

# **Diplomarbeit**

## **Häufigkeit, Relevanz und Prognose von Elektrolytstörungen bei Herzinsuffizienz**

eingereicht von

**Miriam Niederau**

Geb.Datum: 28.07.1983

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

Universitätsklinik für Innere Medizin/ klinische Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. Friedrich Fruhwald**

### *Eidesstattliche Erklärung*

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am .....

Unterschrift.....

Um die Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit zu erleichtern, habe ich mich dazu entschieden das generische Maskulinum zu verwenden. Jedoch möchte ich darauf hinweisen, dass sowohl weibliche als auch männliche Personen hierunter zu verstehen sind.

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Fruhwald für die gute Betreuung und die Hilfestellung beim Verfassen dieser Arbeit, für die Tipps und Ideen, die Ratschläge und Verbesserungsvorschläge bedanken. Die Zusammenarbeit hat mir Spaß gemacht und ich habe wichtige Dinge für mein späteres (Berufs-)Leben mitnehmen können.

Außerdem möchte ich allen danken, die mich auf dem langen und teilweise steinigen Weg zu meinem Abschluss begleitet und unterstützt haben. Dazu gehören meine Familie, Freunde und Kommilitonen.

**VIELEN DANK** euch allen!!!

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Herzinsuffizienz ist v.a. in den Industriestaaten mittlerweile zu einer Volkskrankheit geworden. Die Genese ist als multifaktoriell anzusehen. Um die Diagnose stellen zu können, müssen die von der European Society of Cardiology (ESC) aufgestellten Kriterien erfüllt sein. Die Entwicklung von individuellen Therapiestrategien nach den Empfehlungen der ESC Guidelines ist der Kern einer erfolgsorientierten Therapie. Die Niere spielt im Elektrolythaushalt die zentrale Rolle was Regulation und Aufrechterhaltung von konstanten Elektrolytspiegeln betrifft. Hier greifen auch einige für Herzinsuffizienz verwendete Medikamente an. Diuretika sowie Aldosteronantagonisten sind in der Therapie der Herzinsuffizienz verankert. Sie können den Elektrolythaushalt beeinflussen und zu Elektrolytstörungen führen. Im Besonderen sind Kalium und Natrium betroffen.

**Methoden:** Zur Datenerhebung wurden die lokalen Daten aus dem Herzinsuffizienzregister der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz (AG-HI) der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) herangezogen. Patienten, die erstmalig in einer Spezialambulanz vorstellig wurden, wurden nach Einholen des Einverständnisses in dieses Register aufgenommen und mit einer Erst- und einer Follow- Up Untersuchung nach 12 Monaten begleitet. Anhand der Natrium- und Kaliumwerte der Erstuntersuchung wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt: Normalgruppe, Hypo-/Hpernatriämie, Hypo-/Hyperkaliämie sowie deren Kombinationen. Die Hypokaliämie, Hypernatriämie und Hyperkaliämie mit gleichzeitiger Hypernatriämie wurden aufgrund des sehr geringen Vorkommens (n=1) nicht weiter berücksichtigt.

**Resultate:** Das Patientenkollektiv bestand im Zeitraum von 2006 bis 2010 aus 228 Patienten (189 Männer, 39 Frauen, mittleres Alter  $60 \pm 13$  Jahre). Die medikamentöse Therapie bei Erstuntersuchung bestand aus ACE- Hemmer bei 175 Patienten (77 %), Angiotensin Rezeptor Blocker bei 36 Patienten (16 %), Angiotensin Rezeptor Blocker oder ACE- Hemmer bei 207 Patienten (91 %), Diuretika bei 166 Patienten (73 %), Aldosteronantagonisten bei 132 Patienten (58 %) und  $\beta$ - Blocker bei 205 Patienten (90 %). Der Großteil der Patienten war mit NYHA Klasse II (44 %) und III (37 %) klassifiziert.

Insgesamt wiesen 43 Patienten (19 %) eine Elektrolytstörung bei Erstuntersuchung auf.

Nach 12 Monaten waren 17 Patienten verstorben, 15 aus der Gruppe mit normalen Elektrolyten und 2 aus der Gruppe mit Elektrolytstörungen, wobei letztere aus der Gruppe mit Hyponatriämie sowie Hyponatriämie plus Hyperkaliämie stammten. Insgesamt wurden 111 Patienten rehospitalisiert, wobei 48 % aus der Normalgruppe und 51 % aus der Gruppe mit Elektrolytstörungen stammten. Die Patienten mit Elektrolytstörungen waren im Mittel länger rehospitalisiert als Patienten mit normalen Elektrolyten.

Im Hinblick auf Medikamentendosierungen mit möglichem Einfluss auf die Elektrolyte konnte folgendes beobachtet werden. Spironolacton wurde in der Gruppe der kombinierten Elektrolytstörungen in einer höheren Dosierung verordnet als in der Normalgruppe (59 mg/d vs. 38 mg/d). Dagegen wurde Furosemid in der Gruppe der Hyponatriämie wesentlich höher dosiert als in der Normalgruppe (69 mg/d vs. 43 mg/d).

**Diskussion:** Elektrolytstörungen sind ein relativ häufiger Befund bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Solche Patienten sind länger rehospitalisiert als Patienten mit normalen Elektrolyten, vor allem wenn eine Hyperkaliämie oder eine kombinierte Hyponatriämie/Hyperkaliämie vorliegt. Ein möglicher Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie der Erkrankung liegt nahe, da einzelne Elektrolytstörungen mit signifikant höheren Dosierungen von Diuretika einhergehen als in der Normalgruppe. Aus diesem Grund sind eine kritische Überprüfung der Medikation sowie engmaschige Kontrollen der Laborwerte zu fordern.

## Abstract

**Introduction:** Heart Failure has become a widespread disease especially in the industrialized countries and has a multifactorial origin. To make the definite diagnosis of heart failure the ESC has developed a few criteria which have to be fulfilled. Effective therapeutic strategies should be according to ESC Guidelines. The kidney has a central role in electrolyte metabolism and has to maintain concentrations stable and to regulate if it's necessary. The kidney is crucial for several heart failure medications. Diuretics and Aldosterone antagonists are standard therapy in heart failure. Both can cause electrolyte imbalance especially for potassium and sodium concentrations.

**Methods:** For this master thesis I used data from the Heart Failure Registry of the Austrian Society of Cardiology. All patients who were seen in the heart failure clinic for the first time were invited to participate in this registry and, after giving their approval, data were recorded. These patients were examined in a first checkup and in a follow up one year later. All data from these patients were anonymously divided according to electrolyte imbalances at their first visit. Patients were classified into four groups of electrolyte imbalances: Hyperkalemia, Hyponatremia, normal electrolyte and Hyperkalemia combined with Hyponatremia at baseline.

**Results:** From 2006 up to 2010 we obtained data from 228 patients (189 men, 39 women, mean age 60 +/-13 years). Medical therapy at first visit was the following: ACE- Inhibitor (ACEI's) 175 patients (77 %), Angiotensin Receptor Blocker (ARB) 36 patients (16 %), ARB or ACEI's 207 patients (91 %), Diuretics 166 patients (73 %), Aldosteronantagonists 132 patients (58 %) und  $\beta$ - Blocker 205 patients (90 %). Most patients were in NYHA-class II (44 %) and III (37 %).

Overall 43 patients (19 %) had electrolyte imbalances at their first visit. After 12 months 17 patients had died, 15 from the normal group and 2 from the group with electrolyte imbalances. One patient of the hyponatremia group and one of the group with combined imbalances (hyperkalemia with hyponatremia) died. Overall 111 patients were rehospitalised: 48 % patients from the normal group and 51 % from the electrolyte imbalance

ance group. Patients with electrolyte imbalances were longer rehospitalised than patients with normal electrolyte levels.

The following observations have been made in regard to doses of medication that could have impact on electrolyte levels. Spironolacton was dosed much higher in the group of combined electrolyte imbalances than in the normal group (59 mg/d vs. 38 mg/d) but statistically not significant. In contrast Furosemid was dosed much higher in the Hyponatremia group than in the normal electrolyte group (69 mg/d vs. 43 mg/d).

**Discussion:** Electrolyte imbalances are frequently seen in patients with heart failure.

Those patients are longer rehospitalised than patients with normal electrolytes, especially when they show a hyperkalemia or a combined hyponatremia/ hyperkalemia. A connection seems likely between medication and electrolyte imbalances because some electrolyte imbalances have significantly higher doses of diuretics than patients with normal electrolytes. Because of this the medical therapy should be monitored and regular control of the electrolyte levels should be part of care.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung</b> .....	<b>3</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>6</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>11</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>14</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>15</b>
1.1 Grundlagen der Herzinsuffizienz.....	15
1.1.1 Definition.....	15
1.1.2 Klassifikation/ Einteilung.....	16
1.1.3 Epidemiologie und Prognose .....	18
1.1.4 Ätiopathogenese .....	18
1.1.5 Diagnostik.....	20
1.1.6 Therapie .....	21
1.1.6.1 nicht medikamentöse Therapien .....	21
1.1.6.2 medikamentöse Therapien .....	25
1.1.6.2.1 Angiotensin- Converting- Enzyme Inhibitor (ACE- Hemmer).....	25
1.1.6.2.2 $\beta$ - Blocker.....	25
1.1.6.2.3 Aldosteronantagonisten.....	26
1.1.6.2.4 Angiotensinrezeptor- Blocker (ARB).....	26
1.1.6.2.5 Digoxin .....	27
1.1.6.2.6 Diuretika .....	27
1.1.6.2.7 Zusatzmedikamente der Therapie .....	28

1.1.6.3 Therapieschema der HI.....	28
1.2 Niere und Elektrolythaushalt .....	29
1.3 Elektrolytwirksame Medikamente und Elektrolytstörung .....	30
1.3.1 Hyponatriämie.....	32
1.3.2 Hypernatriämie .....	32
1.3.3 Hypokaliämie.....	33
1.3.4 Hyperkaliämie .....	33
<b>2. Methoden.....</b>	<b>36</b>
2.1 Herzinsuffizienz Register Austria .....	36
2.2 Studiendesign.....	36
2.2.1 Datenerhebung und Datenübertragung .....	36
2.2.2 Datenauswertung.....	37
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
3.1 Beschreibung der Gesamtkohorte.....	39
3.1.1 Outcome nach 12 Monaten .....	41
3.2 Beschreibung der Einzelgruppen .....	42
3.2.1 Normalgruppe .....	42
3.2.2 Hyperkaliämie .....	43
3.2.3 Hypokaliämie.....	44
3.2.4 Hypernatriämie .....	44
3.2.5 Hyponatriämie.....	44
3.2.6 kombinierte Störung .....	45
3.2.6.1 Hyperkaliämie plus Hyponatriämie .....	45
3.2.6.2 Hyperkaliämie plus Hypernatriämie.....	46
3.3 Risikogruppe für Elektrolytstörungen.....	46
3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	48

<b>4. Diskussion .....</b>	<b>51</b>
4.1 Elektrolytstörungen im Vergleich .....	52
4.1.1 Störungen des Natriumhaushalts.....	52
4.1.1.1 Hyponatriämie .....	52
4.1.1.2 Hypernatriämie.....	53
4.1.2 Störungen des Kaliumhaushalts.....	54
4.1.2.1 Hypokaliämie .....	54
4.1.2.2 Hyperkaliämie.....	55
4.2 Medikamentöse Ursachen.....	56
4.3 Risikopopulationen für Elektrolytstörungen .....	58
4.4 Schlussfolgerungen .....	59
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>61</b>

## Glossar und Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
ACEI's	Angiotensin- Converting- Enzyme Inhibitors
ACE Hemmer	Angiotensin- Converting- Enzyme Hemmer
ACS	akutes Koronarsyndrom
ADH	Antidiuretisches- Hormon
AHA	American Heart Association
ANP	atriale natriuretic peptide
ARB	Angiotensinrezeptor- Blocker
AV- Block	atrioventrikulärer Block
BNP	brain natriuretic peptide
CMP	Kardiomyopathie
CPAP	continuous positive airway pressure
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HI	Herzinsuffizienz
KI	Kontraindikation
LVAD	links ventrikuläres Unterstützungssystem
LV- EF	linksventrikuläre Auswurffrac tion
MI	Myokardinfarkt

MRT	Magnetresonanztomographie
NT pro- BNP	N terminales pro brain natriuretic peptide
NW	Nebenwirkung
NYHA	New York Heart Association
OSAS	obstruktives Schlaf Apnoe Syndrom
ÖKG	Österreichische Kardiologische Gesellschaft
RAAS	Renin- Angiotensin- Aldosteron- System
SCD	sudden cardiac death
UW	unerwünschte Wirkung

# Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Pathogenese der HI mit freundlicher Genehmigung der Praxis Dr.med. Tugendheim (7).....</i>	<i>19</i>
<i>Abbildung 2 Algorithmus zur Diagnostik der chronischen HI modifiziert nach (1) .....</i>	<i>21</i>
<i>Abbildung 3 Therapieschema nach NYHA Stadien modifiziert nach (1) .....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 4 Angriffsorte der Diuretika mit freundlicher Genehmigung von wissenschaftliche Verlage GmbH Stuttgart (10).....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 5 NYHA Verteilung in der Gesamtkohorte.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 6 absolute Verteilung der NYHA Stadien .....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 7 Todesursachen in der Gesamtkohorte.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 8 Verteilung der Todesursachen in der Normalgruppe .....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 9 mittlere Dosierung in mg/ Tag .....</i>	<i>49</i>

# Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Definition der Herzinsuffizienz (1)</i> .....	16
<i>Tabelle 2 Klassifikation der HI nach NYHA (1)</i> .....	17
<i>Tabelle 3 Klassifikation der HI nach der AHA bzw. dem ACC (4)</i> .....	17
<i>Tabelle 4 Die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach der National Kidney Foundation (19)</i> .....	35
<i>Tabelle 5 Verteilung der Medikamente</i> .....	48
<i>Tabelle 6 Verteilung der Rehospitalisierung</i> .....	50

# **1. Einleitung**

## **1.1 Grundlagen der Herzinsuffizienz**

### **1.1.1 Definition**

Bei der Definition der Herzinsuffizienz (HI) gilt es sowohl den pathophysiologischen als auch den klinischen Aspekt zu berücksichtigen. Diese müssen in ihrer Ausprägung nicht miteinander korrelieren (1).

Unter dem Begriff der Herzinsuffizienz versteht man pathophysiologisch eine Funktionsstörung des Herzens mit herabgesetztem Herzzeitvolumen, in deren Folge nicht genügend Blut durch die Körperperipherie gepumpt wird, um die Durchblutung aller Organe zu gewährleisten und ihren metabolischen Bedarf in Ruhe oder unter Belastung zu decken (2; 3). Aus klinischer Sicht ist die Herzinsuffizienz ein Syndrom, das den Endpunkt verschiedenster kardialer und auch nicht kardialer Erkrankungen, z.B. Amyloidose darstellt die sich mit charakteristischen, jedoch nicht spezifischen Symptomen wie Dyspnoe, Müdigkeit, Leistungsschwäche, Flüssigkeitsretention infolge einer kardialen Funktionsstörung äußert (2; 3). Weitere Symptome bzw. Zeichen der HI können sein: Gewichtsverlust bzw. verminderter Appetit, kalte Extremitäten, Unterschenkelödeme, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit, Lungenödem, Aszites etc. (1).

