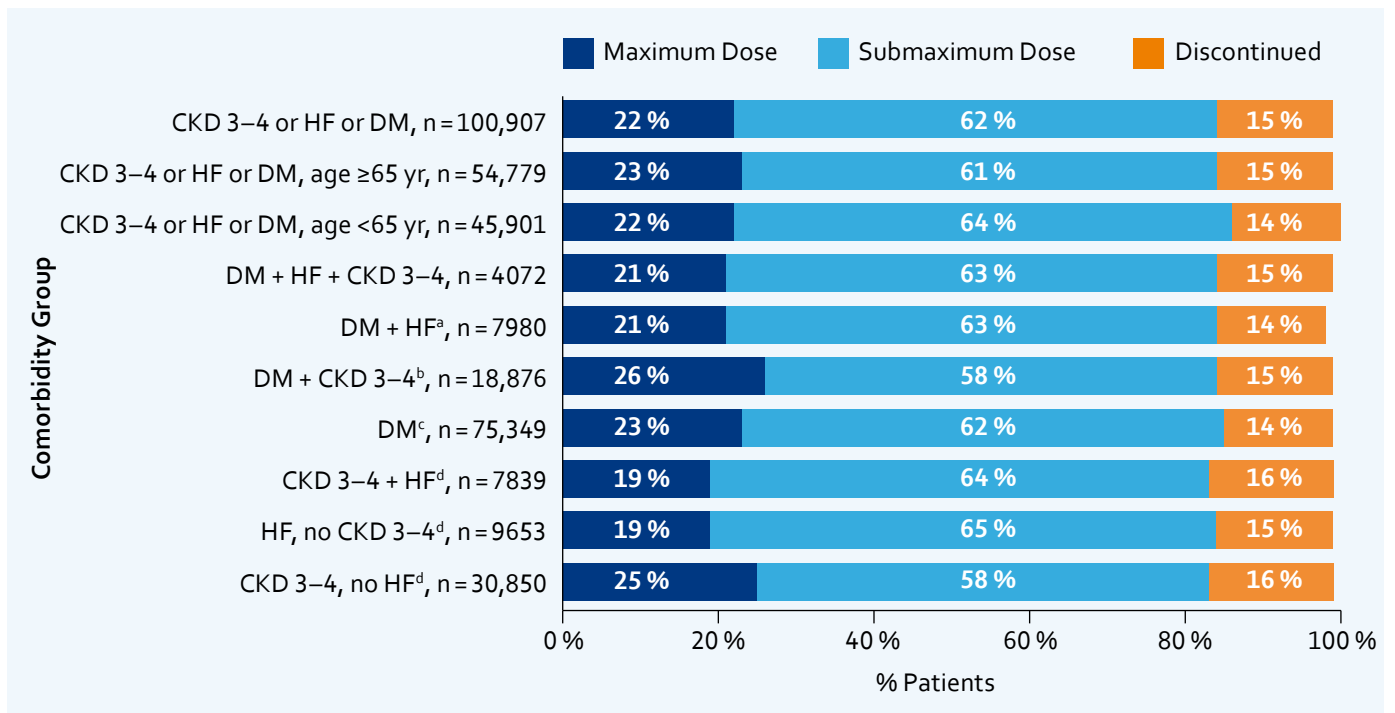
So konnte beispielsweise im Rahmen einer retrospektiven Analyse landesweiter dänischer Registerdaten bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz infolge eines Herzinfarktes gezeigt werden, dass Kaliumwerte außerhalb des Normbereichs bereits innerhalb kurzer Zeit zu einem signifikanten Anstieg des Mortalitätsrisikos führen [25].

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich bei der Datenanalyse dänischer Patienten mit Hypertonie [26]. Auch hier führten abweichende Serumkaliumwerte zu einem kurzfristigen Anstieg des Mortalitätsrisikos bei den Betroffenen. Zur Behandlung der Hypertonie wurden bei diesen Patienten Diuretika und RAAS-Inhibitoren eingesetzt. Aufgrund der kaliumsteigernden Wirkung dieser Substanzen stieg das Mortalitätsrisiko der Betroffenen deutlich an und entsprach dem von Hypertonie-Patienten im Alter von 71 bis 80 Jahren [26].

