

Diplomarbeit

Hyperkaliämie unter antihypertensiver Therapie

eingereicht von
Galina Niemeyer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von
Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr.phil. Eckhard Beubler
und
Univ.-Ass. Mag. rer. nat. Julia Kargl, PhD

Graz, September 2019

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 27.09.2019

Galina Niemeyer eh

Danksagungen

Herzlich möchte ich mich bei Univ.Prof.i.R. Mag.pharm. Dr.phil. Eckhard Beubler für seine kompetente und engagierte Betreuung meiner Arbeit bedanken. Auch meiner Zweitbetreuerin Uni.Ass. Mag.rer.nat. Julia Kargl PhD gilt ein herzliches Dankeschön für ihre Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir dieses Studium ermöglicht hat, mir stets die Freiheit ließ, meinen eigenen Weg zu gehen und mir immer unterstützend zur Seite steht.

Meinem Lebenspartner möchte ich besonders herzlich für seine Unterstützung danken. Dafür, dass er mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite steht und mich in meinen Vorhaben unterstützt. Ich danke dir!

Zum Schluss bedanke ich mich auch noch ganz herzlich bei meinen Freunden, welche mich über meine Studienzeit hinweg und darüber hinaus begleitet haben und begleiten werden. Ihr seid ein Teil dieser unvergesslichen Studienzeit.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Hyperkaliämie stellt im klinischen Alltag eine relevante Elektrolytentgleisung dar. Sie ist multifaktorieller Genese und gilt als die Elektrolytstörung, welche am häufigsten mit einem Herzkreislaufstillstand vergesellschaftet ist. Häufig geht sie mit Begleiterkrankungen einher oder tritt als unerwünschte Arzneimittelwirkung auf. Insbesondere einige Antihypertensiva sind in der Lage, eine Hyperkaliämie auszulösen. Diese Arbeit soll Häufigkeiten, Risikofaktoren und Hintergründe der arzneimittelinduzierten Hyperkaliämie unter der Einnahme von Antihypertensiva beleuchten. Welche Interaktionen spielen dabei eine Rolle? Welche PatientInnengruppen gelten als besonders gefährdet eine solche Hyperkaliämie zu entwickeln?

Methode

Die vorliegende Diplomarbeit wurde im Rahmen einer Literaturrecherche verfasst. Mit Hilfe der Datenbanken "Pubmed", "Google Scholar" und "Cochrane Library", wurden wissenschaftliche Publikationen beschafft, sowie Fachliteratur der Physiologie, Biochemie, Pharmakologie und Inneren Medizin herangezogen.

Zusammenfassung

In den letzten Jahren verzeichneten die Verordnungen der Antihypertensiva einen starken Zuwachs. Es gibt Hinweise darauf, dass damit einhergehend auch die Zahl der arzneimittelinduzierten Hyperkaliämie steigt.

Die ACE-Hemmer und die AT1-Rezeptorantagonisten bilden die Medikamentengruppen, mit der höchsten Hyperkaliämie-Potenz unter den Antihypertensiva. Gefolgt von den Betablockern. Unter den nicht-selektiven kommt es hierbei häufiger zu dieser Elektrolytstörung, als unter den selektiven. Kalziumkanalantagonisten sind selten mit einer Hyperkaliämie assoziiert. Einige Begleiterkrankungen erhöhen das Hyperkaliämierisiko deutlich. Insbesondere Funktionseinschränkungen der Niere spielen dabei eine Rolle.

Schlagwörter

Arzneimittelinduzierte Hyperkaliämie; Hyperkaliämie; Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; Bluthochdruck; Risikofaktoren;

Abstract

Background

Hyperkalemia represents a relevant electrolyte disorder in clinical everyday life. It has multifactorial causes and is regarded as the electrolyte disorder is most often associated with cardiovascular arrest. It is often associated with concomitant diseases or occurs as a side effect. In particular, some antihypertensive drugs are capable of triggering hyperkalemia.

This work is intended to detect the frequencies, risk factors and background of drug-induced hyperkalemia while taking antihypertensives. Which interactions are relevant? Which patient groups are vulnerable in particular to developing such hyperkalemia?

Methods

This diploma thesis was written based on a literature research. The literature was sourced at the databases “Pubmed”, “Google Scholar” and “Cochrane Library”. Also literature of physiology, biochemistry, pharmacology and internal medicine was consulted.

Conclusio

In recent years, the number of antihypertensive prescriptions has risen significantly. There are indications that the number of cases of drug-induced hyperkalemia is also increasing. The ACE inhibitors and the AT1 receptor blockers form the drug groups with the highest hyperkalemia potency, followed by beta-blockers. Among the non-selective ones, these electrolyte disorders occur more frequently than among the selective ones. Calcium channel antagonists are rarely associated with hyperkalemia.

Some concomitant diseases significantly increase the risk of hyperkalemia. In particular, functional restrictions of the kidneys are relevant.

Keywords

drug-induced hyperkalemia; hyperkalemia; renin-angiotensin-adolsteron-system; hypertension; risk factors;

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Zusammenfassung	III
Abstract	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Glossar und Abkürzungen	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
2 Theoretischer Hintergrund	3
2.1 Grundlagen der Hyperkaliämie.....	3
2.1.1 Definition der Hyperkaliämie.....	3
2.1.2 Abgrenzung zur Pseudohyperkaliämie.....	3
2.1.3 Ätiologie der Hyperkaliämie.....	3
2.1.4 Klinische Symptomatik.....	5
2.1.5 Diagnostik.....	6
2.2 Physiologische Regulationsmechanismen des Kaliumhaushaltes.....	6
2.2.1 N^+/K^+ -ATPase und Membranpotential.....	7
2.2.2 Hormonelle Regulation der Kaliumhomöostase.....	8
2.2.2.1 Aldosteron.....	8
2.2.2.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)	10
2.2.2.3 Insulin.....	11
2.2.2.4 Adrenalin.....	11
2.2.2.5 Intestinale und tubuläre Regulationsmechanismen des K^+	11
2.2.2.6 pH-Wert und Kaliumhomöostase.....	12
2.3 Grundlagen der Hypertonie.....	13
2.3.1 Definition, Epidemiologie, Klassifikation.....	13
2.3.2 Risiken der Hypertonie: Folge – und Begleiterkrankungen.....	14
2.4 Therapie der Hypertonie.....	15
2.4.1 ACE-Hemmer.....	16
2.4.2 AT1-Rezeptorantagonisten.....	17
2.4.3 Betablocker.....	18
2.4.4 Thiazide und thiazidartige Diuretika.....	19

2.4.5 Kalziumkanalantagonisten.....	20
3 Antihypertensiva als Auslöser einer Hyperkaliämie - Bedeutung der Hyperkaliämie im klinischen Alltag.....	22
3.1 Hyperkaliämie unter ACE-Hemmern	25
3.1.1 Hyperkaliämie-Häufigkeit unter ACE-Hemmern.....	25
3.1.2 Begleiterkrankungen und weitere Risikofaktoren.....	26
3.1.3 Arzneimittelinteraktionen und weitere Risikofaktoren.....	28
3.2 Hyperkaliämie unter AT1-Rezeptorantagonisten.....	30
3.2.1 Hyperkaliämie-Häufigkeit unter AT1-Rezeptorantagonisten.....	30
3.2.2 Begleiterkrankungen und weitere Risikofaktoren.....	31
3.2.3 Arzneimittelinteraktionen und weitere Risikofaktoren.....	32
3.3 Hyperkaliämie unter Betablockern.....	33
3.3.1 Hyperkaliämie-Häufigkeit unter Betablockern.....	33
3.3.2 Begleiterkrankungen und weitere Risikofaktoren.....	34
3.3.3 Arzneimittelinteraktionen und weitere Risikofaktoren.....	35
3.4 Hyperkaliämie unter Thiazid-Diuretika.....	36
3.5 Hyperkaliämie unter Kalziumkanalantagonisten.....	36
4 Therapie der Hyperkaliämie.....	38
5 Material und Methoden.....	42
6 Diskussion.....	43
6.1 Häufigkeiten und Risikofaktoren der RAAS-Hemmer-induzierten Hyperkaliämie	44
6.1.1 Hyperkaliämie-Häufigkeiten unter RAAS-Hemmern.....	44
6.1.2 Interaktionen, Erkrankungen und andere Hyperkaliämie-Risikofaktoren unter ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten.....	45
6.2 Hyperkaliämie-Häufigkeiten und Risikofaktoren unter Betablockern, Thiazid-Diuretika und Kalziumkanalantagonisten.....	47
6.3 Zunahme an Verordnungen und Kalium-Überwachung.....	48
6.4 Fazit.....	50
7 Literaturverzeichnis	51

Glossar und Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ARB	AT1-Rezeptorantagonisten
AT1-Antagonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
ATPase	Adenosintriphosphatase
BD	Blutdruck
BMI	Body-Mass-Index
CCB	Kalziumkanalantagonist
CKD	Chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
DDD	defined daily dose (definierte Tagesdosis)
DHL	Deutsche Hochdruckliga
EMA	European Medicines Agency
ERC	European Resuscitation Council
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H⁺	Wasserstoff
K⁺	Kalium
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
Na⁺	Natrium
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SK	Serumkalium
St. p.	Status post
ÖGH	Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Wirkungen des Aldosteron auf die Niere.....	8
Abbildung 2. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).....	10

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Mit einer Hyperkaliämie assoziierte Risikofaktoren.....	4
Tabelle 2.	Hypertonie-Klassifikation und Gradeinteilung.....	13
Tabelle 3.	Antihypertensiva und ihre Hyperkaliämie auslösenden Mechanismen.....	24
Tabelle 4.	Häufigkeitsspanne der Hyperkaliämien unter den verschiedenen Antihypertensiva.....	37
Tabelle 5.	Notfallbehandlung der Hyperkaliämie.....	39

1 Einleitung

Die Hyperkaliämie ist eine klinisch relevante Elektrolytstörung, welche lebensbedrohliche Folgen haben kann. Sie ist multifaktorieller Genese und entspricht – je nach Literaturquelle - einem überhöhten Serumkaliumwert von $>5,0\text{mmol/l}$ bzw. $>5,5\text{mmol/l}$. [1] [2]

Diese Arbeit soll die Risikofaktoren und Hintergründe der Bluthochdrucktherapie-induzierten Hyperkaliämie beleuchten.

Auf Basis des neuesten Wissensstandes sollen Häufigkeiten und Risikofaktoren, die eine durch Antihypertensiva ausgelöste Hyperkaliämie begünstigen können, dargestellt werden. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf die fünf Hauptsubstanzklassen in der Bluthochdrucktherapie gelegt. [3] Einige dieser Medikamente gehören zu den Hauptrisikofaktoren der arzneimittelinduzierten Hyperkaliämie.

Ein Bluthochdruck gilt in unseren Ländern als Volkskrankheit. Herz-Kreislaufkrankungen bergen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Da unsere Gesellschaft immer älter wird und die Tendenz zur Multimorbidität steigt [4] [5], ist anzunehmen, dass auch der Bluthochdruck an Häufigkeit zunehmen wird und es infolgedessen ebenso zu vermehrten Einnahmen von Antihypertensiva kommt.

Diese Diplomarbeit soll nach möglichst neuem Wissensstand einen Überblick darüber schaffen, wie häufig unter welchen Antihypertensiva eine Hyperkaliämie als Nebenwirkung auftritt. Welche Interaktionen spielen dabei eine Rolle? Welche PatientInnengruppen gelten als besonders gefährdet, eine solche Hyperkaliämie zu entwickeln?

Neu publizierte und ältere medizinische Studien werden dafür in dieser Arbeit miteinander verglichen, Grundlagenliteratur der Physiologie, Pharmakologie und Biochemie herangezogen, sodass ein Überblick über die Hyperkaliämie als unerwünschte Arzneimittelwirkung im klinischen Alltag gegeben werden kann. Zudem werden Therapieansätze der Hyperkaliämie herausgearbeitet. Welche Maßnahmen zur Senkung des Kaliumspiegels stehen zur Verfügung?

Die Regulation des Kaliumhaushaltes geschieht hauptsächlich über die Niere. Aufgrund der klinischen Relevanz und der potentiellen Lebensbedrohung dieser Elektrolytstörung

lohnt sich deshalb ein genauerer Blick auf die Physiologie des Wasser- und Elektrolythaushaltes des Körpers im ersten Teil der Arbeit.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Grundlagen der Hyperkaliämie

2.1.1 Definition der Hyperkaliämie

Der Referenzbereich für das Serum-Kalium liegt bei Erwachsenen bei 3,5-5,0mmol/l. Von einem erhöhten Kaliumspiegel, also einer Hyperkaliämie, spricht man ab einem Serumkalium-Wert von >5,0mmol/l bei Erwachsenen und von >5,4mmol/l bei Kindern. [1]

Die European Resuscitation Council (ERC)-Leitlinien definieren erst einen Serumwert >5,5 mmol/l als Hyperkaliämie. [2]

Im ICD-10 wird sie der Nummer E87.5 zugeordnet. [6]

mild, moderate und schwere Hyperkaliämie

Die Hyperkaliämie lässt sich nach Schweregraden in eine milde, mittlere sowie in eine schwere Hyperkaliämie unterteilen. Laut dem European Resuscitation Council (ERC) gelten Kalium-Werte im Serum von 5,5-5,9 mmol/l als leichte/milde Hyperkaliämie, Werte von 6,0- 6,4 mmol/l als mittlere und Werte über 6,5 mmol/l als schwere Hyperkaliämie. [2]

2.1.2 Abgrenzung zur Pseudohyperkaliämie

Von der „echten Hyperkaliämie“ mit erhöhtem Kaliumspiegel, ist eine sogenannte „Pseudohyperkaliämie“ abzugrenzen. Bei dieser zeigt sich ein erhöhtes Serumkalium, die Plasmakaliumkonzentrationen sind hingegen normal. [2]

Bei der „Pseudohyperkaliämie“ kommt es zu fälschlicherweise erhöhten Kaliumwerten. Da in Zellen (intrazellulär), also auch in Erythrozyten, etwa 25-30 mal mehr Kalium vorhanden ist, als im Serum, kann beispielsweise eine Hämolyse der Blutprobe eine Pseudohyperkaliämie verursachen. Die Hämolyse kann durch ein zu langes Stauen bei der Blutabnahme, eine zu englumige Kanüle oder auch eine zu lange Transportzeit der Blutprobe zum Labor (>1 Stunde) bedingt sein.

Zur Sicherheit sollte ein weiteres Mal eine Blutprobe gewonnen werden. [1] [7]

2.1.3. Ätiologie der Hyperkaliämie

Einer Hyperkaliämie resultiert aus einer Kalium-Aufnahme, - Ausscheidungs- oder - Verteilungsstörung.

Ursächlich dafür können eine krankheitsbedingte, reduzierte Ausscheidung von Kalium-Ionen über die Niere oder eine vermehrte externe Aufnahme von Kaliums sein. Ebenso kann ein übermäßiger Übertritt von Kalium-Ionen von intra - nach extrazellulär eine Hyperkaliämie bedingen. Auch Pharmaka, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) sowie die renale Kaliumausscheidung hemmend wirken, spielen bei der Entstehung eine Rolle.