Die European Society of Cardiology (ESC) hat die Herzinsuffizienz wie folgt definiert (1):

---

**Herzinsuffizienz ist ein Syndrom bei dem Patienten folgende Merkmale zeigen:**

**Charakteristische Symptome der Herzinsuffizienz (Atemnot in Ruhe oder bei Belastung, Unterschenkelödeme, Müdigkeit, Mattigkeit)**

**UND**

**Typische Zeichen der Herzinsuffizienz (Tachykardie, Tachypnoe, pulmonale Rasselgeräusche, Pleuraergüsse, periphere Ödeme, erhöhter Jugularvenendruck, Hepatomegalie)**

**UND**

**Objektiver Nachweis einer strukturellen oder funktionellen Anomalität des Herzens in Ruhe (Kardiomegalie, dritter Herzton, erhöhtes natriuretisches Peptid (ANP/ NT pro-BNP), Herzgeräusche, abnormes Echokardiogramm)**

---

**Tabelle 1 Definition der Herzinsuffizienz (1)**

## **1.1.2 Klassifikation/ Einteilung**

Die HI kann nach unterschiedlichen Gesichtspunkten klassifiziert werden. So wird z.B. eine Unterteilung zwischen systolischer und diastolischer HI aber auch zwischen rechts- und linksventrikulärer bzw. einer globalen HI getroffen. Des Weiteren kann eine HI in akut oder chronisch eingeteilt werden. Jedoch ist zu beachten, dass der Begriff „akut“ nicht klar definiert ist und somit zu Missverständnissen in seinem Gebrauch führt. Akut wird sowohl für die Angabe des Schweregrads einer bestehenden als auch für die Erstmanifestation oder die Dekompensation einer HI genutzt und gibt somit verschiedene klinisch relevante Situationen wieder (1). Daher wird dazu angeraten folgende Begriffe zu nutzen (1):

- Neu aufgetretene HI = Erstmanifestation
- Transiente HI = symptomatische HI über einen bestimmten Zeitraum mit möglicher Therapieoption
- Chronische HI = bestehende HI mit medikamentöser Langzeittherapie (80% der Fälle)

Heute hat sich im klinischen Alltag die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) durchgesetzt, die sich primär auf die Klinik der Patienten bezieht um eine Einteilung vor zu nehmen.

---

#### Stadien der Herzinsuffizienz nach der NYHA anhand der klinischen Symptomatik

<b>NYHA I</b>	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität; körperliche Betätigung bedingt keine Dyspnoe, keinen Leistungsknick oder Palpitationen
<b>NYHA II</b>	Milde Einschränkung körperlicher Aktivität; keine Beschwerden in Ruhe; normale körperliche Betätigung bedingt Dyspnoe, Palpitationen oder Leistungsabfall
<b>NYHA III</b>	Höhergradige Einschränkung körperlicher Aktivität; keine Beschwerden in Ruhe; leichteste körperliche Betätigung bedingt Dyspnoe, Palpitationen oder Leistungsabfall
<b>NYHA IV</b>	Höchste Einschränkung körperlicher Aktivität und Beschwerden in Ruhe; jegliche körperliche Betätigung bedingt oben genannte Symptome

---

**Tabelle 2 Klassifikation der HI nach NYHA (1)**

Während die NYHA Klassifikation eher den funktionellen Aspekt der HI beleuchtet, gibt es von der American Heart Association (AHA) in Zusammenarbeit mit dem American College of Cardiology (ACC) eine Klassifikation, die den strukturellen Schaden des Herzmuskels als Ursache der HI, wie nachfolgend abgebildet, einteilt (1).

---

#### Stadien der Herzinsuffizienz nach AHA/ ACC

<b>Stadium A</b>	Hohes Risiko eine HI zu entwickeln ohne Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung oder Symptome einer HI
<b>Stadium B</b>	Bestehende strukturelle Herzerkrankung mit Ausbildung einer asymptomatischen HI
<b>Stadium C</b>	Symptomatische HI bei bestehender struktureller Herzerkrankung
<b>Stadium D</b>	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und Symptome der HI in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie

---

**Tabelle 3 Klassifikation der HI nach der AHA bzw. dem ACC (4)**

### 1.1.3 Epidemiologie und Prognose

Die Herzinsuffizienz stellt mittlerweile eine der häufigsten Erkrankungen des Menschen weltweit dar aber v.a. in Europa sind ca. 10- 15 Millionen erkrankt, davon die Hälfte ca. asymptomatisch (1). Die Prävalenz liegt derzeit bei ca. 4% der Weltbevölkerung. Davon sind weniger als 1% <55 Jahre alt, 2,5- 5,5% zwischen 65- 75 Jahre und >10% älter als 80 Jahre alt (2). Männer sind in jüngeren Altersgruppen 1,5- fach häufiger betroffen als Frauen (2). Im höheren Alter überwiegt der Anteil weiblicher Patienten auf Grund der höheren Lebenserwartung von Haus aus und dem frühen Versterben der männlichen HI Patienten an ihrer Erkrankung. Die Prognose ist trotz ausgereifter Therapieschemata nach wie vor schlecht. Jedoch muss die Prognose individuell bestimmt werden, da sich Komorbiditäten, Alter, Geschlecht und Compliance hierauf auswirken. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei ca. 5 Jahren (2; 1).

### 1.1.4 Ätiopathogenese

Die Ursachen der HI sind multipel und die Genese multifaktoriell. Jedoch kann man die Ursachen nach ihrer Häufigkeit listen (1; 5; 6):

- KHK in ca. 70% der Fälle als häufigste Ursache
- Arterielle Hypertonie
- Kardiomyopathie (familiär/ genetisch oder erworben)
- Klappenvitien (angeboren/ erworben) und Arrhythmien (Vorhofflimmern, Tachy-/ Bradykardien)
- Medikamentös (antrazyklinhaltige Chemotherapeutika)
- Toxisch (Alkohol, Kokain etc.)
- Endokrin (Diabetes mellitus, Hypo-/ Hyperthyreose, Morbus Cushing etc.)
- Infiltrativ (Sarkoidose, Amyloidose, Hämochromatose)
- Nutritiv (Fehlen von Selen, Thiamin oder Carnitin in der Nahrung)
- Andere (HIV, Anämie, etc.)

Kommt es zu einer Schädigung des Herzmuskels ist das Herz bzw. der geschädigte Anteil des Herzens unabhängig von der Ursache nicht mehr in der Lage seiner eigentlichen Pumpfunktion nachzukommen. Dieser Umstand ist auslösend für die anschließend beginnende Spirale, die in ihrem Verlauf durch Kompensationsmechanismen jedoch letztendlich zu einer Progression der HI führt (3).

Durch die verminderte Pumpleistung des Herzmuskels werden verschiedene Körpersysteme (RAAS, sympathisches Nervensystem, Antidiuretisches- Hormon (ADH) etc.) aktiviert, die über den hormonellen Weg eine Steigerung der Herzaktivität (gesteigerte Chronotropie und Inotropie), des Gefäßwiderstandes und der intravasalen Flüssigkeitsmenge bedingen um die Perfusion lebenswichtiger Organe zu erhalten (3; 7). Allein durch diese drei Faktoren, die einen Anstieg des Preload und des Afterload bedingen, wird das Herz in seiner Tätigkeit weiter stark belastet was wiederum zu einer Verschlechterung seiner Funktion führt (3; 7).

Das Herz kann diesen Umstand über oben beschriebene Mechanismen eine Zeit lang kompensieren. Kommt es jedoch zu einer Dekompensation der Herzfunktion kann es schwierig sein diesen Zustand zu behandeln, da der Herzmuskel oftmals so geschädigt ist, dass auch medikamentöse Therapieversuche scheitern.

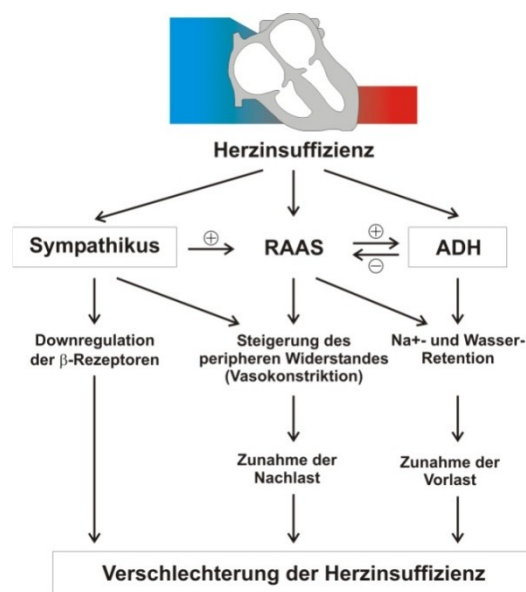


Abbildung 1 Pathogenese der HI mit freundlicher Genehmigung der Praxis Dr.med. Tugendheim (7)

### 1.1.5 Diagnostik

Zur Feststellung einer HI gibt es standardisierte diagnostische Verfahren, die neben den üblichen Untersuchungsmethoden wie Anamnese, körperliche Untersuchung und Labor auch ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) beinhalten. Dieses hat einen hohen Stellenwert in der Diagnostik, denn ist dieses völlig normal ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine HI vorliegt <10% (1). Auch ein Holter-EKG kann hilfreich sein.

Bildgebende Verfahren, wie z.B. Kardio-Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Koronarangiographie, Rechtsherzkatheteruntersuchung, Echokardiographie (hierunter fallen alle möglichen Ultraschallarten die am Herzen durchführbar sind) oder ein Thoraxröntgen werden bei weiterhin bestehendem Verdacht auf eine HI als weiteren Schritt der Diagnostik empfohlen (1).

In CT und auch im Thoraxröntgen können Differentialdiagnosen bzw. andere Ursachen für herzinsuffizienzähnliche Symptome herausgefiltert werden (1) wie z.B. COPD etc.

Im Labor wird neben den Standardwerten besonderes Augenmerk auf Brain Natriuretic Peptide (BNP) bzw. N-Terminales-pro BNP (NT-pro BNP) gelegt, da es eine hohe Sensitivität hat das Vorliegen einer HI zu bestätigen. Diese Biomarker werden auch zur Verlaufskontrolle herangezogen (1).

Ein Beispiel eines solchen Algorithmus zur Diagnosesicherung sieht wie folgt aus:

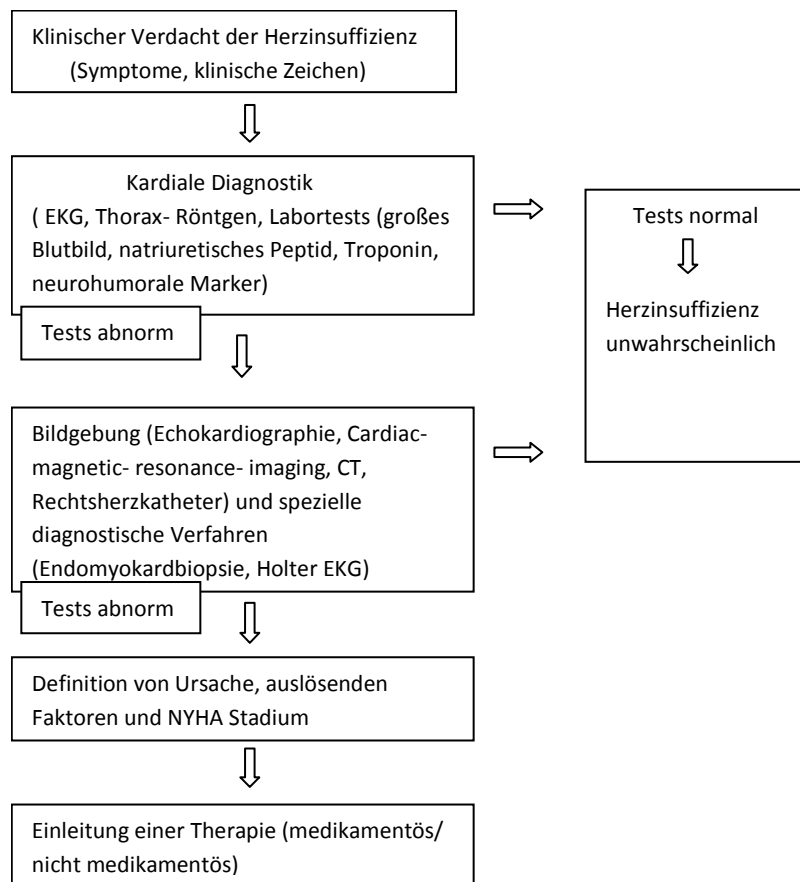


Abbildung 2 Algorithmus zur Diagnostik der chronischen HI modifiziert nach (1)

## 1.1.6 Therapie

### 1.1.6.1 nicht medikamentöse Therapien

Als nicht medikamentöse Therapie werden Maßnahmen empfohlen, die der Patient selbst umsetzen kann. Durch diese Maßnahmen und zusätzliche medikamentöse Therapie soll die Lebensqualität des Patienten erhalten bleiben bzw. gesteigert werden. Allen voran muss ein ausführliches Arzt-Patienten-Gespräch stattfinden, indem der Patient aufgeklärt wird über seine Erkrankung, deren Folgeerscheinungen, deren medikamentöse Therapie und auch über die unerwünschten Wirkungen der verordneten Medikamente aber auch über die Notwendigkeit der Behandlung. Der Patient sollte nach Möglichkeit für die Symptome und klinischen Zeichen seiner Erkrankung sensibilisiert werden und geschult

sein adäquat zu reagieren. Eine gute Anbindung des Patienten an das behandelnde Team sowie die Compliance des Patienten im Bezug auf regelmäßige Medikamenteneinnahme und richtige Dosierung sind unabdingbar in einer erfolgsorientierten Behandlung (1).