BEHANDLUNGSLÜCKEN AUFGRUND DES RISIKOS EINER HYPERKALIÄMIE

Aufgrund des hohen Risikos für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind weniger als 30 % der Patienten optimal mit RAAS-Inhibitoren versorgt [27]. Diese Medikamente mit protektiver und lebensverlängernder Wirkung sind jedoch essenziell zur Behandlung bei Nierenerkrankungen und Herzinsuffizienz (● **Abb. 2**).

Einer amerikanischen Studie zufolge erhalten lediglich 19 bis 26 % der Patienten die von evidenzbasierten Leitlinien empfohlene Dosis. Mehr als 58 bis 65 % der Patienten sind untertherapiert, bei 14 bis 16 % der Patienten wird die Behandlung ganz abgesetzt [27]. Dabei sind sowohl die Unterdosierung als auch der Behandlungsabbruch mit einer schlechten Prognose für die Patienten assoziiert.



So ist die Mortalitätsrate bei untertherapierten Patienten mit verstärkter Neigung zu Hyperkaliämie, d. h. Patienten mit Nieren- und Herzinsuffizienz sowie Diabetikern, mindestens doppelt so hoch wie bei Patienten unter maximaler RAAS-Inhibitor-Dosis [27].

Eine aktuelle Auswertung des schwedischen SWEDEHEART-Registers von Patienten mit Herzinfarkt und Anzeichen einer Herzinsuffizienz zeigt, dass Patienten mit schlechterer Nierenfunktion sowie Patienten mit einer höhergradig eingeschränkten Ejektionsfraktion (HF <40 %) am stärksten von einer Therapie mit einem Mineralocorticoid-Antagonisten (MRA) profitierten (● **Abb. 3**) [28]. Paradoxerweise werden aber gerade diese Patienten in der Praxis oftmals nicht ausreichend dosiert, aus Angst vor überhöhten Kaliumwerten [29].

BESONDERHEITEN BEI PATIENTEN MIT HERZINSUFFIZIENZ

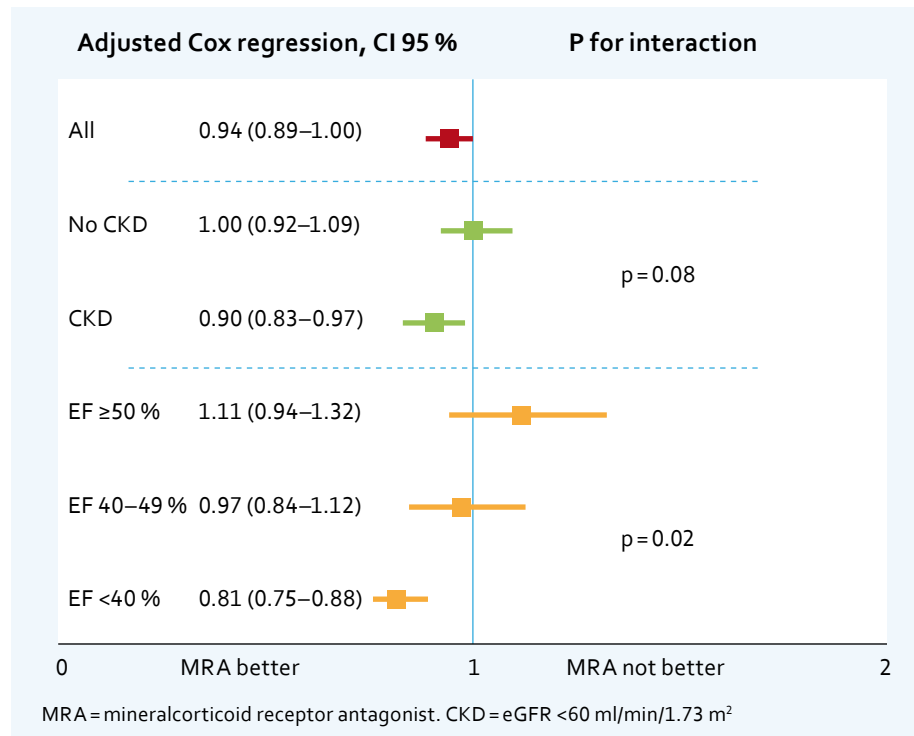
Für herzinsuffiziente Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion besteht gemäß den Leitlinien zur Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) eine Klasse-1A-Empfehlung zur Therapie mit einem Aldosteronantagonisten oder einem ACE-Hemmer zusätzlich zu einem Betablocker, um das Risiko für HF-Hospitalisierung und vorzeitigen Tod zu senken [30].