Wie in Tabelle 1. zu sehen, kann die Hyperkaliämie mit einigen Risikofaktoren assoziiert sein. Zu den häufigsten Ursachen für eine Hyperkaliämie im klinischen Alltag gehören Nierenerkrankungen und Medikamente - davon können eine Reihe erhöhte Kaliumwerte auslösen. Auch jeglicher Zellzerfall kann durch die Freisetzung größerer Mengen intrazellulären Kaliums die Kaliumwerte in die Höhe treiben. So auch beispielsweise im Rahmen von größeren Verletzungen oder Verbrennungen. Eine kaliumreiche Ernährung reicht als alleinige Hyperkaliämie-Ursache in der Regel nicht aus. In Verbindung mit einer Niereninsuffizienz, kann jedoch eine Hyperkaliämie resultieren. Je mehr Risikofaktoren kombiniert vorkommen, desto größer wird auch die Hyperkaliämie-Gefahr. [1] [2] [8] [9]

Tabelle 1. Mit einer Hyperkaliämie assoziierte Risikofaktoren (Eigene Darstellung in Anlehnung an Montford und Linas [10]) [1] [2] [11] [12] [8] [9] [13]

Risikofaktoren, die mit einer Hyperkaliämie assoziiert sein können
<p>Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chronische Nierenerkrankung - akutes Nierenversagen - Bluthochdruck - Herzinsuffizienz - Kardiovaskuläre Erkrankung - Harnwegsobstruktion - Diabetes mellitus - metabolische Azidose - Gewebsnekrose (Verbrennungen etc.) - Hypoaldosteronismus
<p>Medikamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACE-Inhibitoren - Betablocker

- AT1-Rezeptorantagonisten (ARB's)
- Bluttransfusion
- Tacrolimus
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
- Kalium-Ergänzungspräparate
- Digoxin
- Kaliumsparende Diuretika
- Trimethoprim
- Cyclosporin A
- Heparin
- Mannitol
- direkte Renininhibitoren
- Penicillin G
- Pentamidin

Weitere

- männliches Geschlecht
- weiße Hautfarbe
- niedriger Body-Mass-Index (BMI)
- kaliumreiche Ernährung

2.1.4 Klinische Symptomatik

Arrhythmien können ein Symptom überhöhter Kaliumwerte sein. Die Hyperkaliämie gilt unter den Elektrolytstörungen als häufigster Verursacher für eine vital bedrohliche Herzrhythmusstörung. [2] Insbesondere unter akuten Hyperkaliämien kann es zu neuromuskulären Symptomen mit Schwäche, Lähmungserscheinungen, Parästhesien, Muskelzuckungen und Herzrhythmusstörungen bis hin zu Kreislaufstillständen kommen. Chronische Hyperkaliämien präsentieren sich in dieser Symptomatik oft weniger ausgeprägt. [1] [2]

Wichtig zu wissen ist, dass sich eine Hyperkaliämie oft symptomarm äußern kann. Ein Leitsymptom gibt es nicht. Auch EKG-Veränderungen können gänzlich fehlen, insbesondere bei der chronischer Hyperkaliämie. [1]

2.1.5 Diagnostik

Generell gilt es, bei allen Patientinnen und Patienten mit möglichen Hyperkaliämie-Symptomen (siehe Kapitel 2.1.4), wie Arrhythmien oder Lähmungserscheinungen etc., eine Hyperkaliämie auszuschließen.

Die Diagnostik der Hyperkaliämie umfasst Elektrolyt-Laborkontrollen, insbesondere des Serumkaliums und des Kreatinins, inklusive dem Ausschluss einer Pseudohyperkaliämie (siehe Kapitel 2.1.2). Auch eine Blutgasanalyse sollte gemacht werden. Da das Herz ein von Kalium abhängiges Organ ist, bietet sich zur Hyperkaliämie-Diagnostik die Überprüfung seiner Funktion mittels EKG an.

Hyperkaliämische EKG-Veränderungen, wie abgeflachte P-Wellen, Verbreiteter QRS-Komplex, überhöhtes T etc. können vorkommen. Sie sind abhängig von der Schnelligkeit des Kaliumanstieges sowie der Schwere der Hyperkaliämie.

Zu beachten ist dabei, dass diese EKG-Veränderungen auch fehlen können. Bei überhöhten Kaliumwerten sollten auch ohne die typischen EKG-Zeichen entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden (siehe Kapitel 4, inklusive Tabelle 5.). [1] [2] Acker et al. beschreiben in ihrer Studie bei nur rund der Hälfte der Patientinnen und Patienten typische EKG-Veränderungen. [14]

2.2 Physiologische Regulationsmechanismen des Kaliumhaushalts

Das positiv geladene Kalium ist für eine Reihe lebensnotwendiger Prozesse essentiell. So spielt es bei der Entstehung von Ruhe – und Aktionspotentialen eine entscheidende Rolle. Das Mineral beeinflusst dadurch unter anderem die neuromuskuläre Aktivität - die Erregbarkeit der Nerven- und Herzmuskelzellen sowie den Gefäßwiderstand.

Physiologischer weise sind ganze 98% des gesamten Körperkalium im Zellinneren zu finden (ca. 150mmol/l), nur 2% befinden sich extrazellulär (3,5-5,0mmol/l). Die Natrium-Kalium-ATPase (Na^+/K^+ -ATPase) hält diese Konzentrationsunterschiede aufrecht. Abweichungen der Kaliumkonzentration können lebensbedrohliche Folgen, wie Herzrhythmusstörungen, haben. [15] [16] [17]

Täglich nehmen wir durchschnittlich etwa 50-150 mmol Kalium über die Nahrung zu uns, die Aufnahme erfolgt über den Dünndarm. Der Mindestbedarf an Kalium liegt jedoch nur bei ca. 25mmol pro Tag. Der Großteil muss wieder ausgeschieden werden.

Diese Schwankungen der Kalium-Konzentration kann der gesunde Körper physiologischerweise gut ausgleichen. Bei der Regulierung dieser Kaliumhomöostase

spielen die Nieren sowie einige Hormone eine wichtige Rolle. [15] [16] [7]

Akute Erhöhungen der extrazellulären K^+ -Konzentration, etwa ernährungsbedingt oder durch Zellzerfall, wie bei einer Hämolyse, können schon innerhalb kurzer Zeit (ca. 1h) durch die Verschiebung von K^+ -Ionen von extrazellulär nach intrazellulär, also durch die Aufnahme in die Zelle, ausgeglichen werden. Beteiligte Hormone sind hier vor allem das Insulin und das Adrenalin.

Für die langfristige Regulation der Kalium-Konzentration sorgen die Nieren, hier ist Aldosteron beteiligt. Es fördert die Natrium-Aufnahme und die Kalium-Sekretion. Die Ausscheidung von K^+ -Ionen erfolgt zu 90% über den Harn, nur etwa 10% werden über den Dar der Zelle senken. Dadurch gelangt Kalium vor allem in die Muskelzellen. Dies passiert zum Beispm und ein geringer Teil über den Schweiß ausgeschieden. [15] [18] [19] [16]

Es lohnt sich im Folgenden ein genauerer Blick auf die Regulationsmechanismen.

2.2.1. Die Na^+/K^+ -ATPase und das Membranpotential

Na^+/K^+ -ATPase

Der Kalium-Austausch im Körper kann passiv - also ohne Energieaufwand - oder aktiv über die Na^+/K^+ -ATPase erfolgen. Die ATPase fördert die Aufnahme von Kalium-Ionen in die Zelle und kann so zur Senkung der extrazellulären Kaliumkonzentration beitragen.

Über Kaliumkanäle gelangt Kalium passiv per Diffusion mit dem Konzentrationsgefälle aus der Zelle hinaus, über die Na^+/K^+ -ATPase aktiv hinein. Unter ATP- (also Energie-) Einsatz, pumpt die ATPase gegen das Konzentrationsgefälle zwei K^+ -Ionen in das Zellinnere hinein und im Austausch drei Na^+ -Ionen in den Extrazellularraum hinaus. Der Na^+/K^+ -ATPase kommt so bei der Aufrechterhaltung des Membranpotentials sowie der Bildung von Aktionspotentialen eine wichtige Bedeutung zu. [16] [15] Dadurch gewährleistet die ATPase intrazellulär eine stabile, hohe K^+ -Konzentration und eine niedrige Na^+ -Konzentration. Durch das Konzentrationsgefälle werden (passive) Ionenflüsse ermöglicht und die Grundlage für die Erregbarkeit der Zellen geschaffen. Außerdem reguliert sie so das Zellvolumen, da das Wasser dem Elektrolytfluss aufgrund von Osmose folgt. [18] [16]

Membranpotential

Membranpotentiale ermöglichen Ionenflüsse und dienen der Weiterleitung von Informationen und schaffen so die Voraussetzung für die Erregungsleitung.

Das Membranpotential ist die elektrische Spannung der Zellmembran, die durch eine Ladungsdifferenz zwischen positiv und negativ geladenen Teilchen aus Zellinnen- und Zellaußenraumes entsteht. [20] [15]

Jede Körperzelle besitzt ein Ruhemembranpotential. In erregbaren Zellen, wie Nerven- oder Muskelzellen, können hingegen auch Aktionspotentiale entstehen.

Erregbare Zellen finden sich beispielsweise auch im Myokard des Herzens. Eine extrazelluläre K^+ -Konzentrationsverschiebung, also eine Hyper- oder Hypokaliämie, kann hier die Entstehung der Aktionspotentiale beeinflussen und somit die Erregungsleitung stören. Die Folge können Herzrhythmusstörungen sein. [18] [16] [15]

2.2.2 Hormonelle Regulationsmechanismen der Kaliumhomöostase

2.2.2.1 Aldosteron

Das Mineralkortikosteroid Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet. Es ist eines der wichtigsten Hormone zur Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes, insbesondere für die Natrium- und Kaliumhomöostase.

Es hält das Extrazellulärvolumen aufrecht, ist an der Regulierung des Blutdrucks beteiligt und kann diesen erhöhen. Aldosteron fördert langfristig die Natrium- und damit auch die Wasser-Aufnahme, die Kalium-Ausscheidung über die Niere sowie indirekt die Kalium-Aufnahme in die Zelle (siehe Abbildung 1.). [15] [17] [21]

Konzentra

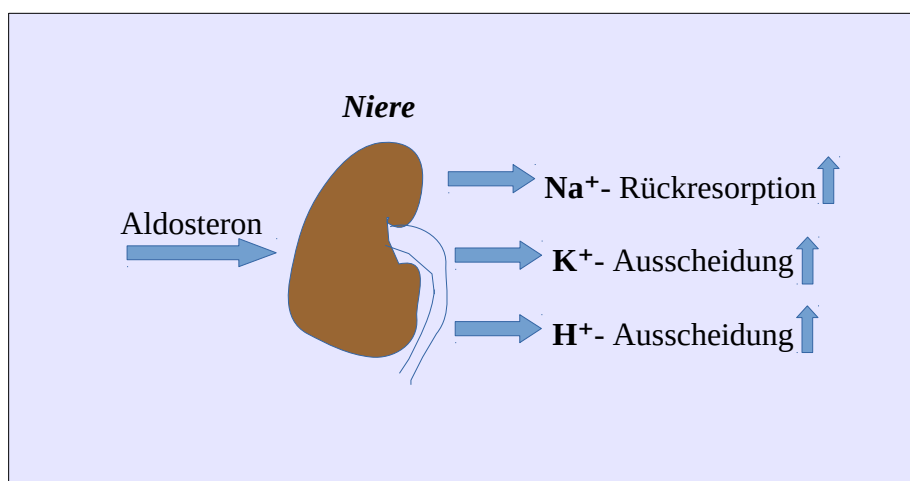


Abbildung 1. Wirkungen des Aldosteron auf die Niere (Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Horn Biochemie, [17])

Eine vermehrte Natrium-Resorption fördert die Kalium-Sekretion. [15] [16]

Dies geschieht folgendermaßen: Durch die Aldosteron-Bindung an spezifische Rezeptoren, kommt es im distalen Tubulus sowie im Sammelrohr zum vermehrten Einbau und zur Aktivierung von Na^+ -Kanälen, wodurch die Natrium-Rückresorption, also die Natrium-Wiederaufnahme in den Körper, gesteigert wird. Durch Osmose strömt zugleich auch Wasser ein. In Folge nimmt das Extrazellulärvolumen zu, der Blutdruck steigt. Durch die Erhöhung der intrazellulären Natrium-Konzentration wird die basolaterale - den Blutgefäßen zugewandte - Na^+/K^+ -ATPase aktiviert, woraufhin das Natrium aus der Zelle in den Extrazellularraum geschleust und Kalium in die Zellen aufgenommen wird. Die Kalium-Ionen gelangen von dort nun über aktivierte luminal gelegene K^+ -Kanäle ins Tubuluslumen und schlussendlich in den Endharn, über den sie ausgeschieden werden. Aldosteron steigert so die Kalium-Ausscheidung über die Niere. Es senkt also den Kaliumspiegel und trägt zur Kaliumhomöostase bei.

Ein Aldosteronmangel kann somit zu einer Hyperkaliämie führen. [19] [21] [16] [17]

Eine Hemmung der Aldosteron-Synthese kann durch Medikamente und Krankheiten verursacht werden (siehe Kapitel 3).

Das Aldosteron ist Teil des beschriebenen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Die Aldosteron-Synthese und Sekretion wird hauptsächlich durch Angiotensin II stimuliert, was durch einen Abfall des Blutdrucks oder des Blutvolumens und einer verminderten Nierendurchblutung geschieht. Weitere direkte Ausschüttungsreize für Aldosteron, stellen die Erhöhung der extrazellulären K^+ -Konzentration (Hyperkaliämie) sowie eine Hyponatriämie dar.[17] [16]

2.2.2.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist maßgeblich an der Regulation des Blutdrucks, sowie des Elektrolythaushaltes des Körpers beteiligt.

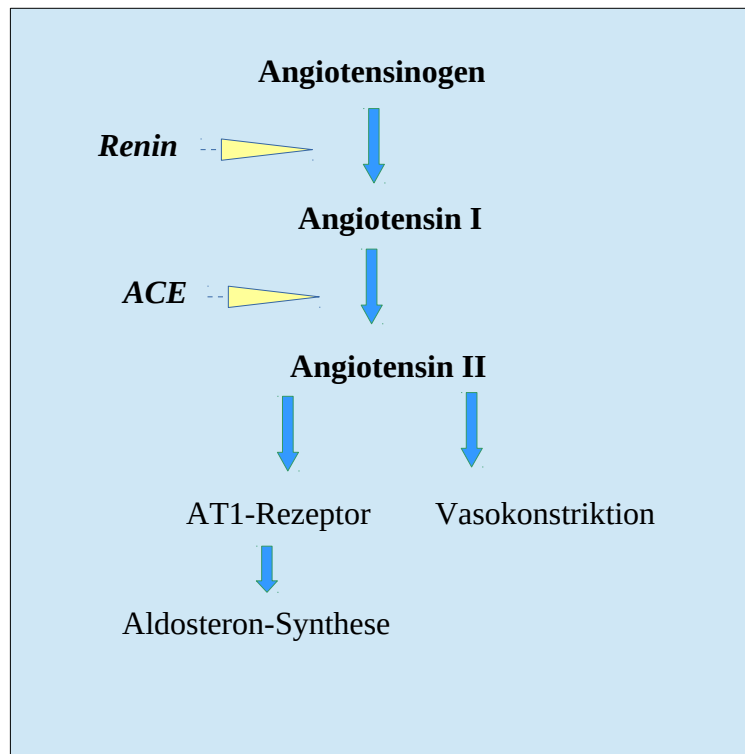


Abbildung 2. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) (Quelle: Eigene Darstellung nach [17] und [19]) ACE= Angiotensin-Converting-Enzyme, AT1-Rezeptor=Angiotensin II-Rezeptor Typ 1

Das proteolytische Enzym Renin wird aus der Vorstufe Prorenin in den Granulazellen des juxtaglomerulären Apparates der Niere gebildet. [15] [19] Seine Ausschüttung erfolgt hier vor allem in Abhängigkeit von der Höhe des Blutdrucks, bei Hypovolämie sowie bei Sympathikusaktivität. Kommt es zu einem Abfall des Mitteldrucks in den Nierenarterien um mehr als 10-15mmHg, also einer verminderten Nierendurchblutung, wird Renin ausgeschüttet.