Zu den Maßnahmen, die der Patient selbstständig umsetzen kann gehören folgende (1):

- Gewichtskontrolle (eine rasche Gewichtszunahme spricht für eine Flüssigkeitsretention und somit Verschlechterung der Herzleistung)
- Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten mit einem Body-Mass-Index  $> 30 \text{ kg/m}^2$  in Abhängigkeit des Stadiums der HI (Anorexie/ Kachexie ist bei fortgeschrittener HI ein Problem und ist Folge der HI)
- Kontrolle der Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr (1,5- 2 L/ Tag) mit der Nahrung um einer Überwässerung des Organismus vor zu beugen
- Kontrolle des Alkoholkonsums (10- 20 g/ Tag) ebenso des Tabakkonsums (Rauchen ist bekannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse)
- Impfung gegen Pneumokokken und Influenza (jede Infektion kann sich auf das Herz auswirken)
- körperliche Aktivität angepasst an den körperlichen Zustand des Patienten ist für alle Patienten mit HI empfohlen und hat in Studien gezeigt, dass Mortalität und die Hospitalisationsrate reduziert werden konnten
- Sexualität und Schwangerschaft sind individuell mit dem behandelnden Team zu besprechen
- Reisen in bestimmte Höhen oder in Länder/ Gebiete mit hoher Luftfeuchtigkeit und hohen Temperaturen sollten vermieden werden; An- und Abreise sollten möglichst kurz sein
- Patienten mit HI weisen häufig Atemunregelmäßigkeiten während des Schlafes auf, sog. Obstruktives- Schlaf- Apnoe- Syndrom (OSAS), therapeutisch sollte über zu eliminierende Faktoren wie Übergewicht, abendlichen Alkoholkonsum und Rauchen sowie eine nächtliche Therapie mit einer continuous positive airway pressure (CPAP) Maske nachgedacht werden
- Depressionen sind häufig assoziiert mit einer HI und sind behandlungswürdig, da eine bewiesene erhöhte Mortalität und Morbidität assoziiert ist

Des Weiteren stehen dem behandelnden Arzt apparative Therapien zur Verfügung, die dann greifen wenn Medikamente und anderweitige Maßnahmen nicht ausreichend sind. Hierzu zählen (1):

- **kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)** Das Gerät besteht aus drei Elektroden die im rechten Vorhof, im rechten Ventrikel und in einer herznahen Vene (Sinus coronarius) für den linken Ventrikel platziert werden. Die symptomatische HI im Stadium NYHA III- IV mit verminderter LV- EF ( $< 35\%$ ) und einer prolongierten QRS-Dauer ( $> 120\text{ms}$ ) ist eine der Indikationen für die Implantation. Sinn ist die Synchronisation der Herzkammeraktion um eine verkürzte aber effektivere Kontraktion zu erreichen. Man unterscheidet CRT- D mit integriertem Defibrillator von CRT- P ohne eine solche Zusatzfunktion. Der Einsatz von solchen Systemen hat einen nachweislichen Benefit für oben genannte Patienten hinsichtlich Mortalität, Hospitalisationsfrequenz und Symptomverbesserung. CRT- D werden bevorzugt eingesetzt auf Grund des bekannten positiven Einflusses auf die Prävention des plötzlichen Herztodes von eingebauten Defibrillatoren (s. nächster Punkt). (1)
- **implantierbarer Cardioverter/ Defibrillator (ICD)** Das Gerät besteht aus einem Impulsgenerator und zumeist einer Elektrode, die im rechten Ventrikel platziert wird. Der ICD ist nicht nur in der HI Therapie zu finden. Primär präventiv wird er bei Patienten mit LV Dysfunktion nach Myokardinfarkt (MI), LVEF  $< 35\%$ , NYHA II- III mit optimaler medikamentöser Therapie eingesetzt. Selbiges gilt für Patienten die an einer nicht ischämisch bedingten Kardiomyopathie (CMP) leiden. Als sekundäre Prävention ist er für Patienten die unter hämodynamisch relevanten tachykarden Rhythmusstörungen leiden, eine LV EF von  $< 40\%$  haben und das trotz optimaler medikamentöser Therapie geeignet. Alle diese Patienten müssen eine adäquate Überlebenschance von mehr als einem Jahr haben. Der Herzrhythmus wird kontinuierlich überwacht um im Falle einer tachykarden (lebensbedrohlichen) Rhythmusstörung entweder ein sog. antitachykardes Pacing zu starten bei dem mehrere Stromimpulse abgegeben werden, die diese unterbrechen sollten und die HF auf eine normale Frequenz herunterbringen oder aber im Falle eines Kammerflimmerns einen Elektroschock abzugeben, der das Herz wieder in einen normalen Rhythmus versetzt. (1)

- **Herzschrittmacher** Das Gerät besteht aus einer Batterie, einem Impulsgenerator und unterschiedlich vielen Elektroden (1 oder 2). Daher unterscheidet man zwischen einem Ein- oder Zwei- Kammer Schrittmacher mit Sonden entweder nur im Vorhof oder Ventrikel oder aber in Vorhof und Ventrikel. Hierüber werden die Wahrnehmung und auch die Stimulation des Vorhofs/ Ventrikels gesteuert. Über Stromimpulse wird das Herz stimuliert einen adäquaten Rhythmus bzw. Frequenz zu halten wenn die eigene Herzaktion fehlt. Eine normale Eigenaktivität inhibiert den Schrittmacher. Der „normale“ Schrittmacher wird für Patienten mit HI aber normaler LV Funktion eingesetzt um einen konstanten Rhythmus mit adäquater Frequenz beizubehalten. Hier werden v.a. die Zwei- Kammer Geräte verwendet.  
(1)

Auch chirurgische Schritte sind in der Therapie der HI verankert, so gehört z. B. die Bypasschirurgie, die Klappenchirurgie bzw. der Klappenersatz dazu.

Künstliche herzunterstützende Systeme können vorübergehend (meist als Überbrückung bis zur Herztransplantation) zur Anwendung kommen. Hierzu zählen das künstliche Herz sowie das links ventrikuläre Unterstützungssystem (LVAD). Diese Systeme werden den Patienten implantiert und sollen das stark geschädigte Herz entlasten bzw. unterstützen seine Restfunktion zu erhalten. Manche Patienten erholen sich bei dieser Therapieform so weit, dass dieses System wieder explantiert werden kann. Jedoch ist die Gefahr von thrombembolischen oder infektiösen Komplikationen nicht zu unterschätzen weshalb ein Langzeiteinsatz nur in Ausnahmen vorgesehen ist.

Als Ultima Ratio ist die Herztransplantation v.a. bei jungen Patienten, zu sehen. Sie kommt dann zum Tragen wenn die terminale Organschädigung eingetreten ist und die HI medikamentös und apparativ austherapiert ist. Die Kriterien und Kontraindikationen für eine Transplantation sind streng auf Grund der Knappheit der Spenderorgane. Die Patienten, die für diese Maßnahme in Frage kommen müssen einen Untersuchungsmarathon durchlaufen und bis zur endgültigen Transplantation regelmäßig reevaluiert werden im Hinblick auf Änderungen des Krankheitszustandes, des Gesundheitszustandes und der psychischen Verfassung.

## **1.1.6.2 medikamentöse Therapien**

### **1.1.6.2.1 Angiotensin- Converting- Enzyme Inhibitor (ACE- Hemmer)**

ACE- Hemmer wirken über die Blockierung des ACEs. Somit kann Angiotensin I in der Lunge nicht mehr zu Angiotensin II umgewandelt werden, was eigentlich den Blutdruck steigert. Diese Wirkung fällt somit weg. Auch wird eine vermehrte Wasser- und Kochsalzausschüttung über die Niere bedingt, was zur Senkung des intravasalen Volumens und somit zur Senkung des Blutdrucks führt. Als dritten Wirkmechanismus verlangsamen ACE-Hemmer den Abbau von Bradykinin, welches eine Vasodilatation bedingt, die daher länger erhalten bleibt (8). ACE- Hemmer sollten grundsätzlich jedem Patienten mit symptomatischer HI und/ oder eingeschränkter Ventrikelfunktion (LV-EF) < 40% zugeführt werden wenn keine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen (KI) bestehen wie z.B. eine eingeschränkte Nierenfunktion oder zu hoher Kaliumspiegel im Serum. ACE- Hemmer senken nachweislich die Mortalität der Patienten (1). In Kombination mit anderen Medikamenten wie z.B. Angiotensinrezeptorblockern oder kaliumsparenden Diuretika bzw. Aldosteronantagonisten kann es zu einem gefährlichen Anstieg des Serumkaliums kommen, weshalb eine regelmäßige Kontrolle gefordert ist (1). Ebenso sollten Blutdruck und Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden. ACE- Hemmer reduzieren nachweislich die Hospitalisationsrate der Patienten und steigern das Überleben, neben einer Verbesserung der Lebensqualität über eine Verbesserung der Ventrikelfunktion (1). Sollte es nach Ansetzen des ACE- Hemmers zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen muss die Dosis angepasst werden und andere, die Niere schädigende Faktoren weitestgehend eliminiert werden (1). Auch eine symptomatische Hypotension bzw. ein neu auftretender trockener Husten kann durch diese Medikamentengruppe provoziert sein und sollte an Alternativen denken lassen wie z.B. die Gruppe der ARB's.

### **1.1.6.2.2 $\beta$ - Blocker**

$\beta$ - Blocker wirken v.a. an den  $\beta$ - Rezeptoren des Herzens, wodurch sie zu einer Senkung der Herzfrequenz (HF) führen, was den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels senkt und somit zu einer Verbesserung der Herzfunktion führt. Auch  $\beta$ - Blocker gehören zur Standardtherapie der HI und sollten bei jedem Patienten mit symptomatischer HI (NYHA II- IV) und/ oder eingeschränkter LV-EF (< 40%) verordnet werden, wenn keine Unverträglich-

keit oder KI, wie z.B. Asthma oder Herzrhythmusstörungen (Atrioventrikulärer- Block, bradykarde Rhythmusstörungen) bestehen (1). Auch Patienten mit asymptomatischer LV Dysfunktion nach MI profitieren (1).  $\beta$ - Blocker senken nachweislich die Mortalität und Hospitalisationsrate und werden zusätzlich zu ACE- Hemmern und/ oder ARB's verordnet (1). Wenn eine zu rasche Dosissteigerung eine Verschlechterung der HI verursacht sollte dies eine Anpassung der Dosis nach sich ziehen. Bei dekompensierten oder nicht stabilen Patienten sollte die  $\beta$ - Blocker Therapie auf minimal Dosis bzw. in manchen Fällen sogar ganz unterbrochen für eine gewisse Spanne (1). Symptomatische Hypotension oder Bradykardie sind mögliche Nebenwirkungen (NW).

#### **1.1.6.2.3 Aldosteronantagonisten**

Aldosteronantagonisten blockieren den Aldosteronrezeptor, wodurch dieser nicht mehr für das Steroidhormon Aldosteron zugänglich ist. Dadurch wird eine vermehrte Ausscheidung von Wasser und Natrium über die Niere erreicht (9). In der HI Therapie wird es angewandt um die pathophysiologische Wirkung des Aldosterons zu unterbinden (Hypokaliämie, Fibrose an Herzmuskel und Niere etc.) und sollte Patienten mit schwerer HI (NYHA III- IV) und/ oder Patienten mit einer LVEF <35% in Kombination mit ACE-Hemmern oder ARB's und  $\beta$ - Blockern verabreicht werden, wenn keine Unverträglichkeit oder KI, wie z.B. Hyperkaliämie oder eingeschränkte Nierenfunktion, bestehen (1). Hyperkaliämie ist eine häufige NW, was eine regelmäßige Elektrolytkontrolle unabdingbar macht und ggf. eine Dosisreduktion erfordert. Die Nierenfunktion sollte ebenfalls kontrolliert werden und bei Verschlechterung eine Dosisreduktion nach sich ziehen (1). Eine unangenehme NW von Spironolacton ist die Gynäkomastie, die häufig zu einer Umstellung des Präparats führt. (1)

#### **1.1.6.2.4 Angiotensinrezeptor- Blocker (ARB)**

AR- Blocker greifen ins RAAS ein. Sie hemmen kompetitiv die Angiotensin II Rezeptoren und verhindern so die kardiale Wirkung des Angiotensin II (Vasokonstriktion und Blutdruckanstieg). Diese Medikamentengruppe stellt eine Alternative zu den ACE- Hemmern dar, wenn Patienten diese nicht vertragen. Des Weiteren können sie Patienten mit einer LVEF <40% und /oder NYHA II- IV additiv verordnet werden wenn trotz optimaler ACE-Hemmer und  $\beta$ - Blocker Therapie Symptome auftreten. Sie dürfen jedoch nicht zusätzlich

zu einem ACE-Hemmer und Aldosteronantagonisten verabreicht werden (kein „Triple-A“). Auch diese Medikamentengruppe sollte nur bei Patienten mit guter Nierenfunktion und normalem Serumkalium verordnet werden. Sie reduzieren nachweislich die Hospitalisationsrate und Lebensqualität des Patienten durch bessere Belastbarkeit. Symptomatische Hypotension, Hyperkaliämie und eine Verschlechterung der Nierenfunktion können auftreten und sollten durch regelmäßige Besuche erfasst werden. (1)

#### **1.1.6.2.5 Digoxin**

Diese Medikamentengruppe gehört zu den sog. Herzglykosiden und wirkt direkt am Herzen, indem sie die HF senkt und gleichzeitig die Inotropie des Herzens positiv beeinflusst (8). Es wird v.a. bei Patienten eingesetzt, die zusätzlich ein Vorhofflimmern haben um die HF zu senken bzw. zu kontrollieren entweder zusätzlich zu einem  $\beta$ -Blocker oder als Monotherapie. Es ist festzuhalten, dass die Therapie mit Herzglykosiden bei HI Patienten mit Sinusrhythmus keinen Überlebensvorteil bietet wohl jedoch die Lebensqualität steigern kann und eine Reduktion der Hospitalisationen mit sich bringt (1). Dennoch wird es auch bei Patienten mit Sinusrhythmus und einer LVEF < 40%, NYHA II- IV und schon medikamentöser Therapie mit ACE- Hemmern,  $\beta$ -Blockern und ARB's eingesetzt (1). Bei Patienten mit dekompensierter HI wird es dem  $\beta$ -Blocker sogar vorgezogen (1). Patienten mit bereits bestehenden Rhythmusstörungen wie Atrioventrikulärem Blockbild (AV-Block) oder Präexzitationssyndromen sollten nicht mit Herzglykosiden therapiert werden (1).

#### **1.1.6.2.6 Diuretika**

Diuretika stellen die wohl größte Gruppe der verordneten Medikamente bei HI dar. Sie werden allen Patienten empfohlen, die Symptome einer HI haben. Allgemein führen Diuretika zu einer vermehrten Flüssigkeitsausscheidung. Ist mit der gesteigerten Wasserausscheidung auch eine gesteigerte Salzausscheidung verbunden, so spricht man von Saluretika oder Natriuretika (10). Man unterscheidet mehrere Subgruppen, auf die in Kapitel 1.3 näher eingegangen wird, so z.B. Schleifendiuretika (meist verschriebene Subgruppe), Thiazide und Kaliumsparenden Diuretika (s. Aldosteronantagonist). Schleifendiuretika greifen an der sog. Henle'schen Schleife an und bewirken dort eine Hemmung des Na<sub>2</sub>ClK-Transporters, was über eine verminderte Rückresorption dieser Ionen zu einer vermehrten osmotischen Harnausscheidung führt. Thiazide bewirken am distalen Tubulus

eine ähnliche Wirkung wie die Schleifendiuretika. Sie hemmen die Rückresorption von Natrium- und Chlorid- Ionen, was zu einer osmotisch bedingten gesteigerten Diurese führt (9). Der Einsatz von Diuretika in Kombination mit den anderen genannten Medikamenten erfordert eine strenge Kontrolle der Serumelektrolyte hier v.a. Natrium und Kalium, der Nierenfunktion und des Blutdrucks.

Bei der Therapie der HI, v.a. bei der akuten HI macht man sich einen weiteren Effekt der Diuretika zu Nutze, der durch die oft angewandten Schleifendiuretika vom Furosemid-Typ ausgelöst wird. Über eine Prostaglandin-vermittelte Venodilatation kommt es rasch zur Vorlastsenkung und somit zur Entlastung des Herzmuskels (10).

Diuretika aktivieren das RAAS weshalb sie immer in Kombination mit ACE- Hemmern oder ARB's gegeben werden sollten (1).

### 1.1.6.2.7 Zusatzmedikamente der Therapie

- Vit- K- Antagonisten (Warfarin): Patienten mit zusätzlichem Vorhofflimmern ohne KI für eine Antikoagulation
- HMG- CoA- Reduktase Hemmer (Statine): eher ältere Patienten bei denen eine KHK als Ursache bekannt ist.

### 1.1.6.3 Therapieschema der HI

NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE- Hemmer; alternativ ARB (bei ACE Hemmer Unverträglichkeit)			
post MI	β- Blocker bei Bedarf Diuretika		
post MI	Aldosteronantagonisten bei Bedarf Herzglykoside; apparative Unterstützungssysteme		
			positiv inotrope Medikamente, apparative Unterstützungssy- steme und Transplantation
Allgemeine Maßnahmen			

Abbildung 3 Therapieschema nach NYHA Stadien modifiziert nach (1)

Jedoch ist hierzu anzumerken, dass es sich um eine grobe Orientierung handelt. Die Therapie muss immer individuell an den klinischen Zustand des Patienten angepasst sein.