Sowohl die RALES-Studie (Randomized Aldactone Evaluation Study) als auch die EMPHASIS-HF-Studie (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) zeigen einen deutlichen Vorteil gegenüber Placebo in Bezug auf die Gesamtmortalität bei herzinsuffizienten Patienten der NYHA-(New York Heart Association-)Klassen II sowie III/IV, deren Behandlung zusätzlich zur Standardtherapie mit einem Aldosteronantagonisten erfolgte [31, 32]. Insgesamt ist die Prognose für Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III/IV deutlich schlechter im Vergleich zu Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II.

Die Kombinationstherapie von Aldosteronantagonisten und ACE-Hemmern ist jedoch bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz risikoreich, da es dosisabhängig zu einem deutlichen Anstieg von Hyperkaliämien kommt: Ab einer Dosis von 25 mg des Aldosteronantagonisten nimmt die Rate an Hyperkaliämien bereits deutlich zu [33].

Abbildung 2

Behandlungslücken bei unterschiedlichen Hyperkaliämie-Risikogruppen (nach Eppstein et al. 2015)

**Abbildung 3**

Wirksamkeit einer Mineralocorticoid-Antagonisten-Therapie (MRA) in Abhängigkeit von Ejektionsfraktion und Nierenfunktion bei Herzinsuffizienzpatienten (nach Löffman I et al. 2017)

Der RALES-Studie zufolge sollte demnach die Dosis in Abhängigkeit von Größe, Gewicht und Nierenfunktion des Patienten zwischen 25 und 50 mg gewählt werden, da hier ein pharmakologischer Effekt des Aldosteronantagonisten in Kombination mit einem ACE-Hemmer besteht, das Risiko für eine Hyperkaliämie jedoch noch nicht maximal ist.

Die Empfehlungen zur Anpassung der Therapie mit RAAS-Inhibitoren in Abhängigkeit der Serumkaliumkonzentration variiert zwischen den verschiedenen Leitlinien. So empfiehlt die Heart Failure Society of America (HFSA) in ihrer umfassenden Leitlinie zur Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2010 beispielsweise Aldosteronantagonisten nicht ab einer Serumkaliumkonzentration von 5 mmol/l zu geben [34]. Gemäß der Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2016 sollte die Dosis ab einer Serumkaliumkonzentration von 5,5 mmol/l reduziert oder intermittierend abgesetzt werden [35]. Das National Institute of Health and Care Excellence (NICE) empfiehlt in seiner Leitlinie zur chronischen Nierenerkrankung bei Erwachsenen aus dem Jahr 2014 erst bei einer Serumkaliumkonzentration über 6,0 mmol/l ein Absetzen der Therapie mit Aldosteronantagonisten [36].

Die tatsächliche Rate an Hyperkaliämien infolge der Gabe eines Aldosteronantagonisten liegt gemäß einer Metaanalyse von Vukadinović und Kollegen aus dem Jahr 2017 lediglich bei 54 % [37]. Aus diesem Grund sind bei Auftreten einer Hyperkaliämie stets auch andere Ursachen abzuklären. Diese können unter anderem ernährungsbedingt sein oder auf einer Verschlechterung der Nierenfunktion beruhen.

Die Behandlung einer akuten Hyperkaliämie (>6,0 mmol/l) kann gemäß ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2016 ein kurzfristiges Absetzen kaliumsparender Medikamente und RAAS-Hemmer erfordern. Diese sollten jedoch nicht dauerhaft abgesetzt werden, sondern unter Monitoring der Kaliumwerte vorsichtig wieder aufgenommen werden, um das Überleben des Patienten durch die Therapie nicht zu gefährden [38].

NEUE ANSÄTZE ZUR LANGZEITTHERAPIE DER HYPERKALIÄMIE

Die mitunter aus Angst vor dem Auftreten einer Hyperkaliämie vorgenommene Reduktion der RAAS-Blockade ist, wie bereits dargestellt, mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko für die Patienten verbunden [27, 29].