Diese Renin-Ausschüttung führt schlussendlich zur vermehrten Synthese von Angiotensin II (siehe Abbildung 2.), welches wiederum die Sekretion eines weiteren Blutdrucksteigernden Hormons, dem Aldosteron aus der Nebennierenrinde, triggert. Das Angiotensin II ist einer der am stärksten vasokonstriktorisch - also gefäßverengend-wirkenden, körpereigenen Stoffe und wirkt Durst-steigernd. Sowohl über die hauptsächlich durch Aldosteron bedingte Zunahme des Blutvolumens, als auch durch die durch das Angiotensin II ausgelöste Vasokonstriktion, wird der Blutdruck erhöht.

Das Angiotensin II entsteht, indem das Renin vom Prohormon Angiotensinogen aus der Leber das Angiotensin I proteolytisch abspaltet (siehe Abbildung 2.). Aus Angiotensin I wird mit Hilfe des Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) nun in weiterer Folge das Angiotensin II gebildet. [19] [16] [17]

2.2.2.3 Insulin

Das Peptidhormon Insulin wird in den β -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas synthetisiert und gespeichert. Es ist das „Haupthormon“ des Kohlehydratstoffwechsel und auch an der Kaliumregulation beteiligt. Seine Zielzellen sind vor allem Leber,- Muskel- und Fettgewebszellen. Es wirkt anabol. [19] [18] Die Insulin-Ausschüttung erfolgt hauptsächlich nach dem Essen. Als Hauptsekretionsreiz fungiert hier ein erhöhter Blutzuckerspiegel. Auch eine Hyperkaliämie selbst stellt einen Ausschüttungsreiz für Insulin dar. Neben der Glukose-Aufnahme in die Zellen, stimuliert Insulin auch die Na^+/K^+ -ATPase, wodurch Kalium in die Zelle gelangt. Eine erhöhte extrazelluläre Kaliumkonzentration nach dem Essen wird somit gesenkt. Diesen Mechanismus macht man sich bei der Behandlung der Hyperkaliämie zunutze (siehe Kapitel 4).

Ebenfalls stimuliert Insulin den Na^+/H^+ -Antiporter, wodurch der Intrazellulärraum alkalischer wird, was wiederum die K^+ -Ionen-Aufnahme in die Zelle fördert. Die Hormone Adrenalin und Noradrenalin hemmen die Insulinsekretion. [18] [19]

2.2.2.4 Adrenalin

Das Hormon Adrenalin ist ein Katecholamin und wird im Nebennierenmark gebildet.

Auch für Adrenalin stellt eine erhöhte extrazelluläre K^+ -Konzentration einen Ausschüttungsreiz dar. Wie Insulin aktiviert Adrenalin die N^+/K^+ -ATPase und kann somit die Kaliumkonzentration außerhalb der Zelle senken. Dadurch gelangt Kalium vor allem in die Muskelzellen. Dies passiert zum Beispiel bei Traumata oder erhöhter Muskeltätigkeit, wo es zu einem Kalium – Anstieg im Plasma kommt. Der erhöhte Adrenalin Spiegel sorgt hier für eine K^+ -Rückaufnahme in die Zellen. [22] [19]

2.2.2.5 Intestinale und tubuläre Regulationsmechanismen des K^+

Etwa 90% des aufgenommenen Kaliums werden über den Harn, also die Nieren, ausgeschieden, die restlichen 10% über den Stuhl. Die Wahrung der genauen Grenzen der extrazellulären Kalium-Konzentration ist überlebenswichtig und wird langfristig über die

Niere reguliert. Für eine stabile Kalium-Bilanz muss gleichermaßen viel Kalium ausgeschieden werden, wie aufgenommen wird. [18] [19] [16]

Tubuläre und Intestinale Resorption und Sekretion

Die Kalium-Aufnahme geschieht unabhängig der Kalium-Zufuhr passiv im Dünndarm. Bei geringer K^+ -Konzentration in der Nahrung, kann Kalium jedoch auch noch aktiv im Dickdarm resorbiert werden. Von dem ca. 50-150 mmol pro Tag zugeführten Kalium, gelangt nur etwa ein Zehntel in den Stuhl, die Mehrheit wird also über den Darm absorbiert. Dieses aus dem Darm aufgenommene Kalium, benötigt in etwa 12-14 Stunden, bis es gänzlich wieder ausgeschieden ist. Die intestinale Kalium-Ausscheidung geschieht nur über den Dickdarm. Das Augenmerk bei der Ausscheidung liegt auf dem hauptverantwortlichen Organ, der Niere. [7] [15] [19] Während im proximalen Tubulus und der Henle'schen-Schleife die Aufnahme von etwa 85% des bereits filtrierte Kalium unabhängig von der Kalium-Zufuhr geschieht, wird es im distalen Tubulus, Verbindungsstück und kortikalen Sammelrohr ernährungsabhängig resorbiert und sezerniert. Kalium kann hier bei kaliumarmer Ernährung aufgenommen, bei kaliumreicher Zufuhr und hingegen sezerniert werden. Diese Kalium-Ausscheidung kann zwischen 1 - 150% der in den Nierenkörperchen glomerulär filtrierte Kalium-Menge betragen, durchschnittlich macht sie jedoch etwa 10% aus. [18] [15] [16]

2.2.2.6 pH-Wert und Kaliumhomöostase

Der Kalium-Haushalt hängt eng mit dem Säure-Basen-Haushalt zusammen.

Ein erniedrigter pH-Wert (eine Azidose) ist in der Lage, die Na^+/K^+ -ATPase zu hemmen. Dadurch kommt es zu einer Verschiebung von Kalium-Ionen vom Inneren der Zellen in den Extrazellulärraum. Dies führt dort zu einer Anreicherung von K^+ -Ionen und fördert schlussendlich die Entstehung einer Hyperkaliämie. Eine Alkalose (ein erhöhter pH-Wert) wiederum aktiviert die Na^+/K^+ -ATPase und kann dadurch eine Hypokaliämie verursachen. [15] [19]

2.3 Grundlagen der Hypertonie

2.3.1 Definition, Epidemiologie und Klassifikation der Hypertonie

Definition

Nach Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH), der European Society of Cardiology (ESC) und der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH) gilt eine Hypertonie ab einem systolischen Blutdruckwert von 140 mmHg und/oder einem diastolischen Wert von 90 mmHg. [3] [23] Ein Bluthochdruck ist nach ESC – und ESH-Leitlinien definiert als ein Blutdruck-Niveau, „bei dem der Nutzen einer Behandlung eindeutig deren Risiken überwiegt, und das in klinischen Studien gezeigt wurde“ (ESC/ESH Pocket Guidelines 2018, Management der arteriellen Hypertonie, S.10). [3]

Epidemiologie

Bluthochdruck ist in den westlichen Ländern weit verbreitet. Gut jeder zweite Europäer leidet unter Bluthochdruck, einige wissen nichts davon. [1] Die Deutsche Hochdruckliga (DHL) spricht von knapp jedem dritten diagnostizierten Erwachsenen in Deutschland. Weltweit ist etwa jeder vierte erkrankt, mit einer steigenden Tendenz. Die DHL rechnet in den nächsten 6 Jahren mit einem Anstieg auf 30% Betroffene weltweit. Das Alter der BluthochdruckpatientInnen spielt eine wichtige Rolle. In der Gruppe der über 65 Jährigen sind laut Robert-Koch-Institut bereits zwei Drittel erkrankt und diagnostiziert. Eine Dunkelziffer kommt noch hinzu. Die Hypertonie-Erkrankung gilt als Hauptrisikofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen. Herz-Kreislaufkrankungen gelten wiederum in den Industrienationen als die Todesursache Nummer eins. [1] [24] [5]

Klassifikation

Die Hypertonie wird je nach Höhe des Blutdrucks verschieden klassifiziert (siehe Tabelle 2.), was zur Entscheidungshilfe bei der Therapiewahl beiträgt. Je höher der Hypertonie-Grad, desto höher ist auch das damit verbundene kardiovaskuläre Risiko. Die gewonnenen Werte stützen sich auf Blutdruckmessungen in Sitzposition. [1] [3]

Tabelle 2. Hypertonie-Klassifikation und Gradeinteilung (Eigene Darstellung nach den Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) 2018) [3]

Einordnung	Systolischer und diastolischer Blutdruck in mmHg		
optimaler BD	syst. <120	und	diast. <80
normaler BD	syst. 120-129	und/oder	diast. 80-84

hochnormaler BD	syst. 130-139	und/oder	diast. 85-89
Grad I	syst. 140-159	und/oder	diast. 90-99
Grad II	syst. 160-179	und/oder	diast. 100-109
Grad III	syst. >180	und/oder	diast. >110
Isolierte syst. Hypertonie	syst. >140	und	diast. <90

BD=Blutdruck; syst.=systolisch; diast.=diastolisch;

2.3.2 Risiken der Hypertonie: Folge – und Begleiterkrankungen

Die Hypertonie stellt durch den dauerhaft erhöhten intravasalen Druck für die Blutgefäße und Organe des Körpers eine Belastung dar. Daraus können schwerwiegende kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen, wie:

- Arteriosklerose
- Linksherzinsuffizienz (Druckhypertrophie)
- koronare Herzkrankheit (KHK)
- Myokardinfarkt
- hypertensive Nephropathie
- Schlaganfall (inkl. hypertensive Massenblutung)
- hypertensive Enzephalopathie
- Niereninsuffizienz
- Aortenaneurysma oder -dissektion

und schlussendlich eine damit verbundene erhöhte Mortalität resultieren. Ganze 75% der Hypertoniker versterben an den Folgen einer Linksherzinsuffizienz oder einer KHK, 15% in Folge von Schlaganfällen oder Hochdruckenzephalopathie. Eine angepasste, geeignete Bluthochdrucktherapie, welche zur Normalisierung des Blutdrucks führt, vermindert das Risiko für solche Folgeerkrankungen deutlich. Hypertensive Notfälle sind akut lebensbedrohlich und bedürfen aufgrund der drohenden Organschäden einer schnellstmöglichen Therapie.

Bereits bestehende Begleiterkrankungen und Risikofaktoren für Herzkreislauf-erkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus (auch mit Folgeorganschäden), Nierenerkrankungen oder Dyslipidämien sind ebenfalls häufig mit einem Bluthochdruck vergesellschaftet. Mithilfe von Tabellen, wie dem ESC/ESH – SCORE - System („Systematic COronary Risk Evaluation system“), werden diese bei den Hypertonie-Patientinnen und Patienten mit einbezogen und das individuelle Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb der kommenden 10 Jahre ermittelt. Die Risikoeinteilung erfolgt von einem „niedrigen“ bis zu einem „sehr hohem Risiko“. Gegebenenfalls können Medikamente, wie Lipidsenker, zur Bluthochdrucktherapie ergänzt

werden. [1] [3]

2.4 Therapie der Hypertonie

Ab Blutdruckwerten von $>140/90$ mmHg, sollte zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. [25] Einschließlich für alle Patientinnen und Patienten, unabhängig ihrer Risikofaktoren oder Hypertonie-Klassifikation, gilt eine Lebensstiländerung nach Leitlinien anzustreben (moderate Bewegung, Essverhalten adaptieren, Gewichtsreduktion etc.). Die medikamentöse Hypertonie-Behandlung geschieht nach einem Stufenschema und richtet sich nach möglichen Begleiterkrankungen und anderen Risikofaktoren. Bei unzureichendem Therapieerfolg, wird auf die nächste Stufe umgestellt.

Ziel ist das Erreichen von Blutdruckwerten unter $140/90$ mmHg. Bei jüngeren Patientinnen und Patienten <65 Jahren wird ein systolischer Zielwert von $120-129$ mmHg anvisiert, bei älteren (>65 Jahren) ein systolischer Wert von $130-139$ mmHg. Nach neuesten Leitlinien des ESC/ESH 2018 soll bereits die Einleitung der Therapie mit einer Kombination aus zwei Wirkstoffen begonnen werden (Zweifachkombination), außer bei Patientinnen und Patienten mit geringem Risiko für Folgeerkrankungen, Grad I-Hypertonie oder altersschwachen Patientinnen und Patienten. Hier wäre eine Monotherapie zu empfehlen. [3]

Hypertensive Notfälle mit meist systolischen Werten von >180 mmHg und/oder diastolischen von >110 mmHg und akuten hypertensiven Organschäden, stellen einen Sonderfall dar und sind akut lebensbedrohlich. Hier bedarf es einer sofortigen Therapieeinleitung inklusive der Überstellung der Patientinnen und Patienten in ein Krankenhaus. [1] [3]

In der Pharmakobasistherapie der Hypertonie kommen überwiegend folgende fünf Hauptwirkstoffklassen zum Einsatz: Die beiden RAAS-Hemmer, ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten (ARB's), Diuretika (Thiazide), Betablocker und Kalziumkanalantagonisten (CCB's). Sie gelten aufgrund der guten blutdrucksenkenden und kardioprotektiven Wirkung als Basismedikation bei der arteriellen Hypertonie. [3]

Die Basistherapie wird bei unkomplizierter Hypertonie eingesetzt und besteht aus:

Stufe 1/Initialtherapie: ACE-Hemmer **oder** AT1-Antagonisten in Kombination mit Kalziumkanalantagonisten **oder** einem Diuretikum („Zweifachkombination“).

Stufe 2: ACE-Hemmer **oder** AT1-Rezeptorantagonisten in Kombination mit Kalziumkanalantagonisten **und** Diuretikum („Dreifachkombination“).

Stufe 3: Die Stufe 3 greift bei therapieresistenter Hypertonie und besteht aus: der Stufe 2- Therapie kombiniert **entweder** mit einer niedrigen Dosis Spironolacton, einem anderen Diuretikum Alphablocker oder Betablocker („Vierfachkombination“).

Bei resistentem Bluthochdruck ist immer eine weitere Abklärung in einem spezialisierten Zentrum angezeigt. [3]

Betablocker können zu jeder Stufe hinzugezogen werden, wenn bestimmte klinische Indikationen vorliegen, wie z.B: eine Herzinsuffizienz, eine Angina pectoris, ein Status post (St. p.) Herzinfarkt oder bei Kontrolle der Herzfrequenz.

Generell wird bei unterschiedlichen Indikationen die Basistherapie erweitert. Auch Renininhibitoren, die aufgrund ihrer Wirkung ebenfalls zu den RAAS-Hemmern gehören, kaliumsparende Diuretika, Alpha-Blocker und weitere Vasodilatoren kommen in der Bluthochdruck-Therapie zum Einsatz, wenn bestimmte Indikationen erfüllt sind.[3] [22] [26]

Im Folgenden liegt der Schwerpunkt auf den fünf Basistherapeutika.