## 1.2 Niere und Elektrolythaushalt

Die Niere hat verschiedenste Aufgaben im menschlichen Organismus, so z.B. spielt sie im Elektrolythaushalt die zentrale Rolle. Mit ihrem komplexen System aus Glomeruli, Tubuli und Sammelrohren (= Nephron), die in Nierenrinde und -mark eingebettet sind, hat sie die Möglichkeit die Elektrolyte immer möglichst konstant zu halten, da der menschliche Organismus sehr sensibel auf Elektrolytverschiebungen reagiert.

Zu den wichtigsten Elektrolyten zählen Natrium und Kalium.

Daneben ist die Niere auch für die Konstanthaltung der Magnesium, Kalzium, Chlorid und Phosphat Spiegel zuständig.

Über verschiedene Resorptions- und Sekretionsvorgänge, sowie Messungen der Elektrolytkonzentrationen im Blut bzw. Primärharn über Osmoregulatoren sowohl in der Niere als auch im Gehirn, wird versucht die Elektrolyte auf einem konstanten Niveau zu halten.

Natrium ist das Kation des menschlichen Organismus das primär im Extrazellulärraum anzutreffen ist. Es trägt wesentlich zum Wasserhaushalt bzw. zur Wasserhomöostase im Körper bei.

Wasser und Natrium hängen unweigerlich zusammen. Außerdem ist es an der Entstehung von Membranpotentialen beteiligt und eine Änderung der Natriumkonzentration wirkt sich schon bei relativ geringen Varianzen auf die Zellfunktion aus.

Das normale Serumnatrium liegt zwischen 135- 145 mmol/ L. Ausgehend von diesem Referenzbereich unterteilt man in eine Hypernatriämie (> 145 mmol/ L) und Hyponatriämie (< 135 mmol/ L). Die Entgleisung in die eine oder andere Richtung hat v.a. Auswirkungen auf die Zellen des zentralen Nervensystems.

So kommt es bei einem schnellen Abfall des Natriums zu einer ausgeprägten Klinik mit Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen, erhöhter Sturzneigung bis hin zum Koma, Krampfanfällen und psychotischen Zuständen. Die ausgeprägte Hyponatriämie kann über das Hirnödem bis zum Tod des Patienten führen. Ist eine Hyponatriämie manifest muss das Diuretikum abgesetzt werden bzw. eine Dosisanpassung erfolgen, die Trinkmenge regle-

mentiert werden und die Hyponatriämie unter Umständen durch Zufuhr von Elektrolyten ausgeglichen werden (10).

Kalium als stärkstes intrazelluläres Kation des menschlichen Körpers ist ebenso anfällig für Störungen des konstanten Spiegels, die möglicherweise durch Medikamente verursacht sein können. Kalium ist im Hinblick auf unser Herz von besonderer Bedeutung, was gefürchtete Herzrhythmusstörungen angeht, denn eine zu hohe/ niedrige Serumkonzentration des Kaliums kann bis zum Herzstillstand führen. Auf zellulärer Ebene ist Kalium unabdingbar für das Membranpotential. Das Ruhepotential einer Zelle entspricht der intrazellulären Kaliumkonzentration. Folglich wirkt sich eine Variation der Konzentration sofort auf die Zelle aus und macht sie durch eine Senkung der Reizschwelle entweder hypererregbar (Hypokaliämie) oder aber hebt die Reizschwelle an, dass die Zelle nur noch durch einen starken Reiz depolarisiert werden kann (Hyperkaliämie). Das Serumkalium liegt beim gesunden Erwachsenen zwischen 3,5- 5 mmol/ L.

### **1.3 Elektrolytwirksame Medikamente und Elektrolytstörung**

In dieser Arbeit soll v.a. auf den Zusammenhang der Therapie der HI und den daraus möglicherweise resultierenden Elektrolytstörungen eingegangen werden mit besonderem Augenmerk auf Hypo- bzw. Hypernatriämie, Hypo- bzw. Hyperkaliämie.

Da die HI primär eine Erkrankung der älteren Generation ist muss berücksichtigt werden, dass diese Patientengruppe häufig Komorbiditäten (Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion sowie Pflegebedürftigkeit im weiteren Sinne) aufweist (11). Außerdem ist eine sog. Polypharmazie häufig mitverantwortlich für auftretende Elektrolytstörungen und weitere unerwünschte Wirkungen (11). Des Weiteren neigen ältere Patienten häufig dazu nicht mehr ausreichend Flüssigkeit zu sich zu nehmen, auf Grund eines verminderten Durstempfindens (11). In Kombination mit Diuretika und anderen elektrolytbeeinflussenden Medikamenten wie z.B. Aldosteronantagonisten kann die Einnahme optimaler Dosierungen schon zu einer gefährlichen Verschiebung von Elektrolyten führen. (11)

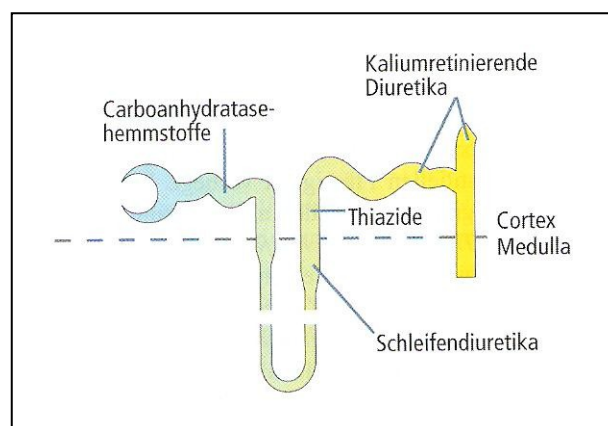
Da Diuretika und auch Aldosteronantagonisten heute standardmäßig in der medikamentösen Therapie der HI eingesetzt werden ist es besonders wichtig die Elektrolyte regelmä-

ßig zu kontrollieren, da eine Verschiebung für das, in diesem Fall, schon vorgeschädigte Herz und den Organismus zu schwerwiegenden Folgen führen kann.

Elektrolytstörungen sind häufige (Neben)Befunde bei hospitalisierten Patienten unabhängig von ihrem Aufnahmegrund. Am häufigsten sind Natrium und Kalium betroffen.

Die klassischen Diuretika und die etwas neueren Aldosteronantagonisten sind heute in den Guidelines der HI Therapie fest verankert mit Indikation, KI und NW. Daher ist es besonders wichtig die Elektrolyte der Patienten v.a. in den ersten Wochen genauestens im Auge zu behalten um solche Störungen frühzeitig zu erkennen und gegensteuern zu können. Im Folgenden wird kurz auf Diuretika und Aldosteronantagonisten und deren Auswirkungen auf die Elektrolyte eingegangen.

Die verschiedenen Substanzgruppen der Diuretika haben unterschiedliche Angriffspunkte am Tubulussystem der Niere. In der folgenden Abb. sind diese schematisch dargestellt:



**Abbildung 4 Angriffsorte der Diuretika mit freundlicher Genehmigung von wissenschaftliche Verlage GmbH Stuttgart (10)**

Thiazide und Schleifendiuretika führen in erster Linie zu einem Verlust von Kalium-, Natrium-, Chlorid- und Magnesiumionen, kaliumsparende Diuretika dagegen zu einer Retention von Kaliumionen (10).

Man unterscheidet sog. High- von Low- ceiling- Diuretika (10). Schleifendiuretika zählen zu den High- ceiling- Diuretika. Mit einer Dosissteigerung kann eine nahezu lineare Dosis-Wirkungs- Kurve erzielt werden, d.h. mehr Diuretikum entspricht einer stärkeren Diurese. Bei den Low- ceiling- Diuretika ist das Wirkmaximum sehr viel rascher erreicht und durch

eine weitere Dosissteigerung kann kein Effekt mehr auf die Diurese erzielt werden. Hierzu zählen die Thiaziddiuretika und die kaliumsparenden Diuretika (10).

Elektrolytstörungen sind eine unerwünschte Wirkung der Diuretika bzw. auch der Aldosteronantagonisten und ACE Hemmern.

### **1.3.1 Hyponatriämie**

Von Hyponatriämie spricht man ab einem Serumnatriumwert von  $< 135$  mmol/ L. Die Hyponatriämie kommt häufiger vor als die Hypernatriämie und hat nachweislich einen negativen Einfluss auf Outcome, Mortalität, Hospitalisationsrate und Progredienz der HI (12). Die Häufigkeit der Hyponatriämie bei hospitalisierten Patienten ist mit einer relativ weiten Spanne zu finden und reicht von 4,1%- 33% (13; 14; 15; 16). Die Hyponatriämie hat bei HI Patienten zwei unterschiedliche Ursachen: zum Einen kommt es durch Wasser-/Flüssigkeitsretention zu einem relativen Mangel an Natrium im Vergleich zum Gesamtvolumen, diese Form wird als sog. Verdünnungshyponatriämie bezeichnet (11). Demgegenüber steht die Verlusthyponatriämie, die zumeist durch inadäquate Diuretikatherapie der zugrundeliegenden HI zustande kommt (11).

Die Hyponatriämie kommt v.a. durch Thiaziddiuretika zustande (17). Sie wirken über eine Hemmung des  $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$  Co-Transporters im fröhdistalen Tubulus. Dadurch wird die Resorption von Natriumchlorid aus dem Tubuluslumen verringert (10). Osmotisch bedingt folgt dem Natriumchlorid auch vermehrt Flüssigkeit. Thiazide wirken rasch. Hyponatriämie ist eine bei dieser Substanzgruppe häufig vorkommende NW, die v.a. ältere Damen und Patienten mit reduziertem effektivem Blutvolumen betrifft (17). Zumeist tritt diese Elektrolytstörung schon in den ersten zwei Wochen der Behandlung mit Thiaziden auf (17).

### **1.3.2 Hypernatriämie**

Die Hypernatriämie ist eine eher selten vorkommende Elektrolytstörung und ist definiert durch einen Anstieg des Serumnatriums über 145 mmol/ L. Sie entsteht primär iatrogen.

Vor allem ist die Gabe von zu viel und zu häufigen Infusionen bei hospitalisierten Patienten durch das medizinische Personal eine entscheidende Ursache für das Auftreten einer Hybernatriämie (18). Die Hybernatriämie kann auch durch die Bildung von Ödemen vorgetäuscht sein, eine sog. Pseudohybernatriämie. Diese kommt v.a. durch Medikamente zustande, die zu Ödembildung führen können. Hierzu gehören beispielsweise blutdruckregulierende Medikamente wie Kalziumantagonisten oder  $\beta$ -Blocker aber auch nicht steroidale Antirheumatika gehören zu dieser Gruppe dazu (17).

### **1.3.3 Hypokaliämie**

Sinkt der Kaliumwert unter 3,5 mmol/ L spricht man von einer Hypokaliämie. Die Hypokaliämie wird in unterschiedlichen Studien mit einer Häufigkeit von 8- 30 % der hospitalisierten Patienten angegeben (11).

Die Hypokaliämie ist eine NW aller Diuretika, die proximal des Sammelrohres wirken (17). Daher ist sie gar nicht so selten anzutreffen. Um eine Hypokaliämie zu verhindern, sollte man ein Diuretikum so niedrig dosieren wie möglich. Medikamentös kann ebenfalls Einfluss auf das Serumkalium genommen werden. Man macht sich die Wirkung von ACE-Hemmern, ARB oder Kombinationspräparaten mit kaliumsparenden Diuretika zunutze (17), die alle eher eine Kaliumretention bedingen. Dennoch kann eine Hypokaliämie auch durch andere medikamentöse Ursachen hervorgerufen werden. Die iatrogen induzierte Hypokaliämie mittels Insulinüberdosierung ist häufig (17). Insulin führt zu einer vermehrten Aufnahme des Kaliums in die Zelle. Aber auch  $\beta_2$ - Sympathomimetika können in entsprechender Dosierung zu einer Hypokaliämie führen (17). Beide Medikamente können zur akuten, temporären Senkung einer Hyperkaliämie verwendet werden.

### **1.3.4 Hyperkaliämie**

Die Hyperkaliämie ist definiert als Anstieg des Serumkaliums über den oberen Grenzwert von 5 mmol/ L. Sie kann, wie oben erwähnt, durch Medikamente wie z.B.  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, kaliumsparende Diuretika oder Aldosteronantagonisten induziert sein.

Aldosteronantagonisten greifen am Sammelrohr an, indem sie der Wirkung von Aldosteron entgegen wirken. Die physiologische Wirkung von Aldosteron ist eine Natriumretention und Kaliumsekretion in der Niere. Strukturell sind Aldosteronantagonisten ähnlich diesem Hormon aufgebaut und blockieren somit den Rezeptor.

Die Hyperkaliämie kann aber auch durch  $\beta$ -Blocker oder Digitalispräparate (= Herzglykoside) hervorgerufen werden (17). Letztere v.a. durch eine Überdosierung oder Kombination mit Medikamenten die ihren Effekt verstärken (17). Sie blockieren die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase und machen eine Rückkehr des  $\text{K}^+$  in die Zelle unmöglich (17). Weitere Medikamente, die zu einer Hyperkaliämie führen können sind Statine, Lithium, Tacrolimus usw. (17).

Die Hyperkaliämie ist häufig bei HI Patienten, da viele der hier therapeutisch verwendeten Medikamente eine Hyperkaliämie verursachen können, so z.B.  $\beta$ -Blocker, Aldosteronantagonisten, ACE-Hemmer und auch Statine sind bei dieser Gruppe häufig anzutreffen in der Basismedikation.

Die Hyperkaliämie kann ebenso im Rahmen einer Niereninsuffizienz auftreten. Dabei kann es zur Oligurie mit einer verminderten renalen Kaliumausscheidung kommen und es akkumuliert. Häufig werden Patienten mit Niereninsuffizienz mit Medikamenten behandelt, die ebenfalls eine Hyperkaliämie verursachen können, wie z.B. ACE-Hemmer, da diese auch auf die Niere eine protektive Wirkung haben. Auch ARB haben eine positive Wirkung auf die Niere. Die Kombination von ACE-Hemmer und ARB sowie eines zusätzlichen Diuretikums hat einen synergistischen Effekt und wirkt über die antihypertensive Wirkung protektiv auf das Fortschreiten der Niereninsuffizienz (19). Eine weitere Ursache kann die verminderte bis fehlende Aldosteronsekretion bzw. -wirkung sein, weshalb das Kalium steigt (19). Die Niereninsuffizienz kann passager oder chronisch auftreten.

Eine Störung des Kaliumhaushalts kann bei beiden Formen auftreten. Die Niereninsuffizienz wird in fünf Stadien eingeteilt:

Stadium	GFR	Nierenfunktion
I	> 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Erhöhtes Risiko für Niereninsuffizienz bei normaler Nierenfunktion
II	60- 89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Nierenschädigung mit milder Niereninsuffizienz
III	30- 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Mittelschwere Niereninsuffizienz
IV	15- 29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	schwere Niereninsuffizienz
V	< 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Chronisches Nierenversagen

**Tabelle 4 Die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach der National Kidney Foundation (19)**

## **2. Methoden**

### **2.1 Herzinsuffizienz Register Austria**

Das HI- Register Austria wurde von der österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) eingerichtet, um einen Überblick über die Entwicklung des Krankheitsbildes HI zu erhalten und die Umsetzung von Therapie- und Diagnoseleitlinien zu bewerten (20). Alle Patienten werden bei ihrer Erstvorstellung an einer HI Ambulanz nach Einholung ihres Einverständnisses mit einem Fragebogen erfasst. In diesem Fragebogen werden Daten wie Gewicht, Blutdruck, aktuelle Medikation, Geschlecht, Alter, Laborwerte und Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder Niereninsuffizienz, abgefragt. Bei den erfassten Patienten wird dann im Laufe eines Jahres plus/ minus drei Monate eine Follow- Up Untersuchung erhoben ebenfalls mittels Fragebogen, der oben genannte Punkte abfragt. Zudem wird das Outcome (z.B. durch Tod, Hospitalisation) registriert und die aktuelle Therapie abgefragt.