Um die Hyperkaliämie langfristig kontrollieren und gleichzeitig die Therapie der Grunderkrankung in optimaler Dosierung fortführen zu können, sind aktuell zwei innovative Therapieansätze verfügbar:

- Patiomer und
- Zirkonium-Cyclosilikat

1. Therapieansatz: Patiomer

Patiomer ist ein nicht resorbierbares Polymer, welches bei der Darmpassage vor allem im distalen Kolon überschüssiges Kalium bindet und dieses gegen Kalzium austauscht. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Therapieansatzes zur Behandlung und Prävention von Hyperkaliämien wurde in drei Studien untersucht:

Die Phase-II-Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN und die Phase-III-Studie OPAL-HK untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Patiomer bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung sowie das Auftreten bzw. Wiederauftreten einer Hyperkaliämie nach Herz-Kreislauf-Therapie mit RAAS-Inhibitoren [39, 40].

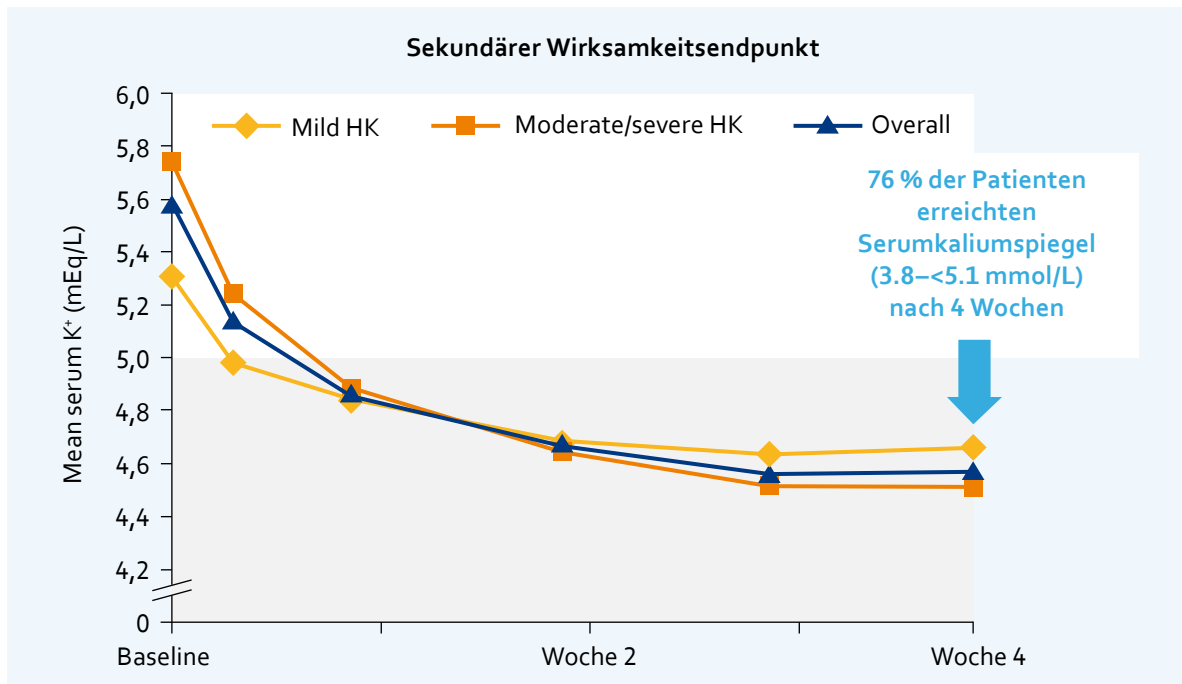
Die PEARL-HF-Studie untersucht die Wirksamkeit von Patiomer bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit klinischer Indikation für die Behandlung mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton [41]. Die Patienten hatten entweder zusätzlich eine chronische Nierenerkrankung im Stadium III und erhielten mindestens einen RAAS-Inhibitor oder Betablocker, oder sie hatten in den vergangenen sechs Monaten eine Hyperkaliämie, die den Abbruch der RAAS-Inhibitor- oder Betablockertherapie erforderte.