2.4.1 ACE- Hemmer

Wirkstoffe der ACE-Hemmer (alphabetisch sortiert): [27]

- Benazepril • Captopril • Cilazapril • Enalapril • Fosinopril • Lisinopril • Moexipril
- Perindopril-Arginin • Quinapril • Ramipril • Trandolapril • Zofenopril

Indikation: ACE-Hemmer sind bei arterieller Hypertonie, diabetischer Nephropathie und chronischer Herzinsuffizienz in jedem Stadium indiziert. [28]

Wirkmechanismus und Wirkung: Die ACE-Hemmer zählen, wie die AT1-Rezeptorantagonisten zu den sogenannten RAAS-Hemmern, da sie in das RAAS-System eingreifen. Das Angiotensin converting enzyme (ACE) wandelt als Peptidase das Angiotensin I in Angiotensin II um. Da dieses stark vasokonstriktorisch wirkt, bedingt es einen Blutdruckanstieg. (siehe Kapitel 2.2.2.2) Der ACE-Hemmer wiederum unterbindet die Wirkung dieses Enzyms (ACE), wodurch vermindert Angiotensin II gebildet wird. Es kommt zur Vasodilatation und so zur Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes, was in Folge den Blutdruck verringert. Die damit einhergehende verbesserte Nierendurchblutung

bedingt wiederum eine verminderte Aldosteronfreisetzung. [22] [3] [28]

Kontraindikationen:

Zu den absoluten Kontraindikationen gehören:

- Schwangerschaft (erhöhtes Risiko für Fetopathie) • Vorheriges Angioödem • Hyperkaliämie mit einem Kaliumwert >5,5 mmol/l • beidseitige Nierenarterienstenose

Relative Kontraindikationen sind:

- Frauen ohne aktive Empfängnisverhütung [3]

Unerwünschte Wirkungen: Reizhusten (10-20%; ursächlich dafür sind vermehrte Bradykinine in den Bronchien, bedingt durch die ACE-Hemmer), orthostatische Hypotonie, Hyperkaliämie, selten: Angioödem;

Wechselwirkungen: Insbesondere in Kombination mit kaliumsparenden Diuretika ist die Hyperkaliämiegefahr erhöht. Gleiches gilt für eine zeitgleiche Einnahme von Kaliumergänzungspräparaten. Unter ACE-Hemmer-Einnahme kann ein Lithiumspiegel stark ansteigen. Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und Acetylsalicylsäure (ASS) können die blutdrucksenkende Wirkung verringern. Eine Kombination mit Allopurinol führt möglicherweise zu allergischen Hautreaktionen. [22] [28]

2.4.2 AT1-Rezeptorantagonisten

Synonyme: Sartane, AT1-Rezeptorblocker, Angiotensin-Rezeptorantagonisten;

Wirkstoffe der AT1-Rezeptorantagonisten alphabetisch sortiert: [27]

- Azilsartanmedoxomil • Candesartan • Eprosartan • Irbesartan • Losartan • Olmesartan • Telmisartan • Valsartan

Indikation: Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, diabetische Nephropathie.

Wirkmechanismus und Wirkung: Das Angiotensin II entfaltet seine blutdrucksteigernde Wirkung über den AT1-Rezeptor und wirkt am Gefäßsystem vasokonstriktorisch. AT1-Rezeptorantagonisten blockieren den Rezeptor und dadurch die Wirkung des Angiotensin II, wodurch es zu keinem Blutdruckanstieg kommt. [17] [28] [27]

Unerwünschte Wirkungen: Hypotonie und Hyperkaliämie können auftreten, in der Regel sind AT1-Rezeptorantagonisten jedoch gut verträglich und Nebenwirkungen selten. Es kann zu Reizhusten oder Angioödem kommen, jedoch viel seltener, als unter ACE-Hemmer-Therapie. Sporadisch wird eine Erhöhung der Lebertransaminasen beobachtet. [22] [28]

Wechselwirkungen: Von einer Kombination mit kaliumsparenden Diuretika oder Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten wird aufgrund erhöhter Hyperkaliämie-Gefahr abgeraten. Auch ACE-Hemmer sollten nicht zeitgleich mit den AT1-Rezeptorantagonisten eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium kann der Spiegel gefährlich stark ansteigen. [22] [3]

Kontraindikationen:

Zu den absoluten Kontraindikationen der AT1-Rezeptorantagonisten gehören:

- bekannte Überempfindlichkeit
- Schwangerschaft
- Hyperkaliämie mit einem Kaliumspiegel >5,5 mmol/l
- beidseitige Nierenarterienstenose

Relative Kontraindikationen sind:

- Frauen ohne ausreichenden kontrazeptiven Schutz im gebärfähigen Alter [3]

2.4.3 Betablocker

Wirkstoffe der Betablocker:

β1- selektive Betablocker: • Atenolol* • Betaxolol • Bisoprolol* • Esmolol

• Metoprololsuccinat* • Metoprololtartrat* • Nebivolol*

nicht-selektive Betablocker: • Carvediol • Propranolol • Sotalol

* Ihnen wird eine besonders starke β1-Rezeptor-Affinität zugeordnet. [27] [26]

Wirkung und Wirkmechanismen: β1- Rezeptoren finden sich überwiegend an Herz, Niere (vermehrte Reninausschüttung) und Fettgewebe, β2-Rezeptoren hingegen an glatten Muskelzellen des Gefäßsystems, der Bronchien und des Magen-Darm-Trakts. Die Rezeptoren vermitteln vor Ort die Wirkung des Adrenalins.

Auf dem Arzneimittelmarkt gibt es die sogenannten „selektiven Betablocker“

(kardioselektive hemmen mit einer höheren Affinität die β1-Rezeptoren, als die β2-Rezeptoren) und die „unselektiven“ Betablocker, welche auf beide Rezeptorarten wirken.

Eine Blockade der β1-Rezeptoren bewirkt am Herzen eine Verminderung der Kontraktionskraft (negativ inotrop), eine Verlangsamung der Herzfrequenz (negativ chronotrop) sowie Senkung des Herzzeitvolumens (HZV). Durch diese Verminderung der Herzarbeit, wird der Sauerstoffbedarf des Herzens gesenkt, was sich auch bei einer koronaren Herzkrankheit oder St. p. Myokardinfarkt positiv auswirkt. In der Niere wird die

Reninausschüttung gehemmt. Die Blockade der β 2-Rezeptoren führt zu einer Verengung der peripheren Gefäße (Vasokonstriktion). [22] [26] [28] [19]

Indikation: Aufgrund der kardiovaskulären Wirkung bestehen zahlreiche Einsatzbereiche. Dazu zählen: Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, akuter Herzinfarkt und Infarktprophylaxe, koronare Herzkrankheit (KHK), tachykarde Herzrhythmusstörungen, hyperkinetisches Herzsyndrom oder Kardiomyopathien. Betablocker kommen aber auch bei Tremor, Migränebehandlungen, Angststörungen oder als Glaukomtherapie zum Einsatz. [28] [27]

Kontraindikationen:

Zu den absoluten Kontraindikationen der Betablocker gehören:

- Asthma
- schwere Herzrhythmusstörungen (AV-Block etc.)
- Bradykardien

relative Kontraindikationen sind:

- metabolisches Syndrom
- hohe sportliche Aktivität
- Glukosetoleranzstörung [3]

Unerwünschte Wirkungen: So breit, wie ihr Wirkungsbereich ist, so breit sind auch die möglichen Nebenwirkungen, die unter der Betablocker-Therapie auftreten können. Es kann zur Verschlechterung der Herzleistung, Bradykardie, Schwindel, Hypotonie, durch die Vasokonstriktion zu Durchblutungsstörungen mit Kältegefühl der Extremitäten und Potenzstörungen, hypoglykämischen Zuständen bei Diabetes, Muskelschwäche, gastrointestinalen Störungen, depressiver Verstimmung und Müdigkeit kommen. [22] [27]

Wechselwirkungen: Vorsicht ist bei der Kombination mit folgenden Substanzen geboten: Katecholamine, Insulin, Antiarrhythmika, anderen Antihypertensiva, Kalziumantagonisten, Narkotika, peripheren Muskelrelaxantien und Alkohol. [22] [28]

2.4.4 Thiazide und thiazidartige Diuretika

Wirkstoffe der Thiazid- und thiazidartigen Diuretika (alphabetisch sortiert):[27]

- Chlortalidon
- Indapamid
- Hydrochlorothiazid (HCTZ)
- Xipamid

Wirkmechanismus und Wirkung: Sie wirken im distalen Tubulus der Niere hemmend auf die Natrium-/Chlorid- Kanäle. Dadurch kommt es zu einer verminderten Rückaufnahme dieser Ionen in den Körper und folglich zu einer vermehrten Natrium-

Chlorid Ausscheidung, gefolgt von Wasser. Sie wirken also entwässernd. Das Blutvolumen wird gesenkt. Auch Kalium und Magnesium werden vermehrt ausgeschieden. Thiazide führen zudem eher zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR).

Indikation: Hypertonie, Herzinsuffizienz, kardiale Ödeme, akute Nieren – und Leberödeme, Hyperkalziurie und renalem Diabetes insipidus.

Unerwünschte Wirkungen: Thiazide sind üblicherweise gut verträglich. Aufgrund der Wirkungsweise können sie aber zu einer Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie oder auch einer Hypotonie, gastrointestinalen Symptomen oder erhöhten Blutfetten führen.

Wechselwirkungen: Interaktionen zwischen Thiazid-Diuretika und anderen Pharmaka können auftreten. Vorsicht ist geboten bei der Gabe anderer Antihypertensiva, aufgrund verstärkter blutdrucksenkender Wirkung und bei Digitalisglykosiden. NSAR können die Wirkung der Thiazide beeinträchtigen, ebenso Colestyramin und Colestipol. [22] [28]

Kontraindikationen: Gicht gilt als einzige, absolute Kontraindikation der Thiazid-Diuretika. Relative Kontraindikationen stellen eine Glukoseintoleranzstörung, ein metabolisches Syndrom, eine Schwangerschaft, eine Hypokaliämie und zu hohe Kalziumwerte dar. [3]

2.4.5 Kalziumkanalantagonisten

Wirkstoffe der Kalziumkanalblocker (alphabetisch sortiert):[27]

Dihydropyridine: • Amlodipin • Felodipin • Isradipin • Lercanidipin • Manidipin
• Nifedipin • Nilvadipin • Nisoldipin • Nitrendipin

Non- Dihydropyridine: • Diltiazem • Verapamil

Indikation: arterielle Hypertonie, KHK, Koronarspasmen, hypertensive Krise, Angina pectoris. [28]

Wirkmechanismus und Wirkung: Kalziumkanäle tragen über Kalziumeinströme unter anderem zur Kontraktion der glatten Muskulatur des Gefäßsystems und zur Erregungsbildung des Herzens bei. Durch die Blockade dieser Kanäle und dem damit einhergehenden gehemmten Kalziueinstrom, kommt es schlussendlich zu einer verminderten Gefäßkontraktion und somit zur Vasodilatation. Am Herzen zu einer Verminderung der Kontraktion (negativ inotrop), Verlangsamung des Herzschlages (negativ chronotrop) und Verringerung der Erregbarkeit (negativ dromotrop). [22] [28]

Kontraindikationen: Für Verapamil und Diltiazem gelten folgende *Absolute Kontraindikationen*:

- schwere Herzrhythmusstörungen,
- stark eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfleistung mit <40%
- Bradykardie

Zu der *relativen Kontraindikation* zählt die Obstipation.

Der Kalziumkanalantagonisten Dihydropyridine hat folgende relative Kontraindikationen:

- tachykarde Arrhythmien
- schwere Herzinsuffizienz
- Ödeme der unteren Extremität; [3]

Unerwünschte Wirkungen: Unter Kalziumkanalantagonisten kann es zur Flushentwicklung, Hitzewallungen, orthostatischer Dysregulation, Knöchelödeme und Kopfschmerzen kommen.

Wechselwirkungen: Vorsicht bei Cytochrom P450 3A4 – beeinflussenden Substanzen, wie Grapefruitsaft, Carbamazepin, Phenytoin, Erythromycin und Itraconazol. Diese können den Wirkspiegel ungünstig beeinträchtigen. [22] [28]

3 Antihypertensiva als Auslöser der Hyperkaliämie - Bedeutung der Hyperkaliämie im klinischen Alltag

Die Hyperkaliämie stellt im klinischen Alltag eine relevante Elektrolytentgleisung dar. Aufgrund ihrer Auswirkung auf die Herzmuskelzellen und der damit einhergehenden, möglichen Rhythmusstörungen, kann sie zu einer erhöhten Sterblichkeitsrate führen. [29] [30] [2]

Bei Krankenhauspatienten tritt die Hyperkaliämie mit einer Inzidenz von 1,3 bis 10% auf. Einige Autoren benennen die chronische Niereninsuffizienz und unerwünschte Arzneimittelwirkungen dabei als wichtigste Risikofaktoren der Hyperkaliämie. [8] [12] [31] [13]

Auch in der Studie von Acker et al. waren die 242 beobachteten Hyperkaliämiefälle am häufigsten mit einer Niereninsuffizienz und mit Medikamenten assoziiert. [14] Die Übersichtsarbeit von Perazella spricht von einem Anteil von 35-75% medikamentös bedingter Hyperkaliämien bei Patientinnen und Patienten im Krankenhaus. [12] Eine Reihe anderer Risikofaktoren spielen ebenfalls eine Rolle (siehe Tabelle 1.). Zu den Hyperkaliämie-Hochrisikopatienten werden Patientinnen und Patienten mit häufigen Erkrankungen, wie einer chronischen Niereninsuffizienz, Hypoaldosteronismus und anderen Aldosteron-beeinflussenden Erkrankungen gezählt. [12]

Zudem können Erkrankungen, wie eine Herzinsuffizienz, durch die Beeinträchtigung der Nierendurchblutung das RAAS-System stören und zu einer Kaliumanreicherung führen. [32] [33]

Ein krankhaft erhöhtes Serumkalium geht mit einer erhöhten Mortalität einher. [29] [11] [8]

Khanagavi et al. werteten im Rahmen ihrer großangelegten Studie etwa 15.600 Daten von Krankenhausaufenthalten aus. In 2,9% der Fälle zeigte sich eine Hyperkaliämie (definiert als ein Serumkalium $>5,1\text{mmol/l}$) mit einem mittleren Serum-Kalium-Wert von $5,7\text{mmol/l}$. Erfasst wurde in der Studie die gleichzeitige Einnahme gewisser Medikamente, welche als potentielle Hyperkaliämie-Auslöser gelten. 88% der insgesamt 408 Hyperkaliämie-Patientinnen und Patienten nahmen mindestens eines dieser Medikamente zum Zeitpunkt der Erhebung ein. Der Großteil nahm Betablocker (61%) ein, rund ein Drittel ACE-Hemmer (32%) und mit 17% stellten die Aldosteron-Antagonisten Eplerenon und

Spironolacton die dritthäufigste Gruppe dar. Danach folgten mit 15% die Heparine und Kaliumsupplementation (11%), sowie Antipilzmittel (Azole) mit 10% und weitere, wie NSAR etc.. Die von den Autoren gefundene hohe Zahl an medikamentös ausgelösten Hyperkaliämien (88%) beschreiben sie als abweichend zu früheren Daten (zum Vergleich: 35-75%, nach Perazella, siehe oben) [11] [12] und begründen diese Erhöhung mit einer gestiegenen Zahl an Verabreichung der oben genannten Medikamente auf Grundlage von veröffentlichten Studien. Auch wiesen die Hyperkaliämie-Patientinnen und Patienten der Studie häufig Begleiterkrankungen, wie eine chronische Niereninsuffizienz, einen Bluthochdruck, eine Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus auf. [11]

Ein weiterer Faktor für die Entstehung einer Hyperkaliämie sind Nierenfunktionsstörungen. Gilligan und Raphael geben bei dem Vorkommen einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) eine Hyperkaliämie-Prävalenz von immerhin 14-20% (SK >5,0 mmol/l) an. [13] Auch andere Autoren bestätigen ein erhöhtes Vorkommen unter Nierenfunktionseinschränkungen.[34] [29] Gilligan und Raphael berichten in ihrem Review von einer 7-fachen Erhöhung des Hyperkaliämie-Risiko ab einer GFR von unter 30 ml/Min/1.73 m². [13]

Für nierenkranke Patientinnen und Patienten tragen unter anderem folgende Faktoren zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines überhöhten Serumkalium bei: Eine zeitgleiche ACE-Hemmer-Einnahme, eine AT1-Rezeptorantagonisten-Einnahme, eine erniedrigte GFR, ein Diabetes mellitus und ein erniedrigtes Serum-Bikarbonat. [13] Eine Beobachtungsstudie an 1094 Patientinnen und Patienten zeigte, dass bei CKD-Patientinnen und Patienten unter Antihypertensiva das Auftreten einer Hyperkaliämie umso häufiger wird, je niedriger die GFR ist.