### **2.2 Studiendesign**

Bei der Studie handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign. Patienten, die seit 2006 mit einer diagnostizierten HI erstmalig in einer speziellen Herzinsuffizienz-Ambulanz vorstellig geworden waren wurden nach Einholung ihres Einverständnisses ins HI Register Austria aufgenommen. Es gab keine definierten Ausschlusskriterien mit Ausnahme des Patientenalters, das über 18 Jahre liegen musste. Insgesamt ist eine Patientendatei von 251 Patienten erhoben worden von denen 229 in diese Arbeit eingeflossen sind.

#### **2.2.1 Datenerhebung und Datenübertragung**

Der Großteil der Daten war zu Beginn dieser Arbeit bereits erhoben und anonymisiert in der online Datenbank des HI Registers Austria erfasst. Für die weitere Datenerhebung, zum Zwecke dieser Arbeit, wurde das Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingeholt.

Alle Patientendaten, die aus Krankenhausakten, Arztbriefen und Ambulanzkarten zu entnehmen waren wurden in den Follow- Up Bogen eingetragen.

Für die Patientendaten, zu denen es keine oder nur unvollständige Dokumentation gab, wurde zur Auflage gemacht, die Patienten schriftlich zu benachrichtigen um sie anschließend telefonisch zu ihrem Befinden, aktueller medikamentöser Therapie und zurückliegenden Krankenhausaufenthalten, innerhalb des Zeitraums von einem Jahr seit ihrer Erstuntersuchung an der HI-Ambulanz, zu befragen.

Nachdem alle Patientendaten vollständig erhoben waren, wurden die ausgefüllten Follow- Up Fragebögen für alle Patienten mit Herrn Univ. Prof. Dr. med. Fruhwald besprochen und auf mögliche Fehler analysiert damit auch diese in die online Datenbank des HI Registers Austria eingetragen und anschließend anonymisiert weiter bearbeitet werden konnten.

## **2.2.2 Datenauswertung**

Nach Beendigung der Datenerhebung wurde von Herrn Prof. Dr. med. Fruhwald bei der österreichischen Gesellschaft für Kardiologie der Datensatz in Tabellenform angefragt und so bearbeitet, dass sie anonymisiert und geordnet zur Weiterbearbeitung zur Verfügung standen. Die Datenauswertung erfolgte mittels Microsoft Excel 2007®.

Zur Darstellung der Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum verwendet sowie mit Prozent angegeben. Ausgehend von 272 Baselinedaten konnten 245 Follow- Up Datensätze erhoben werden. Von diesen 245 Follow- Up Untersuchungen konnten 228 in die Bewertung einfließen. Die zugehörigen Baselinedaten wurden in fünf Gruppen je nach Elektrolytwerten bei der Erstuntersuchung eingeteilt:

- Baseline Hyperkaliämie (>5 mmol/l)
- Baseline Hypernatriämie (>145 mmol/l)
- Baseline Hyponatriämie (<135 mmol/l)

- Baseline Hyperkaliämie mit gleichzeitiger Hyponatriämie (>5 mmol/l sowie <135mmol/l)
- Baseline normale Elektrolyte

Die Gruppe der Baseline Hypokaliämie wurde nicht berücksichtigt, da keine adäquate Aussage auf Grund von mangelndem Vorkommen (n=1) getroffen werden konnte.

Die Gruppen mit laborchemisch nachgewiesenen Elektrolytstörungen wurden mit der Gruppe mit normalen Elektrolyten hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, positiver Diabetesanamnese, Kreatininwert, Einnahme und Dosis von ACE Hemmer/ ARB und Diuretika bzw. Aldosteronantagonisten, Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen und Dauer des Aufenthalts bzw. Todesfällen mit Ursache verglichen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung der Gesamtkohorte

Insgesamt umfasst der Datensatz 228 Patienten mit diagnostizierter HI, von denen sowohl die Erstuntersuchung als auch ein Follow- Up bzw. ein klarer Überlebensstatus (Todesfeststellung) vorhanden war. Bei Erstvorstellung lag das Alter im Durchschnitt bei 61 +/-13 Jahren (min. 16 Jahre, max. 86 Jahre). Der Anteil weiblicher Patientinnen lag bei 39 (17 %) Frauen im Gegensatz zu 189 (83 %) männlichen Patienten.

In dieser Arbeit wurde vor allem auf die Medikamente geschaut, die in ihrer Wirkung den Elektrolythaushalt beeinflussen können und häufig in der HI Therapie verordnet werden. Unter allen Patienten der Gesamtkohorte konnte folgende Verteilung gefunden werden:

- ACE- Hemmer 175 (77 %) Patienten
- ARB 36 (16 %) Patienten
- ARB oder ACE- Hemmer 207 (91 %) Patienten
- Diuretika 166 (73 %) Patienten
- Aldosteronantagonisten 132 (58 %) Patienten
- $\beta$ - Blocker 205 (90 %) Patienten

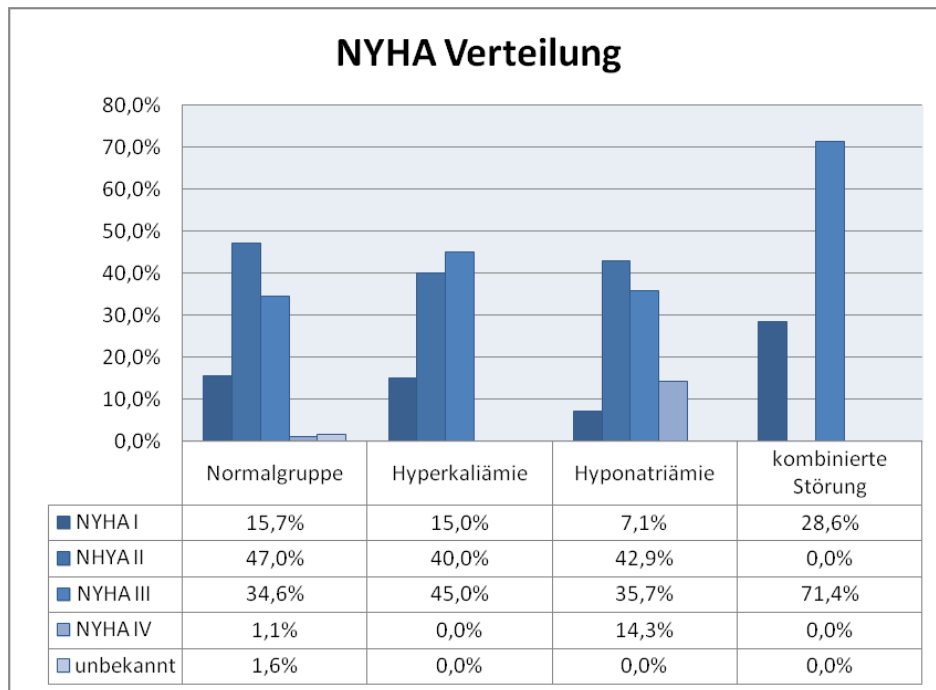
Die Dosierungen der einzelnen, für die Fragestellung relevanten Medikamente bei Erstvorstellung in der Gesamtkohorte waren folgendermaßen:

Furosemid: 46 mg täglich +/- 27 mg (min. 10 mg, max. 150 mg), 125 Patienten (54%) waren damit therapiert.

Spironolacton: 40 mg täglich +/- 26 mg (min. 12,5 mg, max. 200 mg), 121 Patienten (53%) nahmen Spironolacton.

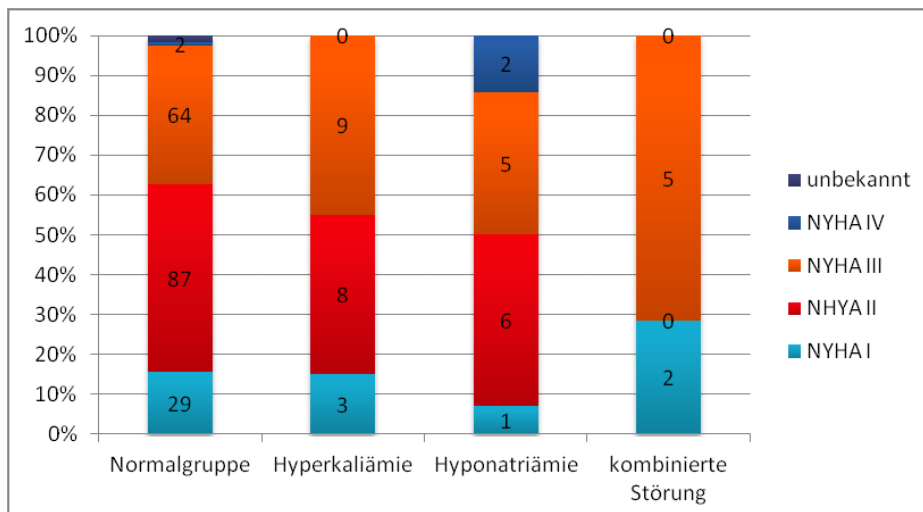
Im Bezug auf die NYHA Klassen waren 36 Patienten (16 %) mit NYHA I klassifiziert, 106 Patienten (46 %) mit NYHA II, 83 Patienten (36 %) mit NYHA III und 4 Patienten (2 %) mit der schwersten NYHA Klasse IV.

Die Verteilung der NYHA Stadien in den einzelnen Gruppen ist in den folgenden Abbildungen dargestellt.



**Abbildung 5 NYHA Verteilung in der Gesamtkohorte**

Auf Grund der doch recht unterschiedlichen Gruppengrößen ist im nachfolgenden Diagramm das absolute Vorkommen in den einzelnen Gruppen zusammenfassend dargestellt.



**Abbildung 6 absolute Verteilung der NYHA Stadien**

Elektrolytstörungen bei Erstvorstellung waren bei 43 (19 %) Patienten zu finden. Bei 185 (81 %) Patienten war bei der Erstuntersuchung keine Elektrolytstörung nachweisbar. Die-

se Gruppe bildete somit die Referenzgruppe. Bei den Patienten mit Elektrolytstörung wurden vier Gruppen gebildet (s. 2.2.2 Datenauswertung).

Das Kalium bei Erstvorstellung betrug im Mittel  $4,5 \pm 0,5$  mmol/ L (min. 3,4 mmol/ L, max. 6,1 mmol/ L), das Natrium betrug im Mittel  $139 \pm 4$  mmol/ L (min. 124 mmol/ L, max. 148 mmol/ L).

### 3.1.1 Outcome nach 12 Monaten

Das Patientenkollektiv setzte sich ausschließlich aus Patienten der CMP Ambulanz des LKH Graz zusammen. Patienten von denen kein Follow- Up erhoben werden konnte wurden als „Lost of Follow- Up“ klassifiziert, das war in diesem Kollektiv bei 13 Patienten der Fall.

Siebzehn Patienten (7 %) sind als verstorben erfasst worden, nach Möglichkeit mit Todesdatum und Ursache. Die Todesursachen sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

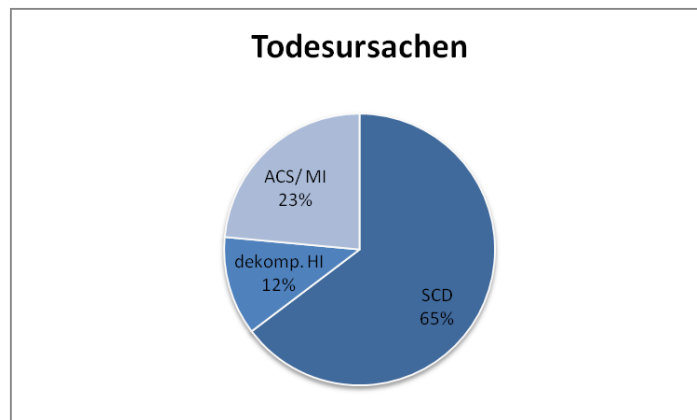


Abbildung 7 Todesursachen in der Gesamtkohorte

Es sind 10 Patienten am plötzlichen Herztod, 2 an einer dekompensierten HI und 3 Patienten an einem MI verstorben. Innerhalb des untersuchten Zeitraums von einem Jahr  $\pm$  drei Monate waren 48 Patienten (21 %) ein Mal im Krankenhaus, 35 Patienten (15 %) waren zwei Mal im Krankenhaus, 15 Patienten (7 %) wurden drei Mal hospitalisiert, 8 Patienten (4 %) vier Mal und 5 Patienten (2 %) fünf Mal. Insgesamt waren 111 (49 %) Patienten innerhalb des Jahres nach Erstuntersuchung hospitalisiert.

## 3.2 Beschreibung der Einzelgruppen

20 Patienten hatten bei Erstuntersuchung eine Hyperkaliämie, 1 Patient hatte eine Hypokaliämie, 1 Patient eine Hyponatriämie, 13 Patienten eine Hyponatriämie und 8 Patienten wiesen eine kombinierte Störung auf zum einen mit einer Hyperkaliämie und gleichzeitiger Hyponatriämie, diese Form kam bei 7 Patienten vor und zum anderen mit einer Hyponatriämie und gleichzeitiger Hyperkaliämie, diese Form kam bei 1 Patienten vor.

Die einzelnen Gruppen werden im Folgenden detailliert beschrieben.

### 3.2.1 Normalgruppe

Die Normalgruppe war zahlenmäßig die größte Gruppe mit 185 Patienten. Männer waren mit 150 (81 %) Patienten häufiger vertreten als Frauen (35, 19 %). Das Alter lag im Mittel bei 60 +/- 13 Jahren (min. 16, max. 86).

139 (75 %) Patienten nahmen einen ACE Hemmer, 30 Patienten einen ARB (16%). ARB oder ACE Hemmer nahmen 169 (91 %) Patienten ein. Diuretika wurden von 129 (70 %) Patienten eingenommen. Aldosteronantagonisten nahmen 96 (52 %) Patienten.  $\beta$ -Blocker nahmen 165 (90 %) Patienten ein.

Der Großteil der Patienten litt an einer HI der NYHA Klasse II (89 Patienten = 47 %). 29 (16 %) Patienten hatten NYHA Klasse I, 89 (47 %) Patienten hatten eine NYHA Klasse II, 64 (35 %) Patienten eine NYHA Klasse III und 2 (1 %) eine NYHA Klasse IV. Bei 3 (2 %) Patienten war die NYHA Klasse unbekannt.

Das Kalium bei Erstvorstellung betrug im Mittel 4,4 +/- 0,3 mmol/ L (min. 3,5 mmol/ L, max. 5,0 mmol/ L), das Natrium betrug im Mittel 140 +/- 2 mmol/ L (min. 135 mmol/ L, max. 145 mmol/ L).

Innerhalb des untersuchten Zeitraums von einem Jahr  $\pm$  drei Monate waren 39 Patienten (21 %) ein Mal im Krankenhaus, 31 Patienten (17 %) waren zwei Mal im Krankenhaus, 9 Patienten (5 %) wurden drei Mal hospitalisiert, 6 Patienten (3 %) vier Mal und 4 Patienten

(2 %) fünf Mal. Insgesamt wurde 89 (47%) Patienten innerhalb des untersuchten Zeitraums hospitalisiert. Die mittlere Dauer der Hospitalisation betrug 10 +/- 17 Tage (min. 0 Tage, max. 100 Tage).