In der AMETHYST-DN-Studie wurden Patienten mit leichter und moderater Hyperkaliämie nach einer Run-in-Phase dosisabhängig mit Patiomer behandelt [42]. Bei Patienten mit leichter ($K^+ >5,0$ bis $5,5$) und moderater Hyperkaliämie ($K^+ >5,5$ bis $<6,0$) sank der Serumkaliumspiegel nach Verabreichung von Patiomer schnell ab und verblieb über einen langen Zeitraum auf einem stabilen Niveau. Nach Absetzen von Patiomer stieg die Serumkaliumkonzentration rasch wieder an.

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in der OPAL-Studie [40]. Auch hier konnte nach der Verabreichung von Patiomer ein schneller Abfall des Serumkaliumspiegels beobachtet werden. 76 % Prozent der Patienten erreichten nach vier Wochen eine Serumkaliumkonzentration im Normbereich von $3,8$ bis $<5,1$ mmol/l (● **Abb. 4**).

Ein wesentlicher Vorteil dieses neuen Langzeittherapieansatzes ist die Möglichkeit der Fortführung der kardio- und nephroprotektiven Behandlung. So ist in der Regel unter Patiomer weder ein Absetzen noch eine Dosisreduktion der RAAS-Inhibitoren erforderlich, und die Therapie kann bei stabilen Serumkaliumspiegeln aufrechterhalten werden [40]. Im Rahmen der OPAL-Studie konnte gezeigt werden, dass sich unter der Therapie mit Patiomer die Zahl der Patienten, die tatsächlich RAAS-Inhibitoren erhielten, mehr als verdoppelt hat. Und auch das Wiederauftreten einer Hyperkaliämie wurde bei den Patienten in der OPAL-Studie durch Patiomer im Vergleich zu Placebo verzögert [40].

Kalium ist ein Trigger der Aldosteronfreisetzung. Durch die Gabe von Patiomer gelingt es, Aldosteron auf einem niedrigen Niveau zu halten [40]. Hohe Aldosteronwerte sind mit einer erhöhten Stimulation des Mineralokortikoid-Rezeptors assoziiert. Sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass diese Liganden-Rezeptor-Wechselwirkung die Progression von Herz- und Nierenerkrankungen fördert. Durch das Blockieren der Wechselwirkung haben Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) im Rahmen der OPAL-Studie

**Abbildung 4**

Verlauf der Serumkaliumspiegel nach Patiomer-Gabe bei Patienten mit milder bzw. moderater Hyperkaliämie (nach Weir et al. 2015)

eine positive Wirkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und nach Erleiden eines Herzinfarktes gezeigt [40]. Darüber hinaus führt die Blockade des Mineralokortikoid-Rezeptors zu einer Senkung des Blutdrucks und der Albuminurie, sodass durch diesen Behandlungsansatz die Progression von Nierenerkrankungen gesenkt werden könnte.

Auch im Rahmen der PEARL-HF-Studie bestätigte sich die Wirkung von Patiomer. Bereits an Tag 3 kam es zu einer deutlichen Abnahme der Kaliumwerte bei den mit Patiomer behandelten Patienten [41]. Am Ende der Therapie zeigte sich unter Patiomer im Vergleich zu Placebo eine signifikante Abnahme der Serumkaliumwerte ($-0,45$ mmol/l, $p=0,001$).

Im Rahmen der PEARL-HF-Studie sind derzeit unter dem Namen CONTINUE-HF eine Phase-IV-Studie und eine nicht interventionelle Studie (NIS) in Planung. Die Studien sollen bei hyperkaliämischen Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion sowie niereninsuffizienten Patienten mit Hyperkaliämie die Optimierung der RAAS-Inhibitortherapie ermöglichen. Die Studien sehen folgende Behandlungskonzepte vor:

- Phase-IV-Studie: MRA plus Patiomer versus Standardtherapie
- NIS: RAAS-Inhibitor plus Patiomer im klinischen Alltag

2. Therapieansatz: Zirkonium-Cyclosilikat

Bei dem zweiten Therapieansatz zur Behandlung der Hyperkaliämie handelt es sich um den Kationenaustauscher Zirkonium-Cyclosilikat (ZS-9). Dieser ist in der Lage, selektiv Kalium im Austausch gegen Natrium aufzunehmen [43]. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde im Rahmen der klinischen Phase-III-Studie HARMONIZE untersucht [44].