Kommt ein niedriges Körpergewicht hinzu, steigt das Risiko nochmals. Ein Body-Mass-Index (BMI) von 25 kg/m² verursacht eine Hyperkaliämie-Inzidenz von ca. 10%, CKD-Patientinnen und Patienten mit einem BMI von >25kg/m² sind mit einem niedrigeren Risiko assoziiert (Hyperkaliämieinzidenz von 3,6%). [35] Auch andere Autoren sehen einen niedrigen BMI bei CKD-Patientinnen und Patienten als deutlichen Hyperkaliämie-Risikofaktor. [13]

Regelmäßige Laborkontrollen der Elektrolyte werden bei Hypertonikern empfohlen. [3] Eine retrospektive Analyse mit fast 30.000 Patientinnen und Patienten zeigte 2010 einen positiven Effekt der Kaliumlaborkontrollen. Diabetes-Patientinnen und Patienten hatten im ersten Jahr der RAAS-Hemmer- oder Spironolacton-Einnahme, ein halbiertes Risiko eine

Hyperkaliämie zu entwickeln, wenn sie regelmäßige Kaliumkontrollen erhielten. Im Gegensatz zu den nicht-Kalium-überwachten Patientinnen und Patienten. Von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer Niereninsuffizienz im Endstadium. [36] Einer Auswertung zufolge, bekämen 30 -40% der ambulanten Bluthochdruck-Patientinnen und Patienten nach Therapieeinleitung mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten keine Kontrollen des Serumkaliums, obwohl der Großteil des medizinischen Personals den Kontrollen positiv gegenüber stand. [37]

Die klassischen Medikamente der Bluthochdruck- sowie Herzinsuffizienztherapie, können über verschiedene Mechanismen eine Hyperkaliämie begünstigen bzw. herbeiführen (siehe Tabelle 3.). Bei einer Aldosteronhemmung, zeigen sich überhöhte Serumkaliumwerte in der Regel bereits kurz nach Therapieeinleitung des entsprechenden Medikaments. [38]

Tabelle 3. Antihypertensiva und ihre Hyperkaliämie auslösenden Mechanismen (Eigene Darstellung in Anlehnung an Perazella, 2000 [12]) [8] [17] [32] [32]

Medikamente	Hyperkaliämie auslösende Mechanismen
ACE-Hemmer	Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms → verminderte Angiotensin II-Produktion → verminderte Aldosteron-Freisetzung → verringerte Kalium-Ausscheidung
AT1-Rezeptorantagonisten	Bindung an AT1-Rezeptor → verminderte Aldosteron-Freisetzung → verminderte Kalium-Ausscheidung
Betablocker	Verringerte Renin-Freisetzung → verminderte Aldosteron-Synthese → verminderte Kalium-Ausscheidung Hemmung der Na ⁺ /K ⁺ -ATPase → verringerte Kalium-Aufnahme in die Zelle → erhöhtes extrazelluläres Kalium
Thiazid-Diuretika	Keine Hyperkaliämie-Gefahr → Hypokaliämien
Kalziumkanalantagonisten	Hyperkaliämie-auslösender Mechanismus unbekannt

Die angeführte Daten geben einen Einblick in die Wichtigkeit von Medikamenten und Begleiterkrankungen als Risikofaktor für eine Hyperkaliämie. Bluthochdruckmedikamente sind dabei häufige Vertreter.

3.1 Hyperkaliämie unter ACE-Hemmern

3.1.1 Hyperkaliämie Häufigkeit unter ACE-Hemmern

ACE-Hemmer kommen neben der Bluthochdruckbehandlung unter anderem auch bei chronischer Herzinsuffizienz zum Einsatz. (siehe Kapitel 3.1).

In einer Analyse von 16 open-label und doppelt-verblindeten Studien, zeigten Goldberg et al. 1995, dass 1,3% der Patientinnen und Patienten unter ACE-Hemmer-Monotherapie eine Hyperkaliämie (Serum-Kalium $>5,5$ mmol/l) entwickelten. Die Analyse schloss insgesamt 2900 Bluthochdruck-Patientinnen und Patienten ein, 239 davon nahmen ACE-Hemmer. [39]

Eine andere Studie an ambulanten Patientinnen und Patienten zeigte höhere Werte. So ermittelten Reardon und Macpherson in ihrer 1998 veröffentlichten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie die Prävalenz einer Hyperkaliämie bei 1818 ambulanten Patientinnen und Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie und beobachteten sie im Anschluss über einen einjährigen Zeitraum. Ganze 11% (n=194) der Patientinnen und Patienten wiesen ein erhöhtes Serum-Kalium von $>5,1$ mmol/l auf. Darunter fanden sich bei 2% der Patientinnen und Patienten (n=37) Werte von 5,6mmol/l oder mehr. Eine schwere Hyperkaliämie - in der Studie definiert als ein Serumkalium von $>6,0$ mmol/l - zeigte sich hingegen nur bei etwa 0,2% aller Patientinnen und Patienten. Nach dem ersten Jahr erfolgte ein Follow-up, bei dem sich nochmals 1% neu aufgetretene Fälle einer schweren Hyperkaliämie (SK $>6,0$ mmol/l) präsentierten. Der Großteil der Patientinnen und Patienten, aus Fall- und Kontrollgruppe, nahm den Wirkstoff Lisinopril ein. Dialyse-Patientinnen und Patienten waren von der Teilnahme ausgeschlossen. [40]

Die im Vergleich zu anderen Studien hohe Hyperkaliämie-Prävalenz von 11%, führen die Wissenschaftler auf die hohe Rate an Niereninsuffizienz-Patientinnen und Patienten in ihrer Fallgruppe zurück. [40] Ergebnisse anderer wissenschaftlicher Veröffentlichungen von Hyperkaliämien bei Krankenhaus-Patientinnen und Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie variieren laut Perazella zwischen einer Häufigkeit von 9 bis 38%. [12]

3.1.2 Begleiterkrankungen und weitere Risikofaktoren

Erkrankungen, wie eine chronische Niereninsuffizienz, ein Diabetes mellitus oder eine Herzinsuffizienz, stellen Risikofaktoren für die Entwicklung erhöhter Serumkaliumwerte unter ACE-Hemmer-Therapie dar. [40] [13] [8]

Auch in der Studie von Reardon und Macpherson zeigte sich ein solcher Zusammenhang. Signifikant mehr Hyperkaliämie-Patientinnen und Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie wiesen hier Begleiterkrankungen, wie eine Herzinsuffizienz und zerebrovaskuläre - sowie peripher-vaskuläre Erkrankungen auf. Des Weiteren zeigten diese Patientinnen und Patienten signifikant höhere Nierenwerte, wie erhöhtes Kreatinin und Harnstoff-Stickstoff, als die Kontrollgruppe mit Kaliumwerten im Normbereich. [40]

Ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer schweren Hyperkaliämie unter ACE-Hemmer-Einnahme ($SK >6, \text{mmol/l}$), stellt ein erhöhtes Lebensalter von über 70 Jahren dar. [40] Ein erhöhtes Alter als Risikofaktor gaben auch Perazella und Mahnensmith in ihrem Review an. [41]

Hohe Bikarbonatwerte hingegen, scheinen mit einem reduzierten Risiko für einen Kaliumüberschuss einherzugehen [40] [13], niedrige Bikarbonatspiegel mit einem erhöhten Risiko. [42]

Weinberg et al. zeigen in ihrer Studie an CKD-Patientinnen und Patienten, eine erhöhte Hyperkaliämie-Assoziation mit einem niedrigen Körpergewicht unter der Einnahme von ACE-Hemmern. [35]

Weinberg et al. beobachteten in ihrer 2009 veröffentlichten Studie 1094 Bluthochdruck-Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ($GFR 20\text{--}65 \text{ml/Min}/1.73 \text{m}^2$) ohne gleichzeitig vorliegendem Diabetes mellitus unter ACE-Hemmer-, Betablocker – sowie Kalziumkanalantagonisten-Therapie. 8,8% der CKD-Patientinnen und Patienten entwickelten eine Hyperkaliämie ($>5,5 \text{mmol/l}$) unter der ACE-Hemmer-Einnahme. Der Großteil davon (6,9%) wiesen eine GFR von $40 \text{ml/Min}/1.73 \text{m}^2$ auf. Nur 1,9% der Patientinnen und Patienten, mit einer höheren GFR von $>40 \text{ml/Min}/1.73 \text{m}^2$, entwickelten eine Hyperkaliämie. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Hyperkaliämie unter ACE-Hemmern selten vorkommt, wenn die GFR einen Wert von $40 \text{ml/Min}/1.73 \text{m}^2$ überschreitet.

Im Schnitt stiegen die Kaliumwerte im Beobachtungszeitraum nach knapp 5 Monaten auf ein pathologisches Maß an. [35]

Auch gibt es Hinweise, dass ACE-Hemmer aus Sorge um einen Serumkalium-Anstieg bei

Patientinnen und Patienten mit chronischen Nierenfunktionsstörungen eher selten verschrieben werden. [35]

Nach Perazellas Review scheint mit dem Ausmaß einer Niereninsuffizienz, ebenso das Risiko für erhöhte Serumkaliumwerte unter ACE-Hemmer-Therapie zu steigen. [12]

Die Studie von Bakris et al. an einer kleinen PatientInnengruppe (n=35), zeigte ebenfalls den Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion bei gleichzeitiger RAAS-Hemmer-Einnahme auf den Kaliumspiegel. Wohingegen Patientinnen und Patienten mit einer GFR von $>60\text{ml/Min}/1.73\text{m}^2$ weder unter ACE-Hemmer- (Lisinopril) noch unter AT1-Rezeptorantagonisten-Therapie (Valsartan) einen signifikanten Kaliumanstieg zu verzeichnen hatten, stieg das Serumkalium jedoch bei den Patientinnen und Patienten mit einer GFR von $<60\text{ml/Min}/1.73\text{m}^2$ unter ACE-Hemmern im Mittel signifikant um ca. $0,3\text{mmol/l}$ an. Unter Valsartan-Therapie zeigte sich bei dieser PatientInnengruppen ein deutlich geringerer Anstieg. Die Autoren resümieren, dass ACE-Hemmer bei eingeschränkter Nierenfunktion möglicherweise ein höheres Hyperkaliämie-Risiko bergen, als AT1-Rezeptorantagonisten. [43]

Auch Hannedouchen et al. zeigen den Einfluss von Nierenerkrankungen in Kombination mit ACE-Hemmer-Therapie auf den Kaliumspiegel. 100 CKD-Patientinnen und Patienten mit Bluthochdruck und ohne Diabetes mellitus, wurden 3 Jahre lang beobachtet und bekamen entweder einen ACE-Hemmer oder einen Betablocker verabreicht. In der ACE-Hemmer-Versuchsgruppe (Enalapril) mit 52 Patientinnen und Patienten, kam es bei 4% dieser zu einer schweren Hyperkaliämie (SK $>6,0\text{mmol/l}$), sodass diese die Studie verlassen mussten. Beim Rest der Patientinnen und Patienten, stieg der Serumkalium-Spiegel in den ersten drei Behandlungsmonaten im Mittel um $0,5\text{mmol/l}$ an: Von $4,4\text{mmol/l}$ auf $4,9\text{mmol/l}$. [44]

Die Mortalität von Patientinnen und Patienten unter ACE-Inhibitoren zeigte sich bei gleichzeitiger schwerer Hyperkaliämie in der Studie von Reardon und Macpherson ab einem SK von über $>6,3\text{mmol/l}$ signifikant erhöht. Wohingegen milde Hyperkaliämien im Vergleich zur Normokaliämie-Gruppe ($<5,0\text{mmol/l}$) keinen signifikanten Unterschied zeigten. Ein parallel bei Hyperkaliämie-Patientinnen und Patienten vorliegender Bluthochdruck schien hier das Mortalitätsrisiko zu senken. [40]

Nach ESC-Leitlinien von 2016 verringert die Einnahme von ACE-Hemmern bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz sowohl die Hospitalisations- als auch die Mortalitätsrate. [45] Dieser Effekt ist altersunabhängig und gilt sowohl bei jüngeren, als auch älteren Patienten.[9]

3.1.3 Arzneimittelinteraktionen und weitere Risikofaktoren

Auch einige Multipharmakatherapien bergen eine Hyperkaliämie-Gefahr.

Ein erhöhtes Hyperkaliämierisiko bergen die Kombinationstherapien von ACE-Hemmern mit kaliumsparenden Diuretika sowie mit weiteren RAAS-Inhibitoren - wie den AT1-Antagonisten oder den Reninhemmern. [28] [26] Insbesondere Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind davon betroffen. [12]

In der Behandlung der arteriellen Hypertonie, sind Kombinationstherapien der Antihypertensiva untereinander häufig (siehe Kapitel 2.4). [3]

Die umfassende Studie von Yusuf et al. zeigte im Zuge einer Kombinationstherapie, bestehend aus ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten (duale RAAS-Hemmung) mit den Wirkstoffen Ramipril und Telmisartan, ein signifikant höheres Hyperkaliämierisiko von 5,6%, im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien mit 3,3%. [46]

Die Kombination aus zwei RAAS-Hemmern (z.B. ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten) wird laut ESC-Leitlinien 2018 nicht mehr empfohlen. [3] Und wenn, dann nur als nur unter strenger Indikationseinhaltung bei einer Herzinsuffizienz. [47]

Die europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, kurz EMA) gab 2014 sogar eine Warnung für die kombinierte RAAS-Hemmer-Gabe aufgrund des Nebenwirkungsprofils (u.a. ein erhöhtes Hyperkaliämierisiko) heraus, welchem kein ausreichender Nutzen gegenüber stehen würde. [48] Für die Kombination von RAAS-Hemmern gibt es bereits Warnungen.