Insgesamt sind 15 (8 %) Probanden an kardiovaskulär bedingten Ursachen verstorben. 10 (5 %) Patienten sind am plötzlichen Herztod, 2 (1 %) Patienten an dekompensierter HI und 3 (2 %) Patienten an einem MI verstorben. Die genaue Verteilung ist in der nachfolgenden Abbildung gezeigt.

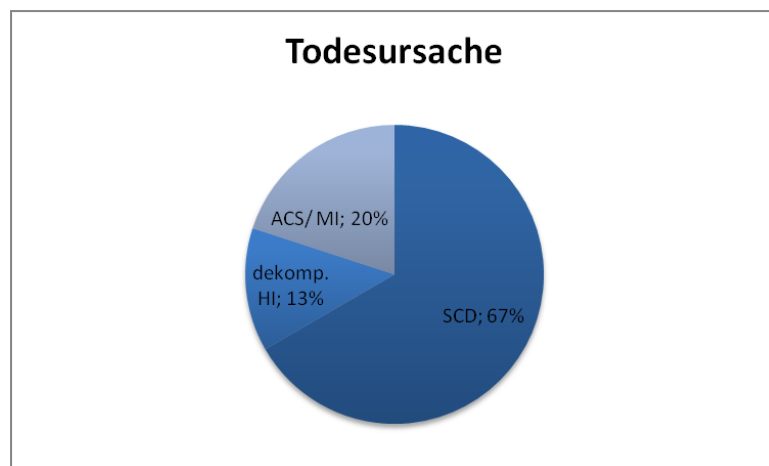


Abbildung 8 Verteilung der Todesursachen in der Normalgruppe

### 3.2.2 Hyperkaliämie

Die Hyperkaliämie kam bei 20 Patienten vor. Männer 18 (90 %) waren häufiger vertreten als Frauen 2 (10 %). Das Alter lag im Mittel bei 59 +/- 12 Jahren (min. 31 Jahre, max. 76 Jahre).

18 (90 %) Patienten nahmen einen ACE Hemmer. ARB nahmen nur 3 (15 %) Patienten. Einen ACE Hemmer oder ARB nahmen 19 (95 %) der Patienten. Diuretika wurden von 17 (85 %) Patienten eingenommen. Aldosteronantagonisten nahmen 16 (80 %) Patienten.  $\beta$ -Blocker nahmen 19 (95 %) Patienten ein.

3 (15 %) Patienten hatten NYHA Klasse I, 8 (40 %) Patienten hatten eine NYHA Klasse II, 9 (45 %) Patienten eine NYHA Klasse III. NYHA Klasse IV kam nicht vor.

Das Kalium bei Erstvorstellung betrug im Mittel 5,4 mmol/ L +/- 0,2 mmol/ L ( min. 5,1 mmol/ L max. 5,8 mmol/ L), das Natrium betrug im Mittel 140 mmol/ L +/- 2 mmol/ L (min. 135 mmol/ L max. 144 mmol/ L).

Innerhalb des untersuchten Zeitraums von einem Jahr  $\pm$  drei Monate waren 4 Patienten (20 %) ein Mal im Krankenhaus, 2 Patienten (10 %) waren zwei Mal im Krankenhaus, 1 Patient (5 %) wurde drei Mal hospitalisiert. Insgesamt wurden 7 (35 %) hospitalisiert. Die mittlere Dauer der Hospitalisationen betrug 17 +/- 24 Tage (min. 0 Tage, max. 85 Tage). Es ist niemand verstorben.

### **3.2.3 Hypokaliämie**

Die Hypokaliämie kam im Rahmen dieser Untersuchung nur einmal vor und wurde daher nicht weiter berücksichtigt, da keine Aussage hätte getroffen werden können, die über eine Fallbeobachtung hinausginge.

### **3.2.4 Hypernatriämie**

Die Hypernatriämie kam im Rahmen dieser Untersuchung nur einmal vor und wurde daher nicht weiter berücksichtigt, da keine Aussage hätte getroffen werden können, die über eine Fallbeobachtung hinausginge.

### **3.2.5 Hyponatriämie**

Die Gruppe setzt sich aus 13 Patienten zusammen, 11 männliche (85 %) und 3 weibliche (23 %). Das mittlere Alter lag bei 60 Jahren +/- 13 Jahre (min. 29 Jahre, max. 76 Jahre).

Die Verteilung der Einnahme von ACE Hemmern, Aldosteronantagonisten und Diuretika waren mit jeweils 11 (85 %) Patienten gleichermaßen vertreten. Lediglich 1 (8 %) Patient nahm einen ARB ein. ARB oder ACE Hemmer nahmen 12 (92 %) Patienten.  $\beta$ - Blocker hatten alle Patienten (100 %) in ihrer Medikation.

1 (8 %) Patient wies NYHA I auf. NYHA II und III waren am häufigsten vertreten mit jeweils fünf (38 %) Patienten. NYHA IV hatten 2 (15 %) Patienten.

Das Kalium bei Erstvorstellung betrug im Mittel 4,3 mmol/ L +/- 0,4 mmol/ L (min. 3,6 mmol/ L max. 4,8 mmol/ L), das Natrium betrug im Mittel 131 mmol/ L +/- 3 mmol/ L (min. 124 mmol/ L, max. 134 mmol/ L).

Innerhalb des untersuchten Zeitraums von einem Jahr  $\pm$  drei Monate waren 3 Patienten (23 %) ein Mal im Krankenhaus, 1 Patient (8 %) wurde drei Mal hospitalisiert, 1 Patient (8 %) vier Mal und 1 Patient (8 %) fünf Mal hospitalisiert. Die mittlere Dauer der Hospitalisation betrug 18 +/- 22 Tage (min. 0 Tage max. 55 Tage). In dieser Gruppe ist 1 (8 %) Patient innerhalb des näher betrachteten Zeitraums verstorben. Die Ursache war ein Myokardinfarkt.

### **3.2.6 kombinierte Störung**

Im Rahmen der Arbeit konnten bei einigen Patienten auch kombinierte Elektrolytstörungen laborchemisch nachgewiesen.

#### **3.2.6.1 Hyperkaliämie plus Hyponatriämie**

Die Gruppe der kombinierten Störung war mit 7 Patienten relativ klein. Männer waren zu 100% vertreten. Das Alter lag im Mittel bei 64 Jahren +/- 8 Jahre (min. 51 Jahre, max. 79 Jahre).

5 (71 %) Patienten nahmen einen ACE Hemmer. ARB nahmen 2 (29 %) Patienten. Einen ARB oder ACE Hemmer nahmen 7 (100 %) der Patienten. Diuretika wurden von 6 (86 %) Patienten eingenommen. Aldosteronantagonisten von 7 (100 %) Patienten und  $\beta$ - Blocker von 5 (71 %) Patienten.

5 (71 %) der Patienten litten an einer HI der NYHA Klasse III. 2 (29%) Patienten hatten NYHA Klasse I. NYHA Klasse II und IV kommen gar nicht vor.

Das Kalium bei Erstvorstellung betrug im Mittel 5,3 mmol/ L +/- 0,3 mmol/ L (min. 5,1 mmol/ L, max. 6,1 mmol/ L), das Natrium betrug im Mittel 131 mmol/ L +/- 3 mmol/ L (min. 125 mmol/ L max. 134 mmol/ L).

Innerhalb des untersuchten Zeitraums von einem Jahr  $\pm$  drei Monate waren 2 Patienten (29 %) ein Mal im Krankenhaus und 2 Patienten (29 %) drei Mal. Insgesamt wurden 4 (57 %) Patienten seit Erstvorstellung hospitalisiert. Die mittlere Dauer der Hospitalisation betrug 19 +/- 16 Tage (min. 0 Tage, max. 42 Tage). Es ist ein (14,29 %) Patient in dieser Gruppe am plötzlichen Herztod verstorben.

### **3.2.6.2 Hyperkaliämie plus Hyponatriämie**

Diese kombinierte Elektrolytstörung kam im Rahmen dieser Untersuchung nur einmal vor und wurde daher nicht weiter berücksichtigt, da keine Aussage hätte getroffen werden können, die über eine Fallbeobachtung hinausginge.

## **3.3 Risikogruppe für Elektrolytstörungen**

Um mögliche andere Ursachen einer Elektrolytstörung in die Auswertung der Daten einzuschließen wurde zusätzlich auf die positive Anamnese eines Diabetes mellitus bzw. einer Niereninsuffizienz bei Erstuntersuchung geschaut.

Bei 52 (22 %) Patienten konnte eine positive Anamnese eines Diabetes mellitus bei der Erstuntersuchung erhoben werden.

Die Nierenfunktion wurde mittels glomerulärer Filtrationsrate (GFR) abgeschätzt. Eine Niereninsuffizienz wurde ab einer GFR  $< 50$  ml/ min/  $1,73\text{m}^2$  bei Erstuntersuchung definiert und war bei 35 (15 %) Patienten zu finden.

In dieser Gruppe fanden sich 29 (83 %) Männer und 6 (17 %) Frauen. Das Alter lag im Mittel bei 72 Jahren +/- 7 Jahre (min. 54 Jahre, max. 86 Jahre).

22 (63 %) Patienten nahmen einen ACE Hemmer, ARB nahmen 11 (31 %) Patienten. Einen ARB oder ACE Hemmer nahmen 31 (89 %) Patienten. Diuretika wurden von 34 (97 %) Patienten eingenommen.  $\beta$ -Blocker nahmen 31 (89 %) Patienten.

Die Dosierungen der einzelnen, für die Fragestellung relevanten Medikamente bei Erstvorstellung in der Gruppe mit eingeschränkter GFR waren folgendermaßen verteilt:

Furosemid: 66 mg täglich +/- 34 mg (min. 20 mg, max. 150 mg), 23 (65 %) Patienten waren damit therapiert.

Spironolacton: 37 mg täglich +/- 20 mg (min. 25 mg, max. 100 mg), 17 (49 %) nahmen Spironolacton.

In der Gruppe der 193 Patienten mit normaler GFR war die Verteilung folgendermaßen:

Furosemid: 42 mg täglich +/- 23 mg (min. 10 mg, max. 125 mg), 104 Patienten (54 %) waren damit therapiert.

Spironolacton: 40 mg täglich +/- 27 mg (min. 13 mg, max. 200 mg), 102 Patienten (53 %) nahmen Spironolacton.

1 (3 %) Patient hatte NYHA Klasse I, 11 (31 %) Patienten hatten eine NYHA Klasse II, 22 (63 %) Patienten eine NYHA Klasse III. NYHA Klasse IV kam bei 1 (3 %) Patient vor.

Das Kalium bei Erstvorstellung betrug im Mittel 4,6 mmol/ L +/- 0,5 mmol/ L (min. 3,8 mmol/ L, max. 6,1 mmol/ L), das Natrium betrug im Mittel 139 mmol/ L +/- 4 mmol/ L (min. 124 mmol/ L max. 145 mmol/ L).

Innerhalb des untersuchten Zeitraums von einem Jahr  $\pm$  drei Monate waren 7 (20 %) Patienten ein Mal im Krankenhaus, 7 (20 %) Patienten waren zwei Mal im Krankenhaus, 3 (9 %) Patienten wurde drei Mal hospitalisiert. 2 (6 %) Patienten wurden 4 Mal hospitalisiert. Insgesamt wurden 19 (54 %) aus der Gruppe mit Niereninsuffizienz hospitalisiert. Die mittlere Dauer der Hospitalisationen betrug 15 +/- 16 Tage (min. 0 Tage, max. 55 Tage).

6 (17 %) Patienten sind in dieser Gruppe verstorben. 5 (14 %) an plötzlichem Herztod und 1 (3 %) Patient an einem akuten MI.

### 3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Vergleich der einzelnen Gruppen ergab für die betrachteten Parameter im Weiteren beschriebene Beobachtungen.

Im Mittel lag das Alter zwischen 59 – 64 Jahren für die einzelnen Gruppen. Es waren in allen Gruppen überwiegend bis ausschließlich Männer vertreten. Der Gesamtanteil männlicher Patienten lag bei 85 %.

Die Medikamentenverteilung war folgendermaßen:

	Normalgruppe	Hyperkaliämie	Hyponatriämie	kombinierte Störung
ACE Hemmer	75%	90%	85%	71%
ARB	16%	15%	8%	29%
ACE Hemmer oder ARB	91%	95%	92%	100%
Diuretika	70%	85%	85%	86%
Aldosteronantagonisten	52%	80%	85%	100%
β- Blocker	89%	95%	100%	71%

**Tabelle 5 Verteilung der Medikamente**

- ACE- Hemmer sind in allen Gruppen häufig verschrieben
- ARB sind in der Normalgruppe doppelt so häufig angesetzt wie z.B. in der Hyponatriämie Gruppe; am häufigsten sind sie in der Gruppe der kombinierten Störung zu finden
- ACE- Hemmer oder ARB sind in über 90 % durch alle Gruppen hindurch verordnet
- Diuretika sind in allen Gruppen ähnlich oft verschrieben
- Aldosteronantagonisten sind in der Normalgruppe am seltensten und in der Gruppe mit kombinierten Störungen am häufigsten verordnet
- β- Blocker sind in allen Gruppen relativ häufig anzutreffen

Im Bezug auf die Dosierungen konnten zwischen den Gruppen grobe Unterschiede festgestellt werden. Sowohl Spironolacton als auch Furosemid waren in der Gruppe mit eingeschränkter GFR in höheren Dosierungen verordnet. Zwischen den Gruppen mit Elektrolyt-

störung waren die Dosierungen von Furosemid und Spironolacton folgendermaßen verteilt:

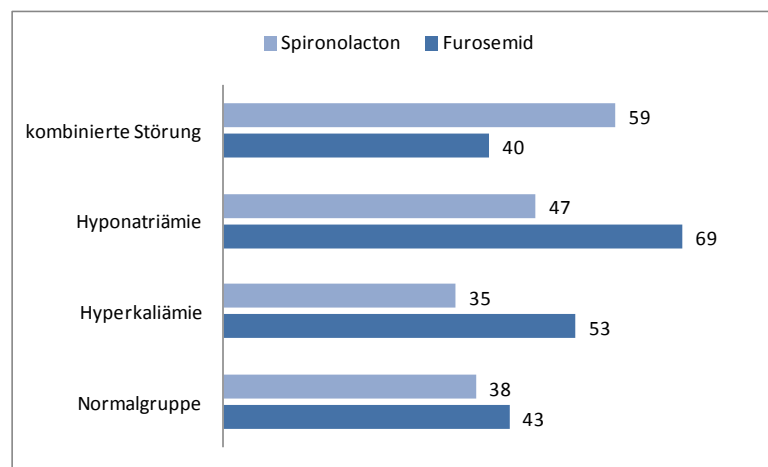


Abbildung 9 mittlere Dosierung in mg/ Tag

Spironolacton wurde in der Gruppe der kombinierten Elektrolytstörungen in einer wesentlich höheren Dosierung verordnet als in der Normalgruppe. Dagegen wurde Furosemid in der Gruppe der Hyponatriämie wesentlich höher dosiert als in der Normalgruppe.

Im Bezug auf die NYHA Stadien konnte, wie bereits oben dargestellt, folgendes beobachtet werden: NYHA II ist das häufigste Stadium innerhalb dieser Arbeit mit einer Fallzahl von 101 Patienten (45 %). In der Gruppe der Hyponatriämie ist dieses Stadium das häufigste. NYHA-Stadium III ist jedoch fast genauso häufig vertreten mit 84 Patienten (37 %) jedoch vorwiegend in der Gruppe mit kombinierter Elektrolytstörung.