In einer Subgruppenanalyse der Studie betrachteten Anker und Kollegen Patienten mit Herzinsuffizienz, mit und ohne RAAS-Therapie, gesondert. Die Studienteilnehmer erhielten in einer 48-stündigen open-label Run-in-Phase dreimal täglich 10 g ZS-9. Patienten, bei denen ein Kaliumnormwert (3,5 bis 4,9 mmol/l) erzielt werden konnte, wurden nachfolgend für eine Weiterbehandlung mit einmal täglich ZS-9 in verschiedenen Dosierungen (5, 10 oder 15 g) oder Placebo für die Dauer von 28 Tagen randomisiert [45].

Innerhalb von 48 Stunden führte die Behandlung mit ZS-9 an Patienten mit Herzinsuffizienz in allen Dosierungsarmen zu einer signifikanten Reduktion der Kaliumwerte im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$) [45]. Eine Anpassung der RAAS-Therapie war nicht erforderlich.

NEUE THERAPIEANSÄTZE IN DEN LEITLINIEN DER ESC

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse dieser neuen Therapieansätze zur Senkung der Kaliumspiegel finden sowohl Patiromer als auch Zirkonium-Cyclosilikat bereits in den ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2016 für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz Erwähnung [38].

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Die akute Hyperkaliämie stellt immer einen medizinischen Notfall dar.
- Hyperkaliämien sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.
- Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und verstärkt bei Vorliegen eines kardiorenenalen Syndroms sind besonders gefährdet.
- Hyperkaliämien können durch evidenzbasierte Therapien induziert werden.
- Innovative Kaliumbinder sind in der Lage, einer Hyperkaliämie vorzubeugen und diese zu behandeln.
- Ihr Einsatz kann insbesondere bei Patienten mit Herz- und/oder Niereninsuffizienz als supportive Maßnahme die notwendige Fortsetzung bzw. die optimale Dosierung der kardio- und nephroprotektiven Therapie ermöglichen.

LITERATUR

1. Einhorn LM et al., Arch Intern Med. 2009 Jun 22;169(12):1156–1162.
2. Yancy CW et al., J Am Coll Cardiol 2013 June 5 [E-pub ahead of print].
3. McMurray JJ et al., Eur Heart J. 2012 Jul;33(14):1787–1847.
4. National Kidney Foundation. Guideline 11: Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in CKD. In: K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. 2002. www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bp/guide_11.htm#table131.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [UK]. Chronic kidney disease (CG73): Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2008. <http://www.nice.org.uk/CG73>.
6. Lindendorf J et al., J Card Fail. 2010;16(6):e1-e194.
7. Spironolactone FI 2011.
8. Pepin J, Shields C, Emerg Med Pract. 2012;14(2):1–17.
9. Asirvatham JR et al., N Am J Med Sci. 2013;5(4):255–259.
10. Lehnhardt A et al., Pediatr Nephrol. 2011 Mar; 26(3): 377–384.
11. Freeman SJ, Fale AD, Br J Anaesth. 1993 Feb;70(2):226–7.
12. Browning JJ, Channer KS, Br Med J (Clin Res Ed). 1981 Nov 21; 283(6303): 1366.
13. Hollander-Rodriguez JC, Calvert JF Jr., Am Fam Physician. 2006;73(2):283–290.
14. Dunn JD et al. Am J Manag Care. 2015;21(15 Suppl):s307–315.
15. Harel Z et al., Am J Med. 2013 Mar;126(3):264.e9–24.
16. Bombardieri AS et al., Am J Emerg Med. 2009 Jul;27(6):753.e1–2.
17. Herold G. Innere Medizin. Ausgabe 2016.