Auch die kombinierte Verschreibung von einem ACE-Hemmer und dem Wirkstoff Spironolacton (kaliumsparendes Diuretikum) führt zu einem stark erhöhten Risiko für eine Hyperkaliämie. [49] [50] Spironolacton kommt beispielsweise ergänzend zu der bestehenden Pharmakotherapie bei einem resistentem Bluthochdruck zum Einsatz. [3]

Nach der Veröffentlichung der sogenannten RALES-Study (The Randomized Aldactone

Evaluation Study), welche in ihrer doppelblindeten Studie eine erniedrigte Mortalität und Morbidität durch die Einnahme von Spironolacton bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nachweisen konnte [51], stiegen die Verschreibungen dieses Medikamentes in Kombination mit einem ACE-Hemmer stark an. In Folge kam es zu einer steigenden Zahl behandlungsbedürftiger Hyperkaliämien, wie eine anschließende Studie zeigen konnte. [49]

Palmer beschreibt 2004 ebenfalls ein zunehmendes Auftreten von Hyperkaliämien und führt dies auch auf die vermehrte und kombinierte ACE-Hemmer-, AT1-Antagonisten- und Aldosteronantagonisten -Einnahme zurück. Ursächlich dafür sei auch hier das Wissen aus veröffentlichten Studien, um die möglichen protektiven Wirkungen dieser Medikamente auf das Herzkreislauf-System, was wiederum zu mehr Verschreibungen führe. [32]

Krum et al. fanden hingegen bei der Kombination von ACE-Hemmern mit dem Aldosteronantagonisten Eplerenon im Vergleich zur ACE-Hemmer-Monotherapie plus Placebopräparat keinen signifikanten Serumkaliumanstieg (n=77). Anders sah dies bei der gemeinsamen Gabe von AT1-Rezeptorantagonisten und Eplerenon aus (siehe Kapitel 3.2.2). [38]

Der Arzneimittelreport aus dem Jahr 2011 verzeichnete eine deutliche Steigerung an ACE-Hemmer-Verordnungen in Deutschland. So stiegen diese ausgehend vom Jahr 2001 bis zum Jahr 2010 fast um das 2,5 fache an. Waren es 2001 noch 2170 Millionen definierte Tagesdosen (DDD), so kam man 2010 auf 5387 Millionen DDD. [52] Im Jahr 2017 betragen die ACE-Hemmer-Tageseinzeldosen bereits 5722 Mio. [47]

Eine von der Firma Novartis gesponserte Studie, in der je ein ACE-Hemmer oder ein AT1-Blocker mit dem direkten Reninhemmer Aliskiren kombiniert wurde, musste abgebrochen werden. Die häufigste Ursache hierfür, lag in einem signifikanten Hyperkaliämieanstieg. Zum Zeitpunkt des Abbruchs betrug die Hyperkaliämie-Inzidenz in der Aliskiren- plus ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten-Gruppe 39,1 % (SK >5,5mmol/l), in der Placebogruppe 29%. Alle teilnehmenden Patientinnen und Patienten (n=8561) litten unter einem diagnostizierten Diabetes mellitus Typ II mit begleiteten Nieren – oder Herzerkrankungen.[53] Laut EMA gilt es, die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit einem ACE-Hemmer oder einem AT1-Blocker bei diabetes- oder nierenkranken Patientinnen und Patienten zu unterlassen. [48]

Mehrere Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine ACE-Hemmer indizierte Hyperkaliämie eher selten anzutreffen ist, wenn keine weiteren Risikofaktoren, Begleiterkrankungen oder risikobehaftete Kombinationstherapien hinzukommen. Dieses Risiko erhöht sich hingegen stark, sobald zusätzlich die Nierenfunktion eingeschränkt ist. [40] [12] [54]

3.2 Hyperkaliämie unter AT1-Rezeptorantagonisten

3.2.1 Hyperkaliämie Häufigkeit unter AT1-Rezeptorantagonisten

AT1-Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmer sind in ihrer Wirkung vergleichbar (siehe Tabelle 3.). [12]

In der Analyse von Goldberg et al. stieg bei 1,5% der Bluthochdruck-Patientinnen und Patienten unter Losartan-Monotherapie der Kalium-Serumwert auf mehr als 5,5 mmol/l an. [39]

Höhere Werte fanden hingegen Park et al. und Yusuf et al. in ihren Studien. [55] [46] Die Wissenschaftler rund um Park untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie 6992 Krankenhausaufenthalte von 5449 Patientinnen und Patienten. Die Analyse lag einer koreanischen klinischen Forschungs-Datenbank zugrunde und schloss einen Zeitraum von knapp 6 Jahren (71 Monaten) ein. Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme zeigten alle Probanden einen normalen Serumkaliumspiegel. Die Patientinnen und Patienten nahmen während ihres Krankenhausaufenthaltes je einen der folgenden Angiotensin-II-Inhibitoren ein: Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan oder Valsartan. Unter all diesen Wirkstoffen zeigte Telmisartan in der Studie das signifikant geringste Risiko für eine Hyperkaliämie bei Spitalspatientinnen und Patienten. Ganze 5,4% aller beobachteten Patientinnen und Patienten entwickelten eine solche im Laufe des Krankenhausaufenthaltes. Davon stieg bei 2,1% das Serumkalium über >6,0mmol/l an, 1,2% entwickelten eine schwere Hyperkaliämie mit einem Kaliumwert >6,5 mmol/l. Andere Studien sprechen von Hyperkaliämie-Häufigkeiten unter AT1-Rezeptorantagonisten von 1,4-3,4 %. Bei Hochrisikopatientinnen und -Patienten steige das Risiko auf bis zu 31% an. [55]

3.2.2 Begleiterkrankungen und weitere Risikofaktoren

Wie auch bei der Einnahme der ACE-Hemmer, zeigen AT1-Rezeptorantagonisten in Studien einen positiven Benefit bei bestimmten Erkrankungen.

Demnach wirken sich Sartane positiv auf eine Herzinsuffizienz, eine diabetische Nephropathie oder einen Bluthochdruck aus. [55] Weshalb sie bei diesen Erkrankungen indiziert sind. [27] [28]

Auf der anderen Seite sind AT1-Rezeptorantagonisten, wie auch ACE-Hemmer, in Verbindung mit bestimmten Grund -bzw. Begleiterkrankungen mit einem erhöhten Hyperkaliämierisiko assoziiert. Dazu zählen:

- Eine akute oder chronische Nierenerkrankung,
- Herzinsuffizienz
- und Diabetes mellitus. [55] [56] [50]

Mehrere Studien zeigen geringe Anstiege des Kreatininlevels unter ARB-Therapie. In der Studie rund um Yusuf et al. lag das Risiko für einen eine Verdoppelung des Kreatinin-Spiegels sowohl unter Telmisartan – und Ramipril – Monotherapie, als auch unter der Kombinationstherapie aus beiden Wirkstoffen (duale RAAS-Hemmung) bei ca. 2%. [46]

In der Auswertung klinischer Studien von Weir und Rolfe aus dem Jahr 2010, war zu erkennen, dass eine ACE-Hemmer- sowie AT1-Rezeptorblocker-Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen zwar zu einer leichten Serum-Kreatin-Steigerung führt ($<0,3$ mmol/l), diese jedoch nicht mit relevanten unerwünschten Wirkungen oder Studienabbrüchen einhergeht. [50]

Mehrere Studien zeigen einen Einfluss der AT1-Rezeptorantagonisten auf den Kaliumspiegel, auch, wenn dieser nicht zwangsläufig zu einer Hyperkaliämie führen muss. Appel et al. stellten unter Losartan-Therapie in ihrer Studie einen mittleren Serumkaliumanstieg von bis zu $0,3$ mmol/l fest. [57] Bakris et al. fanden bei Patientinnen und Patienten mit einer verringerten Nierenfunktion ($GFR < 60$ ml/Min/m²) hingegen nur einen geringen Kaliumanstieg von $0,12$ mmol/l unter Valsartan- Therapie. Bei GFR-Werten > 60 mmol/l zeigte diese Studie keinen signifikanten Anstieg. [43]

Auch das Alter scheint die Anfälligkeit für erhöhte Kaliumwerte zu erhöhen. Perazella berichtet in seinem Review von einer Hyperkaliämie-Inzidenz von 7% bei älteren

Patientinnen und Patienten unter Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Rund ein Fünftel wies zudem einen signifikanten Serumkaliumanstieg von $>0,5$ mmol/l auf. [12]

Eine Hyperkaliämie unter AT1-Rezeptorantagonisten ohne zusätzliche Risikofaktoren oder ohne weitere Hyperkaliämie-auslösende-Arzneien tritt selten auf. [12] [55] [54] Auch, wenn die Entwicklung für eine Hyperkaliämie unter AT1-Hemmer-Einnahme niedrig ist, so steigt sie bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren stark an. [12] Doch eben diese Hochrisikopatientinnen und -patienten seien es, die von der AT1-Hemmer-Einnahme bzgl. ihrer kardioprotektiven Wirkung besonders profitieren würden. [55]

3.2.3 Arzneimittelinteraktionen und weitere Risikofaktoren

Wie bereits bekannt, birgt eine Kombination von AT1-Rezeptorantagonisten mit ACE-Hemmern ein erhöhtes Hyperkaliämie-Risiko. Auch unter kaliumsparenden Diuretika oder Renininhibitoren ist dieses erhöht. [28]

In einer großangelegten 6-wöchigen, randomisierten, doppelverblindeten Studie, verglichen Yusuf et al. bei 25.620 Patientinnen und Patienten die Wirkung des ACE-Hemmer-Wirkstoffs Ramipril mit dem AT1-Rezeptorantagonisten Telmisartan. Und das sowohl in jeweiliger Monotherapie, als auch in Kombinationstherapie (dualer RAAS-Hemmung). Die Patientinnen und Patienten litten an vaskulären Erkrankungen oder an Diabetes mellitus. Herzinsuffizienz-Patientinnen und Patienten waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass beide Medikamente in genannten PatientInnengruppen von gleich guter Wirksamkeit waren, eine Kombination von Telmisartan und Ramipril jedoch das Risiko für unerwünschte Wirkungen erhöhte, ohne einen gesteigerten Nutzen mit sich zu bringen. Sowohl AT1-Rezeptorantagonisten, als auch ACE-Hemmer zeigten einen Serum-Kalium-Anstieg auf $>5,5$ mmol/l bei 3,3% der Patientinnen und Patienten. Kombinierte man die beiden Medikamente (duale RAAS-Hemmung), erhöhte sich das Risiko für eine Hyperkaliämie signifikant und lag bei 5,6%. [46] Eine solche Kombination wird nicht mehr empfohlen. [48] [3]

Schon in Monotherapie stellen kaliumsparende Diuretika, wie Spironolacton oder Eplerenon, ein Risiko für erhöhte Kaliumwerte dar. [22] [26] [38] ESC-Leitlinien empfehlen die Wirkstoffe Spironolacton, Amilorid und Eplerenon aufgrund der möglichen Entwicklung einer Hyperkaliämie in der antihypertensiven Therapie nur bei

einer geschätzten GFR von ≥ 45 ml/min und einem Serum-Kalium von $\leq 4,5$ mmol/l zu geben. Bei Spironolacton wird eine Kontrolle der Elektrolyt- sowie GFR-Werte von Beginn der Therapie an empfohlen.[3] Krum et al. konnten in ihrer Studie bei der gemeinsamen Gabe von einem AT1-Rezeptorantagonisten und dem Aldosterorezeptorantagonisten Eplerenon einen geringen, jedoch signifikanten Kaliumanstieg von 0,2 mmol/l nachweisen. [38]

Parving et al. fanden in ihrer 2008 veröffentlichten, doppelblindet-randomisierten Studie unter der Kombination des direkten Renininhibitors Aliskiren mit Losartan bei Diabetes mellitus Typ II-Patientinnen und Patienten und welche mit diabetischer Nephropathie in 13,7% der Fälle eine Hyperkaliämie ($>5,5$ mmol/l) sowie bei weiteren 4,7% der Probanden sogar Serumkaliumwerte von $>6,0$ mmol/l. [58]

Auch die in 3.1.3 erwähnte Studie rund um Parving et al., zeigte ein signifikant erhöhtes Hyperkaliämie-Risiko für die Kombination von AT1-Rezeptorantagonisten mit dem direkten Renininhibitor Aliskiren bei Diabetes-Patientinnen und -Patienten mit bestehenden Nieren- oder Herzerkrankungen. [53]

Die Verordnung der AT1-Antagonisten, verzeichnete in den letzten 20 Jahren einen rapiden und stetigen Zuwachs. Von einstmalig 510 Millionen Tagesdosen im Jahr 2001 (DDD), über 1816 Mio. DDD (2010), stiegen die Verschreibungen auf 3303 Mio. DDD im Jahr 2017 an und erreichten damit fast das 6-fache des ursprünglichen Werts seit 2001. [52] [47]

3.3 Hyperkaliämie unter Betablockern

3.3.1 Hyperkaliämie Häufigkeit unter Betablockern

Auch Betablocker sind in der Lage, das Serumkalium zu erhöhen. Bei Langzeitgabe und hoher Dosierung kann eine Hyperkaliämie resultieren. Eine gleichzeitige Gabe eines Thiazid-Diuretikums soll dem entgegen wirken. [26]

Zusätzlich vorkommende Begleiterkrankungen, spielen wie bei anderen Antihypertensiva auch, eine Rolle als Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie unter Betablockern. Sind die Serum-Anstiege unter der Therapie einerseits bei Gesunden gering, so kann es andererseits bei Patientinnen und Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz in höherem Stadium zu einem Serumkaliumanstieg von 1,0 mmol/l kommen. [8] [54]

Rammer et al. berichteten 2009 in der Österreichischen Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen von einem seltenen Auftreten schwerer Kaliumentgleisungen unter Betablocker-Monotherapie. [33] Auch Liamis et al. sprachen in ihrem Review von einer seltenen Betablocker-assoziierten-Hyperkaliämie. Häufig käme es allerdings zu einem Serumkaliumanstieg von $< 0,5\text{mmol/l}$ während der Therapie. [59] Von einem geringen, aber signifikanten Serumkaliumanstieg berichtet auch eine andere Quellen. [60]

Perazella gibt die Hyperkaliämie-Häufigkeit bei Krankenhauspatientinnen und -patienten unter nicht-selektiver Betablocker-Therapie mit 4 bis 17 % an. Schwere Hyperkaliämien seien jedoch selten. [12] Auch bei Weinberg et al. zeigten sich selten schwere Hyperkaliämien unter Betablockern. [35]

In einer randomisierten kontrollierten Studie verglichen Hannedouche et al. die Wirkung von Betablockern (n =48) und ACE-Hemmern (n = 52) in den Jahren 1986 - 1988 an einer kleinen Versuchsgruppe miteinander. Während es dabei zu deutlichen Serumkaliumanstiegen unter ACE-Hemmer-Einnahme kam (siehe Kapitel 3.1), blieben in der Betablocker-Versuchsgruppe hingegen die Serumkaliumwerte stabil. Unterschiede bezüglich der blutdrucksenkenden Wirkung beider Medikamente konnten nicht festgestellt werden.[44]

3.3.2 Begleiterkrankungen und weitere Risikofaktoren

Im Vergleich von ACE-Hemmern, CCB's und Betablockern in Bezug auf deren Hyperkaliämie-Potenz bei CKD-Patientinnen und Patienten ohne Diabetes, stellten Weinberg et al. fest, dass Betablocker in ihrer Studie seltener Hyperkaliämien auslösten, als ACE-Hemmer. Die CCB's bildeten hierbei das Schlusslicht. Stellt man die ACE-Hemmer den Betablockern gegenüber, so zeigte sich in der Studie ein Hazard Ratio von 1.85 (95% Konfidenzintervall (KI), 1.02–3.36). [35]

Ebenso, wie bei den ACE-Hemmern, geht in der Studie rund um Weinberg et al. ein erniedrigter Body-Mass-Index (BMI) bei CKD-Patientinnen und Patienten unter Betablocker-Therapie mit einem erhöhten Risiko für Hyperkaliämien einher.[35]

Evans und Greenberg fanden in einer Recherche von älteren Studien heraus, dass nicht-selektive Betablocker durch ihre Wirkungsweise eher mit einer Hyperkaliämie assoziiert sind, als selektive, wie Metoprolol oder Atenololol. Auf diese selektiven Blocker sollte bei erhöhtem Hyperkaliämie-Risiko eher zurückgegriffen werden. [30] [61] Auch eine andere,

ältere Studie bestätigt einen kaliumsteigernden Effekt von nicht-selektiven Betablockern. [62]

Körperliche Belastung in Verbindung mit einer Langzeiteinnahme eines nicht-selektiven Betablockers, scheint die Kaliumwerte - zumindest kurzfristig - stark zu erhöhen. Werte von bis zu 7,8mmol/l konnten gemessen werden. Ebenso zählt ein Hypoaldosteronismus und eine eingeschränkte Nierenfunktion zu den Risikofaktoren einer Hyperkaliämie unter Betablockern. [30] [61]