Man kann sehen, dass die Gruppen mit Elektrolytstörungen im Durchschnitt länger im Krankenhaus waren als die Patienten ohne Elektrolytstörungen. Betrachtet man jedoch die Anzahl der einzelnen Krankenhausaufnahmen so kann man sehen, dass Patienten mit einer kombinierten Elektrolytstörung am häufigsten rehospitalisiert wurden. Hierbei muss jedoch die Gruppengröße berücksichtigt werden, die mit 7 Patienten die kleinste war.

Die Verteilung der einzelnen Aufenthalte ist in folgender Tabelle dargestellt:

	Normalgruppe	Hyperkaliämie	Hyponatriämie	kombinierte Störung
1x KH Aufnahme	39 21%	4 20%	3 23%	2 29%
2x KH Aufnahme	31 17%	2 10%	0 0%	0 0%
3x KH Aufnahme	9 5%	1 5%	1 8%	2 29%
4x KH Aufnahme	6 3%	0 0%	1 8%	0 0%
5x KH Aufnahme	4 2%	0 0%	1 8%	0 0%

**Tabelle 6 Verteilung der Rehospitalisierung**

Die Gruppe mit eingeschränkter GFR wurde als mögliche Ursache für Elektrolytstörungen näher betrachtet. V.a. im Hinblick auf die Hyperkaliämie. Jedoch waren lediglich 4 (11%) der 35 Patienten solche mit diagnostizierter Hyperkaliämie.

Im Bezug auf die Todesrate konnte im Rahmen dieser Arbeit aufgrund der kleinen Fallzahlen keine relevante Aussage getroffen werden.

## 4. Diskussion

Ziel dieser Diplomarbeit war es einen möglichen Zusammenhang zwischen Elektrolytstörungen und medikamentöser Therapie der HI aufzuzeigen. Des Weiteren galt es zu betrachten ob Elektrolytstörungen bei dieser Patientengruppe häufig vorkamen und ob sie sich auf das Outcome der Patienten auswirkten.

Da die Herzinsuffizienz vorwiegend eine Erkrankung der älteren Bevölkerung darstellt, ist es wichtig ein gutes therapeutisches Management zur Verfügung zu haben und dieses optimal an den Patienten anpassen zu können. Die Tatsache, dass primär alte Patienten betroffen sind konnte auch in dieser Arbeit gezeigt werden. Der Anteil der Patienten über 50 Jahre lag bei 77 %. Davon waren 12 % weiblich, was sich mit der Tatsache deckt, dass zumeist das männliche Geschlecht betroffen ist (2).

In dieser Arbeit kam die Hyperkaliämie am häufigsten vor. Bei 20 (9 %) Patienten der Gesamtkohorte wurde bei Erstuntersuchung eine Hyperkaliämie festgestellt. Die Hyponatriämie schließt sich als zweitgrößte Population an. 13 (6 %) Patienten der Gesamtkohorte wiesen eine Hyponatriämie auf.

Die Hybernatriämie und Hypokaliämie kamen in dieser Arbeit überraschenderweise nur mit jeweils einem Patienten vor und wurden daher nicht weiter berücksichtigt. Diese Beobachtung ist insoweit erwähnenswert, als dass v.a. die Hypokaliämie unter Kardiologen eher ungern gesehen wird wegen der häufigen kardialen Komplikationen wie plötzlicher Herztod oder Arrhythmien.

Festzuhalten ist die Tatsache, dass es auch einige Patienten mit einer gemischten Elektrolytstörung gab, hier fiel v.a. die Hyperkaliämie mit gleichzeitiger Hyponatriämie auf, die bei 7 (3 %) Patienten der Gesamtkohorte zu finden war.

Auffällig war, dass Patienten mit Elektrolytstörungen längere Krankenhausaufenthalte aufwiesen als Patienten mit normalen Elektrolytwerten. Wenn man jedoch eine Aussage treffen müsste, wären es die Patienten mit einer kombinierten Elektrolytstörung, die am häufigsten und auch am längsten hospitalisiert wären. Da in dieser Gruppe auch NYHA III Stadium am häufigsten vorkommt liegt der Schluss nahe, dass dies wohl die Patienten mit

dem kritischsten Gesundheitszustand sind. Diese Aussage muss aber aufgrund der geringen Fallzahl relativ gesehen werden.

## **4.1 Elektrolytstörungen im Vergleich**

### **4.1.1 Störungen des Natriumhaushalts**

Störungen des Natriumhaushalts sind häufig bei hospitalisierten Patienten. Jedoch ist die Hyponatriämie wesentlich häufiger zu sehen als die Hypernatriämie (12; 21). Auch in dieser Arbeit war das Vorkommen von Hypernatriämie zu Hyponatriämie so, dass die Hypernatriämie praktisch nicht vorkam im Gegensatz zur Hyponatriämie.

In der Literatur wird unterschieden ob die Natriumstörung bei Vorstellung der Patienten in einem Krankenhaus bestand oder ob sich diese erst im Laufe eines stationären Aufenthalts entwickelte (22).

Außerdem hat der Ausgleich der Natriumdysbalance ebenso einen Einfluss auf das weitere Überleben des Patienten. So konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine persistierende Hyponatriämie aufwiesen sowohl eine höhere Mortalität innerhalb von sechs Monaten, eine höhere (Re-)Hospitalisierungsrate wegen HI und eine höhere intrahospitale Mortalität zeigten (12). Patienten mit intrahospital ausgeglichener Elektrolytstörungen hatten lediglich eine höhere Mortalität innerhalb von sechs Monaten (12). Daher wird der Natriumwert auch als Prädiktor vor allem für das Langzeitüberleben genutzt (11).

Im OPTIME- CHF trial konnte aufgezeigt werden, dass der baseline Natriumwert ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität darstellt (12; 23).

#### **4.1.1.1 Hyponatriämie**

Die Hyponatriämie ist die häufigste anzutreffende Elektrolytstörung bei Patienten (13; 24; 25). Die Hyponatriämie kam in dieser Arbeit bei 13 (6 %) Patienten vor. In der Literatur wird die Häufigkeit der Hyponatriämie bei hospitalisierten Patienten mit einer Spanne von

4,1%- 33% zu finden (13; 14; 15; 18; 16). Das Auftreten dieser Elektrolytstörung liegt somit genau innerhalb dieser Spanne wobei zu bedenken ist, dass es sich bei den hier untersuchten Patienten um ambulante Fälle handelt.

Die Hyponatriämie hat nachweislich einen negativen Einfluss auf Outcome, Mortalität, Hospitalisationsrate und Progredienz der HI (12; 25; 26; 27). Der Einfluss auf Mortalität konnte in diesem Zusammenhang nicht nachgewiesen werden, jedoch wurde auch hier gesehen, dass Patienten mit einer Hyponatriämie länger hospitalisiert waren als Patienten ohne Elektrolytstörung.

Die Hyponatriämie tritt bevorzugt bei Thiaziddiuretika auf (13). Im gesamten Patientenkollektiv waren die Schleifendiuretika die meist verordnete Diuretikagruppe mit 125 (55 %) Patienten. Nur 11 (5 %) nahmen Thiaziddiuretika ein. Schleifendiuretika zeigen diese NW seltener. Auch in der Gruppe der Hyponatriämie wurde nur ein Patient mit einem Thiaziddiuretikum behandelt. Alle anderen nahmen Schleifendiuretika ein.

Ein neuerer Ansatz ist der Einsatz von Vasopressin Antagonisten, die den Natriumspiegel steigern indem sie freie Flüssigkeit ausscheiden und gleichzeitig bei HI Patienten Symptom verbessernd wirken (16). Dieses Medikament muss in weiteren Studien noch näher betrachtet werden.

#### **4.1.1.2 Hypernatriämie**

Die Hypernatriämie ist insgesamt eine sehr selten auftretende Elektrolytstörung. Ihre Häufigkeit ist unterschiedlich angegeben. Im englischsprachigen Raum z.B. wurde sie mit einer Häufigkeit von 0,3- 0,12 % angegeben (18). In den USA ist die Prävalenz in der Bevölkerung gar unbekannt (18). In anderen Literaturstellen liegt sie zwischen 0,3- 1 % (28). Das Auftreten der Hypernatriämie war in dieser Arbeit auf nur 1 (0,4 %) Patienten beschränkt und wurde daher nicht weiter berücksichtigt. Der prozentuale Anteil ist denen in der Literatur zu findenden sehr nahe allerdings muss der eine Fall in Relation zum Gesamtvorkommen gesehen werden.

Die Hypernatriämie kommt häufiger als hospital-erworbene Störung vor (18). Der Grund hierfür ist meist iatrogen zu suchen (18). Hypernatriämie kommt aber bei älteren Patienten auch durchaus ohne hospitären Aufenthalt vor.

In der Literatur ist die Hypernatriämie unabhängig ihrer Ursache mit einer höheren Mortalität assoziiert (18; 26). Aufgrund des äußerst geringen Vorkommens dieser Elektrolytstörung konnte bezüglich jeglichen Outcomes keine Aussage getroffen werden.

## **4.1.2 Störungen des Kaliumhaushalts**

Kaliumstörungen sind aufgrund ihrer raschen Auswirkungen auf die kardiale Funktion gefährlich und auch gefürchtet. Dennoch sind Entgleisungen des Kaliumspiegels häufig zu beobachten und bedürfen einer aufmerksamen Betrachtung und ggf. Behandlung.

In dieser Arbeit kam die Hyperkaliämie wesentlich häufiger vor als die Hypokaliämie, was wohl nicht der allgemeinen Verteilung dieser beiden Elektrolytstörungen entspricht. Im klinischen Alltag ist die Häufigkeit der Hypokaliämie ähnlich jener der Hyperkaliämie. Die Ursachen sind vielfältig. Nicht nur Medikamente sind hier verantwortlich, sondern auch die Nierenfunktion nimmt hier Einfluss auf die Konstanthaltung des Kaliums. Diese beiden Aspekte werden weiter unten genauer betrachtet.

### **4.1.2.1 Hypokaliämie**

Die Hypokaliämie ist hinsichtlich möglicher kardialer Komplikationen gefürchtet. Jedoch konnte in dem hier betrachteten Patientenkollektiv nur ein Patient gefunden werden, der diese Störung aufwies. Daher ist ein Vergleich mit der Literatur unmöglich und es konnte keine Aussage hinsichtlich Outcome, Mortalität oder Morbidität getroffen werden.

Um aber einen Einblick in die Problematik dieser Art der Elektrolytstörung zu geben, wird die Literatur hinsichtlich Hypokaliämie diskutiert.

Die Hypokaliämie ist eine häufige Elektrolytstörung bei HI Patienten (29; 30). Sie wird in unterschiedlichen Studien mit einer Häufigkeit von 8- 30 % der hospitalisierten Patienten angegeben (11). Frauen sind häufiger betroffen als Männer (31).

Sie ist nachweislich mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität für diese Patienten assoziiert (29; 32; 33). Der Einfluss auf die Hospitalisationen ist jedoch noch nicht eindeutig erwiesen (29; 32).

Die Hypokaliämie scheint einen noch nicht so gut erforschten Einfluss auf HI Patienten zu haben, jedoch hat insgesamt gesehen hat auch sie einen schlechten Effekt auf das Fortschreiten der HI, Mortalität (v.a. durch hypokaliämiebedingte Arrhythmien) und Morbidität sowie, einen fraglich nachgewiesenen Effekt, auf die Hospitalisierungsrate (11; 29; 32).

#### **4.1.2.2 Hyperkaliämie**

Die Hyperkaliämie war im Rahmen dieser Arbeit die häufigste Pathologie, die bei Patienten gefunden werden konnte.

In der Literatur ist die Hyperkaliämie mit einer Spanne von 1-10 % bei hospitalisierten Patienten zu finden je nachdem wie eine Hyperkaliämie definiert ist (31; 34). Innerhalb der normalen Bevölkerung ist sie jedoch mit unter 6 % relativ selten zu finden (31). Andere Quellen behaupten, die Inzidenz der Hyperkaliämie sei unbekannt (34). In Ländern wie Israel, Australien oder England lag die Inzidenz bei 10 % der hospitalisierten Patienten (31).

Hyperkaliämie ist ein unabhängiger Risikofaktor hinsichtlich Mortalität (31). Außerdem wird die Hyperkaliämie als prognostischer Biomarker für schlechtes Outcome dieser Patienten genutzt (35).

Männer sind wesentlich häufiger betroffen als Frauen (31). Der ältere Patient ist aufgrund seines Alters und daher per se eingeschränkteren Nierenfunktion als auch aufgrund häufiger Einnahme von Medikamenten, die den Kaliumhaushalt beeinflussen betroffen (31).

Ein optimaler Kaliumserumwert für diese Patientengruppe liegt zwischen 4- 5 mmol/ L (35). In dieser Arbeit lagen die Patienten mit einer Hyperkaliämie im Mittel bei 5,4 mmol/ L also knapp über dem Optimum.

Bei dieser Form der Elektrolytstörung muss die Nierenfunktion immer mit angeschaut werden, da eine mögliche Niereninsuffizienz ebenfalls für eine Hyperkaliämie verantwortlich sein kann. Dieser Aspekt wird in einem eigenen Absatz erläutert.

Hyperkaliämie bei HI Patienten hat nachweislich einen negatives Outcome hinsichtlich assoziierter Morbidität und Mortalität (11; 36). Manche Autoren sprechen von bis zu drei Mal höheren Raten im Vergleich zur Normokaliämie (11; 36). Im Hinblick auf die Mortalität deckt sich diese Arbeit nicht mit den Angaben der Literatur, da kein Patient verstorben ist innerhalb des betrachteten Zeitraums.

Die belegte erhöhte Mortalität der Patienten mit einer Hyperkaliämie sollte dazu anhalten den Kaliumwert regelmäßig laborchemisch zu beobachten um vermehrte Hospitalisierungen und mögliche schwerwiegende Folgen für diese Patienten abwenden zu können.

## **4.2 Medikamentöse Ursachen**

In der medikamentösen Therapie der HI sind bestimmte Gruppen von Medikamenten nicht weg zu denken und durch Guidelines fest verankert. Für die Fragestellung dieser Arbeit wurden v.a. jene herausgegriffen, die bekannter weise häufig Elektrolytstörungen verursachen. Da Patienten mit einer bestehenden HI häufig aber mehrere Medikamente erhalten und auch weitere, für die HI wichtige Medikamente die Elektrolyte beeinflussen kommt es zu Wechselwirkungen, die eine solche Entgleisung noch verschlechtern können.

Die Einnahme von Diuretika per se stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung von Elektrolytstörungen dar (37). Sie werden auch in den Guidelines der ESC empfohlen. Dass Diuretika nicht nur positive Effekte, sondern auch schwerwiegende NW nach sich ziehen können ist durch ihren häufigen Gebrauch bekannt (30). Die chronische Einnahme von Diuretika hat einen Einfluss sowohl auf das Risiko an kardiovaskulären Komplikationen zu versterben als auch auf die Rate an Rehospitalisierungen auf Grund der HI (30; 38). Inner-

halb dieser Arbeit ist dieser Aspekt aufgefallen bei der Gruppe der Hyponatriämie. Hier war das Diuretikum Furosemid wesentlich höher dosiert als in der Normalgruppe.

Nicht nur Furosemid sondern auch Thiaziddiuretika werden in der Therapie der HI eingesetzt. In der hier vorliegenden Patientenpopulation war jedoch Furosemid mit Abstand das häufigste Diuretikum. Thiazide können ebenfalls in den Elektrolythaushalt eingreifen und z.B. eine Hypokaliämie oder Hyponatriämie bedingen (39). In der Gruppe der Hyponatriämie wurde kein Thiaziddiuretikum angewendet. Die durch Thiazide ausgelöste Hypokaliämie wird mit einer Häufigkeit von 7- 36 % angegeben und ist natürlich ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität vergesellschaftet (15; 40; 41).