18. Pohl H et al., Sodium and potassium in health and disease. In: Sigel A, Sigel H, and Sigel RKO (eds). *Interrelations Between Essential Metal Ions and Human Diseases, Metal Ions in Life Sciences*. Ausgabe 2013. Springer Science+Business Media Dordrecht. S.29–47.
19. Ueda Y et al., *Kidney Res Clin Pract*. 2016 Jun;35(2):78–83.
20. Miao Y et al., *Diabetologia*. 2011 Jan;54(1):44–50.
21. Heerspink HJ et al., *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Mar;21(3):299–309.
22. Palmer BF, *N Engl J Med* 2004; 351:585–592.
23. Gerdemann, A., Griese-Mammen, N., Govi-Verl.2010.
24. Pitt B et al. *AHA* 2014.
25. Krogager ML et al., *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015 Oct;1(4):245–251.
26. Krogager ML et al., *Eur Heart J* 2017 Jan 7; 38(2):104–112.
27. Epstein M et al., *Am J Manag Care* 2015;21:S212-S220.
28. Löfman I et al., *Eur Heart J* 2017; Vol 38, Issue suppl. 1, ehx501.1.249.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx501.249>.
29. McCullough PA et al., *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2014; 15 (1): 11–23.
30. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). *ESC Pocket Guidelines: Herzinsuffizienz, Version 2016*.
31. Pitt B et al., *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
32. Zannad F et al., *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
33. The RALES Investigators. *Am J Cardiol*. 1996 Oct 15;78(8):902–907.
34. Lindenfeld J et al., *J Card Fail*. 2010 Jun;16(6):e1-194.
35. Ponikowski P et al., *Eur J Heart Fail* 2016;37:2129–2200.
36. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Chronic kidney disease in adults: assessment and management (CG182)* 2014. www.nice.org.uk/guidance/cg182. Accessed June 2017.
37. Vukadinović D et al., *Am Heart J*. 2017 Jun;188:99–108.
38. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–2200.
39. Bakris GL et al., *JAMA*. 2015 Jul 14;314(2):151–161.
40. Weir M et al., *N Engl J Med*. 2015 Jan 15;372(3):211–221.
41. Pitt B et al., *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(7):820–828.
42. Bushinsky DA et al., *Kidney Int*. 2015 Dec;88(6):1427-1433.
43. Pitt B et al., *Hypertension* 2015;66:731–738.
44. Kosiborod M et al., *JAMA* 2014;312:2223–2233.
45. Anker SD et al., *Eur J Heart Fail*. 2015 Oct;17(10):1050–1056.

Autoren

Prof. Dr. Michael Böhm
Direktor der Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. Hermann Haller
Direktor der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen
an der Medizinischen Hochschule Hannover
30625 Hannover

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

© vectorlia, Annett Seidler – Fotolia.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Symptome können auf eine Hyperkaliämie hinweisen?

1. Muskelschwäche
2. Lähmungen
3. Parästhesien
4. Arrhythmien
5. Euphorie

- Alle Antworten sind richtig.
- Nur Antwort 3 ist richtig.
- Die Antworten 2, 4 und 5 sind falsch.
- Mit Ausnahme der Antwort 5 sind alle Antworten richtig.
- Nur Antworten 1, 2 und 5 sind richtig.

? Welche Serumkaliumkonzentrationen weisen im Allgemeinen auf das Vorliegen einer Hyperkaliämie hin?

- Serumspiegel ≥ 3 mmol/l
- Serumspiegel ≥ 4 mmol/l
- Serumspiegel > 5 mmol/l
- Serumspiegel $< 3,5$ mmol/l
- Serumspiegel ≥ 7 mmol/l

? Welche labordiagnostischen Fehler können zu verfälschten Kaliumwerten (Pseudohyperkaliämie) führen?

1. Zu lange Lagerung des Serums vor der Zentrifugation
2. Zu starkes Vakuum bei der Aspiration
3. Verletzungen bei der Venenpunktion
4. Probenlagerung im Kühlschrank
5. Physikalische Einflüsse wie Hitze

- Alle Antworten sind richtig.
- Nur Antwort 3 ist richtig.
- Die Antworten 2, 4 und 5 sind falsch.
- Mit Ausnahme der Antwort 3 sind alle Antworten richtig.
- Nur Antworten 1, 2 und 5 sind richtig.

? Welche der nachfolgenden Behandlungsoptionen ist ungeeignet, den Serumkaliumspiegel zu senken?

- Insulin und Glucose
- Vitamin-K
- Beta-2-Sympathomimetika
- Schleifendiuretika
- Natriumbikarbonat

? Welche Aussage ist falsch?