In einer in den 80´er Jahren durchgeführten Studie, fanden Castellino und sein Team heraus, dass unter dem nicht-selektiven Betablocker Propranolol bei Dialysepatientinnen und -patienten das Plasmakalium während des körperlichen Trainings stärker anstieg ($>0,4\text{mmol/l}$), als unter der Einnahme des selektiven Betablockers Metoprolol oder auch bei Dialyse-Patientinnen und Patienten ohne Betablocker-Einnahme ($<0,3\text{mmol/l}$). Außerdem fielen die Werte der Propranolol-Patientinnen und Patienten in der 30 minütigen Erholungsphase nach dem Training weniger stark ab, als in den anderen Gruppen, erreichten jedoch wieder den Ausgangswert. Die Studie umfasste 7 Teilnehmer. [61]

In einer früheren Veröffentlichung zeigten Castellino et al. bereits, dass der nicht-selektive Betablocker Propranolol gegenüber selektiven Blockern bei Diabetes mellitus-Typ 1-Patientinnen und Patienten unter körperlicher Anstrengung ebenfalls einen höheren Kaliumanstieg verursacht. [61]

3.3.3 Arzneimittelinteraktionen und weitere Risikofaktoren

Die Kombination aus Aldosteronrezeptorantagonisten und Betablockern kann das Risiko für eine Hyperkaliämie erhöhen. [54]

Weir et al. untersuchten bei älteren Patientinnen und Patienten, ob aus der gemeinsamen Gabe eines Betablockers mit dem potentiell Hyperkaliämie auslösenden Antibiotikum Trimethoprim-Sulfamethoxazol ein zusätzlich erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie resultiert. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass dies nicht der Fall sei. [63]

Epinephrin ist in der Lage, den Kaliumspiegel über vermehrte Kaliumaufnahme in die Zelle, zu senken. Die zusätzliche Gabe eines nicht-selektiven Betablockers (hier Propranolol) wirkt diesem Einfluss entgegen (siehe Tabelle 3). Diese Kombination schützt somit nicht vor einer Hyperkaliämie, im Gegenteil. Aus einer kombinierten Verabreichung von Propranolol, Epinephrin und Kalium-Chlorid, resultierte in einer Studie von 1981 ein

starker Kaliumanstieg (um 1,4 mmol/l). Dieser Anstieg war sogar deutlich höher, als nur bei der gemeinsamen Verabreichung von Propranolol und Kalium-Chlorid (0,8 mmol/l). [30] [62]

Wie auch bei den ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten, haben die Betablocker einen starken Zuwachs bzgl. ihrer Verordnungen zu verzeichnen. Insbesondere die β 1-selektiven Blocker sind beliebt und betragen fast die 20 fache Verordnungsmenge im Gegensatz zu den nicht-selektiven Betablockern. Wurden im Jahr 2001 noch 943 Millionen Tagesdosen an β 1-selektiven Betablockern in Deutschland verschrieben, so liegen sie mittlerweile (2017) bei 1860 Millionen definierten Tagesdosen (DDD). [52] [47]

3.4 Hyperkaliämie unter Thiazid-Diuretika

Aufgrund des Wirkungsmechanismus besteht unter Thiaziddiuretika-Monotherapie keine Hyperkaliämie-Gefahr. Im Gegenteil: Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen der Thiazid-Diuretika zählen hingegen die Hypokaliämien. [28] [22] [3]

Auch die gemeinsame Gabe von Losartan und HCTZ verringern laut Studie den Kaliumspiegel. Bei Goldberg et al. war dies bei 3,2% der Patientinnen und Patienten der Fall. [39]

Die Kombination von dem Wirkstoff Hydrochlorothiazid (HCTZ) und dem kaliumsparenden Diuretikum Triamteren, scheint nach Perazella und Mahnensmith zufolge, stark mit einer Hyperkaliämie assoziiert zu sein. [41] Auch eine andere Übersichtsarbeit beschreibt erhöhte Kaliumwerte unter der Kombination aus kaliumsparenden und Thiazid-Diuretika. [8]

Jedoch sind kaliumsparende Diuretika bereits allein in Monotherapie mit einem starken Hyperkaliämie-Risiko behaftet. Mit einer Inzidenz von 4 bis 19 % kommt es unter kaliumsparenden Diuretika im ersten Einnahmezeitraums von 10 Tagen zu einer Hyperkaliämie. [30]

3.5 Hyperkaliämie unter Kalziumkanalantagonisten

Hyperkaliämien gehören nicht zu den typischen Nebenwirkungen von Kalziumkanalantagonisten. Jedoch kommen sie - einigen Beobachtungen zufolge – vor.

Assoziationen mit Nierenerkrankungen, Hypoaldosteronismus und Multipharmaka-Einnahme sind in diesen Fällen üblich. Verapamil und Diltiazem stellen die häufigsten, mit einer Hyperkaliämie einhergehenden, Wirkstoffe der Kalziumkanalantagonisten dar. [8] [64]

Bei einer Überdosis mit dem Wirkstoff Amlodipin, wurde ebenfalls eine Hyperkaliämie beobachtet. [65]

Weinberg et al. fanden in ihrer Beobachtungsstudie bei CKD-Patientinnen und Patienten im Vergleich zu ACE-Hemmern (n =417) und Betablockern (n =428) bei Kalziumkanalantagonisten (n =208) die niedrigste Hyperkaliämierate. Die ACE-Hemmer-Einnahme verglichen mit der von CCB's, zeigte einen Hazard Ratio von 3.84 (95% KI, 1.35–10.89). Im mehrjährigen Beobachtungszeitraum stellten die Wissenschaftler bei ihren Patientinnen und Patienten unter CCB-Einnahme keinen einzigen Fall einer schweren Hyperkaliämie von >6,0mmol/l fest. [35]

Eine Studie aus dem Jahr 1987 berichtet von HerzKreislaufversagen und Hyperkaliämien in früheren Tierversuchen, verursacht durch die Kombination aus dem Muskelrelaxans Dantrolen und Verapamil. Dies konnte bei Menschen jedoch nicht reproduziert werden. [66]

Tabelle 4. Häufigkeitsspanne der Hyperkaliämien unter den verschiedenen Antihypertensiva (Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [12]) [39] [40] [53]

Medikament	Hyperkaliämie-Häufigkeitsspanne
ACE-Hemmer	1,3 - 39,1 %
AT1-Rezeptorantagonisten	1,4 – 31%
Betablocker (nicht-selektive)	4 – 17 %
Kalziumantagonisten	Keine Angaben

4 Therapie der Hyperkaliämie

Für die Behandlung der Hyperkaliämie stehen eine Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung. Das überschüssige Kalium kann: 1. aus dem Körper entfernt werden, 2. vor allem zum Schutz des Herzens antagonisiert werden und 3. von extrazellulär nach intrazellulär verlagert werden. [2] [30] Die Vorgehensweise richtet sich je nach Schwere der Kaliumerhöhung. Tabelle 5. gibt einen Überblick.

Schwere Hyperkaliämie: Notfallmaßnahmen sollten nach den ERC-Leitlinien eingeleitet werden, wenn der Kalium-Spiegel auf mehr als 6,5 mmol/l ansteigt, also eine schwere Hyperkaliämie vorliegt (siehe Tabelle 5). Grundsätzlich empfehlen Leitlinien ab jetzt ein EKG- und Rhythmus-Monitoring.

Wenn typische EKG-Veränderungen vorhanden sind, ist hier eine intravenöse Kalziumgabe angezeigt, um das Herz zu schützen. Hierbei wirkt das Kalzium am Herzen antagonistisch. Es dockt also anstelle von Kalium an die Rezeptoren an und verdrängt dieses. Zu einer Senkung der Kalium-Konzentration kommt es dadurch nicht. Das Risiko für lebensgefährliche Herzrhythmusstörungen, wie Kammerflimmern oder eine pulslose ventrikuläre Tachykardie kann damit jedoch reduziert werden.

Als anschließende medikamentöse Maßnahme oder bei fehlenden EKG-Veränderung (hier zusätzlich Spezialisten befragen) können noch Insulin-Glukose-Infusionen und Salbutamol verabreicht werden. Ziel ist hierbei die Verschiebung der Kalium-Ionen vom Extrazellulärraum nach intrazellulär.

Von Beginn an kann auch mittels einer Hämodialyse das Kalium aus dem Körper eliminiert werden. Indiziert ist sie immer bei lebensbedrohlichen Hyperkaliämien mit und ohne EKG-Veränderungen oder, wenn die bis dahin eingeleiteten medikamentösen Maßnahmen nicht zu einer ausreichenden Kaliumsenkung geführt haben (resistente Hyperkaliämie). [2] Die Dialyse gilt als schnellste und effektivste Behandlungsform im Rahmen der akuten Hyperkaliämie-Behandlung. [67] [68] Eine Studie an einer kleinen PatientInnengruppe kam bereits 1988 zu diesem Ergebnis. Sie verglich damals die Wirksamkeit von Bikarbonat, Epinephrin, Insulin-Glukose-Infusionen und Hämodialyse in Bezug auf deren Fähigkeit, den Kaliumspiegel zu senken. [69]

Im Falle von einer **mittleren Hyperkaliämie** (Serumkalium 6,0-6,4 mmol/l) mit gleichzeitig vorliegenden EKG-Veränderungen, kann eine Behandlung, wie bei einer

schweren Hyperkaliämie notwendig werden (s. oben). Ohne entsprechende Veränderung im EKG, ist in der Regel eine Insulin-Glukose-Infusion indiziert, sowie eine Elimination des Kaliums aus dem Körper (mittels Austauscherharzen oder Dialyse). Die Schritte der Therapie richten sich hier auch nach der Geschwindigkeit des Kaliumanstiegs und der klinischen Symptomatik.

Bei nur **leichten Anstiegen** des Serumkaliums (5,5-5,9 mmol/l) muss die Notwendigkeit für eine Behandlung abgewogen werden. Wird sie in Erwägung gezogen, kommen oral oder rektal per Einlauf verabreichte Kationenaustauscher als Kalzium – oder Natriumsalz zum Einsatz. [2]

Diese Austauscherharze eignen sich nicht für die Notfalltherapie der Hyperkaliämie, da ihre Wirkung erst verlangsamt einsetzt. [67] [2]

Generell sollte immer die Hyperkaliämie-auslösende Ursache behoben werden. Um bei einem erneuten Auftreten erhöhter Serumspiegel rechtzeitig reagieren zu können, wird eine Überwachung der Kaliumwerte innerhalb der anschließenden 24 Stunden empfohlen. [2]

Zu unerwünschten Wirkungen kann es auch im Rahmen der Hyperkaliämie-Behandlung kommen. In den Stunden nach der Insulin-Glukose-Gabe (1-6 Stunden danach), können sich Hypoglykämien entwickeln. Deshalb ist im Rahmen dieser Verabreichung eine Überwachung des Blutzuckerspiegels essenziell.

Paravenös verabreichtes Kalzium kann zu Gewebnekrosen führen. Um dies zu vermeiden, sollte hier zuvor der venöse Zugang auf seine Funktion hin überprüft werden. Austauscherharze können im Gastrointestinaltrakt Obstipationen und Nekrosen hervorrufen, deshalb sollten sie so kurz, wie nötig gegeben werden. Und auch die Dialyse kann unter anderem eine Hypokaliämie verursachen. [2]

Tabelle 5. Notfallbehandlung der Hyperkaliämie (Eigene Darstellung in Anlehnung an ERC-Leitlinien 2015, Kreislaufstillstand in besonderen Situationen, S. 838-839) [2]

Ausgangssituation:	Zu ergreifende Maßnahmen:
Serumkalium 5,5 - 5,9 mmol/l (leichte Hyperkaliämie)	Ggf. Kationenaustauscher Calcium Resonium oral: 4 x 15 g/d (alternativ: rektal: 2 x 30 g/d)

<p>Serumkalium 6,0 - 6,4 mmol/l (mittlere Hyperkaliämie)</p>	<p>Bei EKG-Veränderungen: Gabe von 10 ml Kalziumchlorid 10% i.v. (alternativ: 30 ml Kalziumglukonat 10%) über Zeitraum von 5 – 10 Min.</p> <p style="text-align: center;">▼</p> <p>weiterführend oder ohne EKG-Veränderungen: Gabe von Insulin-Glukose i.v. über 15 Min. 25g Glukose + 10 Einheiten Altinsulin (25g Glc = 50ml Glc 50% oder 125ml Glc 20%)</p> <p style="text-align: center;">▼</p> <p>Salbutamol inhalativ (10 – 20 mg)</p> <hr style="border-top: 1px dashed orange;"/> <p>OHNE EKG-Veränderungen Gabe von Insulin-Glukose i.v. (s. oben)</p> <p style="text-align: center;">▼</p> <p>Salbutamol inhalativ (s. oben)</p> <hr style="border-top: 1px dashed orange;"/> <p>ggf. Dialyse</p>
<p>Serumkalium > 6,5 mmol/l (schwere Hyperkaliämie)</p>	<p style="text-align: center;">Notfallbehandlung</p> <p>Spezialisten befragen!</p> <p>bei EKG-Veränderungen: Gabe von 10 ml Kalziumchlorid 10% i.v. (alternativ: 30 ml Kalziumglukonat 10%) über Zeitraum von 5 – 10 Min.</p> <p style="text-align: center;">▼</p> <p>Gabe von Insulin-Glucose i.v. über 15 Min. 25g Glukose + 10 Einheiten Altinsulin (25g Glc = 50ml Glc 50% oder 125ml Glc 20%)</p> <p style="text-align: center;">▼</p> <p>Salbutamol inhalativ (10 – 20 mg)</p>

ggf. Hinzuziehung einer **Dialyse**
(Dialyse-Indikation: s. oben)

Glc= Glukose

Manche Maßnahmen im Rahmen der Hyperkaliämie-Therapie scheinen jedoch nicht unumstritten zu sein.

Khanagavi et al. bemängeln bei der Akut-Behandlung der Hyperkaliämie, eine geringe Evidenz durch zu wenige vorliegende randomisierte Studien. Sie sehen außerdem eine signifikante Verbindung zwischen einer erhöhten Mortalität und einer Kalziumglukonat-Gabe bei Hyperkaliämie. [11] Von anderer Seite gibt es ebenfalls kritische Stimmen. Das ESC erwähnt in seinen Leitlinien ein Cochrane Review, das eine nur unzureichende Evidenz bezüglich eines großen Nutzens der Notfallbehandlung bei einer Hyperkaliämie von $>6,0\text{mmol/l}$ vorliege. [45] [70] Für eine ausreichende Wirkung von Natriumbikarbonat im Rahmen der Hyperkaliämie-Therapie, gebe es ebenfalls eine unzureichende Evidenz. [2]

5 Material und Methoden

Die vorliegende Diplomarbeit wurde im Rahmen einer Literaturrecherche verfasst.

Ziel der Arbeit ist es, einen aktuellen Überblick über die Risikofaktoren und Häufigkeiten einer Bluthochdruckinduzierten Hyperkaliämie unter den gängigsten Antihypertensiva zu geben.

Dafür wurden Publikationen aus den Jahren 1980 bis 2018 herangezogen und gegenübergestellt. Als Quelle dienten die Datenbanken „Pubmed“, „Google Scholar“ und „Cochrane Library“, sowie Literatur, die in der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz beschafft wurde. Fachliteratur der Physiologie, Biochemie, Inneren Medizin und Pharmakologie wurde gesichtet und aktuelle Leitlinien herangezogen.

Für die Recherche wurden folgende Schlagwörter verwendet: drug-induced hyperkalemia; hyperkalemia; renin-angiotensin-aldosterone-system; hypertension; risk factors.