Diuretika und ACE Hemmer sind die häufigste Kombination, die älteren Patienten mit HI angeboten werden (38). Es ist jedoch Vorsicht geboten, da die Kombination von Furosemid und ACE Hemmern gerade bei dieser Patientengruppe unter strengen Bedingungen gegeben werden sollte aufgrund von schwerer Hypotension und der häufigen Entwicklung von Elektrolytstörungen (42).

Im Bezug auf den Kaliumspiegel liegt das Hauptaugenmerk auf dem Aldosteron da es einen entscheidenden Einfluss auf die Kaliumausscheidung hat. Viele Medikamente hemmen bzw. beeinflussen die Reninfreisetzung oder dessen Wirkung und sind in der HI Therapie fester Bestandteil (39). Auch im hier untersuchten Kollektiv waren beispielsweise  $\beta$ -Blocker oder ACE- Hemmer Medikamente, die den meisten Patienten verordnet wurden. Das Alter der Patienten ist auch hier von Bedeutung, da das Alter per se schon die Aldosteronaktivität vermindert (39). Jeder zehnte ambulante Patient entwickelt eine Hyperkaliämie, zumeist eine milde, unter Einnahme von ACE Hemmern (43). In den USA wurde erhoben, dass in 75 % der Fälle einer Hyperkaliämie Medikamente mit eine Rolle spielen (31).

Aldosteronantagonisten sind ebenfalls standardmäßig in der HI Therapie integriert und haben v.a. einen Einfluss auf den Kaliumhaushalt. Die Häufigkeit der Hyperkaliämie hat in den letzten Jahren stark zugenommen, was wohl auf die zunehmende Verschreibungshäufigkeit von sog. Aldosteronantagonisten zurück zu führen ist (36). In den 90er Jahren lag die Verschreibungsrate bei ca. 34 pro 1000 Patienten und 2001 bereits bei 149 pro 1000 Patienten (36). Grund hierfür war eine große Studie (The Randomized Aldactone

Evaluation Study) über den positiven Effekt dieses Medikaments auf HI Patienten hinsichtlich Mortalität und Überlebensrate (36). In der von mir untersuchten Patientenpopulation kam die Hyperkaliämie als häufigste Elektrolytstörung vor. Spironolacton war der am meisten verordnete Aldosteronantagonist sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Gruppe der Hyperkaliämie. Diese Beobachtung deckt sich mit der oben erwähnten Zunahme dieser Elektrolytstörung.

Da die HI primär die ältere Patientengeneration betrifft ist es wichtig auf das Ansprechen des einzelnen Patienten bzw. die Dosisanpassung zu achten. Eine Studie aus Dänemark hat hierzu herausgefunden, dass die NW der Aldosteronantagonisten, und hier v.a. die Hyperkaliämie und die Beeinträchtigung der Nierenfunktion, häufiger sind als bisher angenommen (44).

Die Kombination von Aldosteronantagonisten und ACE- Hemmern ist mittlerweile häufig zu sehen (45). Da auch ACE- Hemmer eine Elektrolytverschiebung bedingen können ist Vorsicht geboten. Die oben erwähnte Zunahme von Hyperkaliämie durch Aldosteronantagonisten wurde in einer weiteren Studie damit erklärt, dass die Dokumentation dieser Komplikation zugenommen habe (45).

### **4.3 Risikopopulationen für Elektrolytstörungen**

In meiner Arbeit war die Schwelle zur Niereninsuffizienz ab einer GFR  $< 50 \text{ ml/ min / } 1,73\text{m}^2$  definiert und bei 35 (15 %) der 228 Patienten zu finden. Hiervon hatten 4 (11 %) Patienten eine Hyperkaliämie. Die Hyperkaliämie ist die somit die am häufigsten anzutreffende Elektrolytstörung bei dieser Patientengruppe. Die Hypokaliämie kam im Rahmen dieser Arbeit jedoch nur einmal vor, sodass ein Vergleich mit der Literatur hinfällig ist. Jedoch ist allgemein in diesem Patientenkollektiv die Hypokaliämie ein häufiges Problem (33). Die orale Substitution von Kalium zur Prävention einer Hypokaliämie bzw. zur Stabilisierung eines niedrig normalen Kaliumspiegels wird häufig versucht, da die Hypokaliämie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (46). Dieser Ansatz zur Prävention dieses Problems ist jedoch wiederum mit erhöhten Hospitalisierungsraten verbunden auf Grund von kardiovaskulären Ursachen (46). Die Mortalität ist nicht beeinflusst (46).

Patienten mit einer HI und gleichzeitig eingeschränkter Niereninsuffizienz sind häufig (33). Die eingeschränkte Nierenfunktion kann als stärkerer Prädiktor der Mortalität gesehen werden als die reduzierte LVEF oder die NYHA Klassifikation (47). Ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung und dem Stadium der HI gibt es nicht (47).

Dennoch konnte in einer anderen Studie nachgewiesen werden, dass auch eine milde Hypokaliämie ein schlechteres Outcome hat (33). Eine Hypokaliämie  $< 4$  mmol/ L ist bereits mit einer höheren Mortalität aber nicht mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate verbunden (32). Eine mögliche Erklärung ist, dass symptomatische Patienten häufig höhere Dosen Diuretika bekommen, was ein Risikofaktor für das Auftreten solcher Entgleisungen ist und durch bekannte Effekte auf das Herzkreislaufsystem zum Tode des Patienten führen kann (32).

Allgemein kann jedoch festgehalten werden, dass Patienten, die eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen schneller eine Hyperkaliämie entwickeln als jene mit normaler renaler Funktion aber selber Medikation bei HI (35).

Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, HI und einer Therapie mit ACE Hemmern entwickeln häufig eine milde Hyperkaliämie (43). Dennoch ist die Entwicklung schwerer Hyperkaliämien bei Patienten unter 70 Jahren mit obiger Konstellation selten (43). Da der ACE Hemmer das zumeist erste verordnete Medikament ist nach der Diagnose HI ist eine hiermit in Verbindung stehende Entwicklung einer Hyperkaliämie zu erwarten. Der ACE Hemmer war in dem hiesig betrachteten Patientenkollektiv bei ca.  $\frac{2}{3}$  der Patienten in der Basismedikation enthalten. In der Gruppe der Hyperkaliämie ist dasselbe Bild zu finden. 8 % des Gesamtpatientenkollektivs haben eine Hyperkaliämie entwickelt, was nur knapp unter den oben bereits erwähnten 10 % liegt.

#### **4.4 Schlussfolgerungen**

Abschließend kann gesagt werden, dass Elektrolytstörungen häufig sind bei Patienten, die an HI erkrankt sind. Wie viele der Krankenhausaufnahmen auf Grund von Elektrolytstörungen wirklich auf die medikamentöse Therapie zurück zu führen sind ist unklar. Jedoch

muss angemerkt werden, dass die Patienten Guideline gerecht therapiert wurden. Daher sind Elektrolytstörungen als ein Problem des adäquaten Managements zu sehen, dem es scheinbar noch an Aufmerksamkeit mangelt.

Der routinemäßige Gebrauch von Diuretika, v.a. der nicht- Kalium- sparenden, ist bei jedem Patienten zu überdenken und die Indikation streng zu stellen. Regelmäßige Elektrolytkontrollen v.a. im niedergelassenen Bereich könnten viele Krankenhausaufnahmen aufgrund von Elektrolytstörungen verhindern.

Die Verschreibung von Aldosteronantagonisten hat nachweislich eine Zunahme erfahren nach der Publikation der RALES-Studie, die belegte, dass Patienten hinsichtlich Mortalität und Morbidität profitieren. Dennoch ist aufgrund der bekannten NW, der Hyperkaliämie, ein laborchemisches Monitoring zu fordern (36). Vor allem für die Praxis, gerade im niedergelassenen Bereich ist dieses Wissen unerlässlich. Für die Zukunft sollte das Augenmerk primär auf die Reduktion dieses Problems gerichtet werden.

## Literaturverzeichnis

1. **Dickstein K., Cohen- Solal A., Filippatos G. et al.** ESC- Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail.* 2008, 10: 939- 989.
2. **Schneider H., Nienaber Ch. A.** *Duale Reihe Innere Medizin.* Thiemeverlag: 2. Auflage; Kapitel 6, S. 73, 2009.
3. **Bauriedel G., Skowasch D., Lüderitz B.** Die chronische Herzinsuffizienz. *deutsches Ärzteblatt.* 2005, S.592- 601.
4. **Hunt S., Abraham W., Chin M. et al.** ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the adult- Summary Article. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005, 46;1116-1143.
5. **Bundesärztekammer, kassenärztliche Vereinigung, Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften.** Kurzfassung nationale Versorgungsleitlinie chronische Herzinsuffizienz. 2011.
6. **Pazos- Lopèz P., Peteiro- Vázquez J., Carcià- Campos A. et al.** The causes, consequences and treatment of left or right heart failure. *Vasc Health Risk Manag.* 2011, 7: 237- 254.
7. **Tugendheim, Simon.** <http://www.tugendheim.de/herzinsuffizienz/pathogenese.htm>. *www.tugendheim.de.* [Online]
8. <http://medikamente.onmeda.de/Wirkstoffgruppe/ACE-Hemmer.html>. [Online]
9. <http://flexikon.doccheck.com/Aldosteron-Antagonist>. [Online]
10. **Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.-K., Schäfer- Korting M.** Mutschler Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008, 9. völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage, 7, S. 675- 711.
11. **Rammer M., Heibl C., Eber B.** Elektrolytstörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz. *Journal für Kardiologie- Austrian Journal of Cardiology.* 2008, 15 (11-12), 353- 356.

12. **Gheorghiade M., Rossi J., Cotts W., et al.** Characterization and Prognostic Value of Persistent Hyponatremia in Patients With Severe Heart Failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med.* 2007, 167 (18): 1998- 2005.
13. **Chow, K.M., Szeto C.C., Wong T.Y.- H. et al.** Risk factors for thiazide- induced hyponatremia. *Q J Med.* 2003, 96: 911- 917.
14. **Byatt C.M., P.H. Millard and G.E. Levin.** Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. *J R Soc Med.* 1990, Volume 83: 704-8.
15. **Clayton, J.A., Rodgers S., Blakey J. et al.** Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2006, 61: 1; 87- 95.
16. **Romanovsky A., Bagshaw S., Rosner M. H.** Hyponatremia and Congestive Heart Failure: A Marker of Increased Mortality and a Target for Therapy. *International Journal of Nephrology.* 2011, 1-7.
17. **Dendorfer U., Mann J.** Volumen- und Elektrolytstörungen bei medikamentöser Therapie. *Der Internist.* 2006, 47: 1121- 1128.
18. **Palevsky, P.M., R. Bhargath, and A. Greenberg.** Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med.* 1996, 124: 197-203.
19. **Keller C., Geberth S.** Praxis der Nephrologie. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2010, 3. Auflage, S. 200- 211.
20. **Pözl G., Pacher R., Altenberger J. et al.** Herzinsuffizienz- Register -(HIR-) Austria 2006- 2009: Erfahrungen und Konsequenzen. *Journal für Kardiologie- Austrian Journal of Cardiology.* 2010, 17 (3-4), 85- 92.
21. **Bhatnagar D., Weinkove C.** Serious hyponatremia in a hospital population. *Postgraduate Medical Journal.* 1988, 64; 441- 443.

22. **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. *Die Prävalenz von Störungen des Natrium- und Kaliumhaushaltes sowie von Niereninsuffizienz im Patientengut einer großen internistischen Notaufnahme und ihr Zusammenhang mit Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme.* Düsseldorf: Dissertation an der medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf, 2008. S. 6.
23. **Gheorghiade M., Abraham W., Albert N. et al.** Relationship between admission sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE- HF registry. *Eur Heart J.* 2007, 28 (8): 980- 988.
24. **Nzerue C., Baffoe- Bonnie H., You W. et al.** Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc.* 2003, 95 (5): 335- 343.
25. **Goldberg A., Hammerman H., Peterchski S. et al.** Hyponatremia and long term Mortality in Survivors of Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 2006, 166: 781- 786.
26. **Stelfox H., Ahmed S., Khandwala F. et al.** The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatremia and hypernatremia in medical-surgical intensive care units. *Critical Care.* 2008, 12: R162.
27. **Abraham, W.T.** Managing Hyponatremia in Heart Failure. *US Cardiology.* 2008, 5 (1): 57- 60.
28. **Duggal A., Yadav P., Agarwal AK. et al.** Clinical Approach to Altered Sodium Levels. *JIACM.* 2006, 7 (2): 91- 103.
29. **Ahmed A., Zannad F., E Love T., et al., Eur Heart J.** A propensity matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. 2007, 28 (11): 1334–1343.
30. **Ahmed A., Young J. B., Love T. E. et al.** A propensity-matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure. *Int J Cardiol.* 2008, 125 (2): 246- 253.

31. **Lederer E., Ouseph R., Nayak V. et al.**  
<http://emedicine.medscape.com/article/240903-overview#a0199>. [Online]
32. **Alper B., Campbell R., Anker S. et al.** A propensity matched study of low serum potassium and mortality in older adults with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2009, 1–8.
33. **Barrett- Bowling C., Bertram P., Ahmed M.I., et al.** Hypokalemia and Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Kidney Disease: Findings from Propensity-Matched Studies. *Circ Heart Fail.* 2010, 3; 253- 260.
34. **Evans K., Greenberg A.** Hyperkalemia: A Review. *J Intensive Care Med.* 2005, 20: 272-290.
35. **Ahmed M., Ekundayo J., Mujib M. et al.** Mild hyperkalemia and outcomes in chronic heart failure: A propensity matched study. *Int J Cardiol.* 2010, 144 (3): 383- 388.
36. **Juurlink D. N., Mamdani M.M., Douglas S. et al.** Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004, 351: 543-551.
37. **Byatt C.M., Millard P.H., Levin G.E.** Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. *J R Soc Med.* 1990, Vol. 83 no. 11: 704- 708.
38. **Ahmed A., Husain A., Love T. et al.** Heart failure, chronic diuretic use and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J.* 2006, 27 (12): 1431- 1439.
39. **Rammer M., Weber T., Laßnig E. et al.** Arterielle Hypertonie und Elektrolytstörungen. *Journal für Hypertonie- Austrian Journal of Hypertension.* 2009, 13 (1): 12- 16.
40. **Ridgeway NA., Ginn DR., Alley K.** Outpatient conversion of treatment to potassium-sparing diuretics. *Am J Med.* 1986, 80 (5): 8- 758.
41. **Franse LV., Pahor M., Di Bari M. et al.** Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension.* 2000, 35 (5): 30- 1025.

42. **Kolb G., Leischker A.** *Medizin des alternden Menschen.* wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2009. S. 77- 83.
43. **Lawrence R., Macpherson D.** Hyperkalemia in Outpatients Using Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Arch Intern Med.* 1998, 158: 26-32.
44. **Svensson M., Gustafsson F., Galatius S. et al.** How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure. *J Card Fail.* 2004, 10 (4): 297- 303.
45. **Hauben M., Reich L., Gerrits CM. et al.** Detection of spironolacton- associated hyperkalemia following the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Drug Saf.* 2007, 30 (12): 9- 1143.
46. **Ekundayo J., Adamopoulos C., Ahmed M. et al.** Oral Potassium Supplement Use and Outcomes in Chronic Heart Failure: A Propensity Matched Study. *Int J Cardiol.* 2010, 141(2): 167–174.
47. **Hillege H., Girbes A., de Kam P. et al.** Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000, 102:203-210.