- Eine Hyperkaliämie entsteht z. B. dann, wenn Körperzellen vermehrt Kalium freisetzen wie z. B. durch Hämolyse, Azidose sowie durch schwere Verletzungen, Verbrennungen oder Infektionen.
- Die akute Hyperkaliämie zeigt sich im EKG als spitzgipfliges T, breiter QRS-Komplex und als eine abgeflachte P-Welle.
- Zur Langzeitkontrolle des Serumkaliumspiegels sind Beta-2-Sympathomimetika Therapie der ersten Wahl.
- Die Therapie mit Natriumpolystyrolsulfonat (SPS) wird mit dem Auftreten zahlreicher Nebenwirkungen, wie Nekrosen, Ulzerationen, Perforationen und der Bildung von SPS-Kristallen, in Verbindung gebracht.
- Mit Progression der Niereninsuffizienz sinkt die Kaliumausscheidung signifikant ab.

? Welcher der nachfolgenden Aussagen zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist falsch?

- Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) besteht aus einer Kaskade der Funktionsproteine Renin, Angiotensin I und II und Aldosteron.
- RAAS-Inhibitoren greifen auf verschiedenen Ebenen in die Wirkkaskade dieses Systems ein.
- Renin wird in den Nieren gebildet und katalysiert die Bildung von Angiotensin I.
- Angiotensin I wird durch das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) in Angiotensin II umgewandelt.
- Angiotensin II erweitert die Gefäße und hemmt die Synthese von Aldosteron.

? Welche Aussage zur Anpassung der Therapie der Hyperkaliämie bei verschiedenen Grunderkrankungen ist falsch?

- Vermeidung kaliumhaltiger Nahrungsmittel
- Einsatz von Diuretika
- Keine nicht steroidal entzündungshemmenden (NSAIDs)
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte einmal im Jahr eine Kaliumkontrolle erfolgen.
- Bei Herzinsuffizienz sollte eine Reduktion der RAAS-Blockade erwogen werden.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Wie hoch ist die tatsächliche Rate an Hyperkaliämien infolge der Gabe eines Aldosteronantagonisten laut einer Untersuchung von Vukadinović et al. aus dem Jahr 2017?

- 5,4 %
- 45 %
- 52 %
- 54 %
- 72 %

? Welche Aussage zu Patiomer ist richtig?

1. Patiomer ist ein nicht resorbierbares Polymer, welches bei der Darmpassage vor allem im distalen Kolon überschüssiges Kalium bindet und dieses gegen Kalzium austauscht.
2. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Patiomer wurde in drei Studien untersucht.
3. In der AMETHYST-DN-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit leichter und moderater Hyperkaliämie der Serumkaliumspiegel nach Verabreichung von Patiomer schnell absank und über einen langen Zeitraum auf einem stabilen Niveau verblieb.
4. In der OPAL-Studie erreichten 76 % der Patienten unter Patiomer nach vier Wochen eine Serumkaliumkonzentration im Normbereich von 3,8 bis <5,1 mmol/l.
5. Im Rahmen der OPAL-Studie konnte gezeigt werden, dass sich unter der Therapie mit Patiomer die Zahl der Patienten, die tatsächlich RAAS-Inhibitoren erhielten, mehr als verdoppelt hat.

- Nur Antwort 1 ist richtig.
- Nur die Antworten 2, 3 und 5 sind richtig.
- Mit Ausnahme der Antwort 2 sind alle Antworten richtig.
- Nur Antworten 2 und 5 sind richtig.
- Alle Antworten sind richtig.

? Welche Aussage zu Zirkonium-Cyclosilikat (ZS-9) ist falsch?

- Der Kaliumbinder Zirkonium-Cyclosilikat wird zu 98 % intestinal resorbiert und führt zu einer vermehrten Kaliumausscheidung über die Nieren.
- Zirkonium-Cyclosilikat (ZS-9) ist ein Kationenaustauscher, der selektiv Kalium im Austausch gegen Natrium aufnimmt.
- In einer Subgruppenanalyse der HARMONIZE-Studie führte die Behandlung mit ZS-9 bei Patienten mit Herzinsuffizienz innerhalb von 48 Stunden zu einer signifikanten Reduktion der Kaliumwerte im Vergleich zu Placebo.
- Die neuen Therapieansätze zur Senkung der Kaliumspiegel – Patiomer und Zirkonium-Cyclosilikat – finden bereits in den ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2016 für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz Erwähnung.
- Eine Anpassung der RAAS-Therapie war bei den Patienten der HARMONIZE-Subgruppenanalyse nicht erforderlich.