6 Diskussion

Die Arbeit zeigt, dass die Hyperkaliämie unter einigen Antihypertensiva im klinischen Alltag eine häufig auftretende Nebenwirkung darstellt. Schwere, lebensbedrohliche Entgleisungen sind zwar nach wie vor selten, doch darf die Hyperkaliämie nicht unterschätzt werden. Unter den Elektrolytstörungen gilt sie als häufigste Ursache für einen Herzkreislaufstillstand. Die Geschwindigkeit und Höhe des Kaliumanstiegs, beeinflusst vor allem die neuromuskuläre Symptomatik. Jedoch sollte immer im Hinterkopf behalten werden, dass sich eine Hyperkaliämie häufig auch symptomarm präsentieren kann. Wenn sie auch oft mit Arrhythmien einhergeht, so gibt es nicht „das eine klassische Leitsymptom“ der Hyperkaliämie. Ebenfalls können EKG-Veränderung fehlen. Im klinischen Alltag sollte bei einem erhöhten Serumkaliumspiegel zudem immer die Möglichkeit einer Pseudohyperkaliämie (bedingt durch eine falsche Lagerung der Blutprobe etc.) in Betracht gezogen und diese gegebenenfalls ausgeschlossen werden. [1] [2] [7]

Antihypertensiva werden neben der Behandlung der arteriellen Hypertonie unter anderem auch bei Herzinsuffizienz oder diabetischer Nephropathie eingesetzt. (siehe Kapitel 2.4). Ein Bluthochdruck ist heute als Volkskrankheit bekannt. Er gilt als einer der stärksten Risikofaktoren für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung. Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen in den westlichen Ländern wiederum die Liste der häufigsten Todesursachen an. In Europa geht man davon aus, dass etwa die Hälfte der Bevölkerung unter einer Hypertonie leidet. Insbesondere ältere Patientinnen und Patienten über 65 Jahren sind besonders häufig betroffen. In den nächsten Jahren ist weltweit mit einem Anstieg des Hypertonie-Vorkommens zu rechnen. [1] [24] [5]

Diese Zahlen zeigen die Notwendigkeit einer guten Einstellung des Bluthochdrucks. Neben Lebensstilveränderungen, kommen hier medikamentöse Maßnahmen zum Einsatz. Auch mit all ihren begleitenden Nebenwirkungen.

6.1 Häufigkeiten und Risikofaktoren der RAAS-Hemmer-induzierten Hyperkaliämie

6.1.1 Hyperkaliämie-Häufigkeit unter RAAS-Hemmern

Unter den fünf näher begutachteten Antihypertensiva, den ACE-Hemmern, den AT1-Rezeptorantagonisten, den Betablockern, den Thiazid-Diuretika sowie den Kalziumkanal-Antagonisten, zeigten sich die beiden RAAS-Hemmer (ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten) sowohl in älteren, als auch in neueren Arbeiten, am häufigsten mit einer Hyperkaliämie assoziiert. Dabei ergaben sich im Rahmen der Recherche große Spannweiten bezüglich des Hyperkaliämieauftretens unter den verschiedenen Antihypertensiva, welche in Tabelle 4. aufgelistet sind.

Unter ACE-Hemmer-Therapie variieren diese zwischen 1,3 und 39,1% , unter AT1-Rezeptorantagonisten zwischen 1,4 und 31%, was sich vor allem mit dem Auftreten zusätzlicher Risikofaktoren erklären lässt. Es zeigte sich in der Auswertung der wissenschaftlichen Arbeiten das einheitliche Bild, dass Hyperkaliämien sowohl unter ACE-Hemmern und als auch unter AT1-Rezeptorantagonisten weiterhin häufig auftreten. Seit den 90er Jahren scheinen sie etwas an Häufigkeit zugenommen zu haben. [32] [49] Die Ergebnisse der Studienauswertungen zeigen, dass eine Hyperkaliämie unter ACE-Hemmer- sowie unter AT1-Rezeptorantagonisten- Monotherapie üblicherweise bei <5% der behandelten Patientinnen und Patienten auftritt. [39] [46] [55] Kommen zusätzliche Risikofaktoren hinzu, steigt diese Zahl stark an.

Mehrere Autoren kommen zu dem einheitlichen Schluss, dass eine Hyperkaliämie unter Antihypertensiva ohne weitere begleitende Risikofaktoren selten auftritt. Dies gilt sowohl für die Wirkstoffe aus der Gruppe der ACE-Hemmer, als auch für die Angiotensinrezeptorblocker. [35] [32] [54] [12] [55]

Zu schweren Hyperkaliämien (>6,0mmol/l bzw. 6,5mmol/l, je Definitionsbereich) unter ACE-Hemmer- oder AT1-Rezeptorantagonisten-Einnahme, kommt es nach wie vor selten. Üblicherweise zeigen sich <1% betroffene Patientinnen und Patienten. [40] [55] Sobald weitere Risikofaktoren hinzukommen, steigt die Zahl deutlich an. [44] [55] [58]

In der Literatur ist die Hyperkaliämie nicht einheitlich definiert. Einerseits wird sie mit einem Serumkaliumwert von >5,0mmol/l angegeben [1], Leitlinien definieren sie als ein

Serumkalium von $>5,5\text{mmol/l}$. [2] Auch in den wissenschaftlichen Publikationen, kommt es zu abweichenden Definitionsbereichen. Ist eine Hyperkaliämie einerseits als ein Serumkaliumspiegel $>5,1\text{ mmol/l}$ definiert [40] so gilt andernorts erst ein Serumkalium $>5,5\text{mmol/l}$ als pathologisch erhöht. [39] [53] [35] [46] [58] Diese Unterschiede, können einem 1:1 Vergleich des Hyperkaliämiefälle erschwerend entgegen wirken.

6.1.2 Interaktionen, Erkrankungen und andere Hyperkaliämie-Risikofaktoren unter ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten

Risikofaktor Arzneimittelinteraktionen

Es konnte gezeigt werden, dass eine Reihe von Risikofaktoren eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer Hyperkaliämie unter ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten spielt. Hierbei sind Interaktionen von besonderer klinischer Bedeutsamkeit.

Ein bekanntes, erhöhtes Hyperkaliämie-Risiko zeigte die Kombination von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten (duale RAAS-Hemmung). [32] Die Hyperkaliämierate verdoppelte sich dabei in einer Studie nahezu. [46] Eine Kombination dieser Substanzgruppen wird nicht mehr empfohlen und wenn, dann nur unter strenger Indikationseinhaltung. [3] [47] [48]

Auch Aldosteron-Rezeptorantagonisten steigern in Verbindung mit ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten die Hyperkaliämie-Gefahr, dies gilt insbesondere für Spironolacton. [49] [50] Der Wirkstoff Eplerenon scheint hauptsächlich in Kombination mit einem AT1-Rezeptorantagonisten zu einem Kaliumanstieg führen zu können. [38] Für den ergänzenden Einsatz von Aldosteron-Rezeptorantagonisten bei resistenter Hypertonie, gibt es einen strengen Rahmen: Eine GFR von $\geq 45\text{ ml/min}$ und ein Serum-Kalium von $\leq 4,5\text{ mmol/l}$ sollten eingehalten werden. [3]

Die Auswertung zeigt, dass der ebenfalls zu den RAAS-Hemmern zählende, direkte Renininhibitor Aliskiren in Kombination mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten ebenfalls zu hohen Hyperkaliämieraten führt. [58]

Eine Studie zeigte mit 39,1% betroffenen Patientinnen und Patienten unter dieser Kombination eine der höchsten Hyperkaliämieraten in dieser Arbeit. Die Patientinnen und Patienten litten zusätzlich unter Diabetes, Nieren -und Herz-Kreislauf-erkrankungen, welche das Hyperkaliämie-Risiko zusätzlich erhöhten. [53]

Risikofaktoren Multimorbidität, BMI, Hypoaldosteronismus, Alter und Geschlecht

Die Ausarbeitung konnte zeigen, dass einige Erkrankungen mit einem bekannten, erhöhten Hyperkaliämie-Risiko in Verbindung stehen. Neben Nierenerkrankungen, scheinen auch Herzinsuffizienzen und Diabetes mellitus einen Serumkaliumanstieg insbesondere in Kombination mit RAAS-Hemmern, zu begünstigen. [40] [53] [58] [50] [55] [56]

Da die Nieren als Hauptausscheidungsorgan für Kalium fungieren und durch die dortige Renin-Produktion ein Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sind, ist es beim Ansehen der physiologischen Mechanismen nicht überraschend, dass Einschränkungen der Nierenfunktion durch Krankheiten oder Medikamente mit einem Kaliumanstieg assoziiert sein können (siehe Kapitel 2.).

Die Auswertungen einiger Studien und Reviews zeigten übereinstimmende Ergebnisse. So beschreiben eine Vielzahl von Autoren eine eingeschränkte Nierenfunktion bzw. eine Nierenerkrankung als maßgeblichen Risikofaktor für eine Hyperkaliämie. Sowohl alleine vorkommend, als auch in Kombination mit RAAS-Hemmern. [13] [35] [12] [43] [44] Weinberg et al. berichten in diesem Zusammenhang von einem seltenen Hyperkaliämie-Auftreten unter ACE-Hemmern, wenn die GFR einen Wert von 40 ml/Min/1.73m² überschreitet. [35] Bakris et al. zeigten bereits ab einer eingeschränkten GFR von <60ml/Min/1.73m² einen signifikanten Serumkaliumanstieg von 0,3mmol/l unter ACE-Hemmern. [43] Jedoch wies die Studie rund um Bakris et al. nur eine geringe PatientInnenanzahl auf (n=35) und ist so im Vergleich zu der Untersuchung von Weinberg et al. mit 1094 Patientinnen und Patienten möglicherweise zu klein, um aussagekräftig genug zu sein.

Auch eine Herzinsuffizienz kann durch die Verminderung der Nierendurchblutung eine Hyperkaliämie begünstigen. [32] [33]

Außerdem deutet die Auswertung darauf hin, dass sich ein niedriger BMI in Kombination mit RAAS-Hemmern und eingeschränkter Nierenfunktion nachteilig auf den Kaliumspiegel auswirkt und zu einer Erhöhung beitragen kann. [35] [13]

Zudem gibt es Hinweise, dass ein höheres Lebensalter in Verbindung mit RAAS-Hemmern zu einem erhöhten Hyperkaliämierisiko führt. [41] [40] Eine Rolle könnte hier möglicherweise auch wieder die Nierenfunktion spielen. Denn diese verschlechtert sich oft mit steigendem Lebensalter. [4] [33]

Mehrere Arbeiten beschreiben übereinstimmend den Zusammenhang mit einem Hypoaldosteronismus und einer Hyperkaliämie. [12] [30] [37]

Auffällig ist auch, dass in einigen Arbeiten unter den Hyperkaliämie-Patientinnen und Patienten deutlich mehr Männer anzutreffen sind. Das männliche Geschlecht wird ebenfalls oft als Risikofaktor einer Hyperkaliämie aufgeführt. [10] [40] [71] [42]

6.2 Hyperkaliämie-Häufigkeit und Risikofaktoren unter Betablockern, Thiazid-Diuretika und Kalziumkanalantagonisten

Hyperkaliämie-Häufigkeiten

Eine Hyperkaliämie unter Betablocker zeigt sich deutlich seltener, als unter ACE-Hemmern.[35] [44] [12] Insgesamt konnten wenige Zahlen zu den Inzidenz- und Prävalenz-Fällen der Betablocker-induzierten Hyperkaliämie gefunden werden. Die Studienlage zeigte sich dünner, als bei den RAAS-Inhibitoren.

Der Großteil der ausgewerteten wissenschaftlichen Arbeiten fand einen größeren kaliumsteigernden Effekt bei den nicht-selektiven Betablockern, als bei den selektiven, weshalb bei einer ohnehin erhöhten Hyperkaliämiegefahr, eher auf die selektiven zurückgegriffen werden sollte. [30] [61] Die hohe Zahl an Hyperkaliämiefälle von 4-17% in Perazellas Review, bezieht sich ebenfalls nur auf die nicht-selektiven Betablocker. [12]

Unter dem Aspekt, dass die Verschreibungen der β 1-selektiven-Blocker um den 20fachen Wert höher liegen, als die nicht-selektiven Betablocker und diese sogar mit einer rückläufigen Tendenz verordnet werden, ist anzunehmen, dass die ohnehin schon eher selten dokumentierte Betablocker-induzierte Hyperkaliämie an Wichtigkeit verlieren könnte.

Anzumerken ist jedoch, dass sämtliche ausgewerteten Studien oft nur sehr kleine Versuchsgruppen umfassten: Traub (n=18) [60], Hannedouche (n=100) [44] Castellino (n=7) [61]. Da aktuelle Studien zudem rar sind, ist die Evidenz fraglich. Der Großteil der Studien stammt aus den 80´er sowie 90´er Jahren. Die meisten Reviews beziehen sich auf solche älteren Daten. [12] [60] [44]

Aufgrund ihres Wirkmechanismus, besteht unter der Thiazid- und thiazidartigen Diuretika-Monotherapie keine Hyperkaliämiegefahr. Im Gegenteil: Die Hypokaliämie als unerwünschte Wirkung ist hier eine übliche und bekannte Elektrolytstörung. [22] [28]

Allerdings zeigte die Kombination von Hydrochlorothiazid mit kaliumsparenden Diuretika eine hohe Hyperkaliämiewahrscheinlichkeit. [41] [8] Kaliumsparende Diuretika sind bereits in Monotherapie mit einem hohen Hyperkaliämierisiko verbunden. [28]

Unter Kalziumkanalantagonisten treten Hyperkaliämien sehr selten auf. Jedoch kommen sie, wenn auch vereinzelt, vor. Hier werden sie meist in Assoziationen mit Nierenerkrankungen, Hypoaldosteronismus und Multipharmaka-Einnahme beschrieben. Verapamil und Diltiazem sind dabei die häufigsten mit einer Hyperkaliämie einhergehenden Wirkstoffe unter den Kalziumkanalantagonisten. [64] Weinberg et al. beobachteten in einer Studie eine viermal häufigere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hyperkaliämien unter ACE-Hemmern, als unter CCB's. [35]

Risikofaktoren Multimorbidität, BMI, Hypoaldosteronismus, Sport, Interaktionen

Auch unter selektiver Betablocker-Therapie, sind chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus mit einer erhöhten Hyperkaliämiehäufigkeit assoziiert. [30] [35] Ebenso scheint ein erniedrigter BMI bei chronisch nierenkranken Patientinnen und Patienten die Serumkaliumwerte zu erhöhen. [35]

Es gibt Hinweise darauf, dass eine starke körperliche Belastung bei zeitgleicher nicht-selektiver Betablocker-Einnahme, die Kaliumwerte stark ansteigen lassen kann. Stärker, als bei der Einnahme der selektiven Betablocker. [30] [61]

Auch besitzt ein Hypoaldosteronismus die Fähigkeit, die Kaliumwerte unter Betablocker-Einnahme zu erhöhen. [30] . Ebenso die kombinierte Gabe von Epinephrin oder einem Aldosteron-Rezeptorantagonisten und einem Betablocker. [62] [54] [30]

6.3 Zunahme an Verordnungen und Kalium-Überwachung

Zunahme an Verordnungen

Eine großangelegte Studie von 2013 zeigte eine Zunahme an arzneimittelinduzierten Hyperkaliämien. [11] Andere Autoren sprechen ebenfalls von einer gestiegenen Anzahl an Hyperkaliämie in Verbindung mit Medikamenten. [49] [32] Sie begründen dies mit einer vermehrten Verschreibung potentiell Hyperkaliämie-auslösender Medikamente, vor allem auf Grundlage von veröffentlichten Studien, welche einen positiven Nutzen dieser Arzneimittel belegen. [11] [49] [32]

Weitere Literatur bestätigt die Zunahme. Im Rahmen der Recherche wurde auch die Verschreibungsrate von Antihypertensiva eruiert. Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg an Verordnungen. In den letzten 18 Jahren stiegen die ACE-Hemmer-Verordnungen in Deutschland um mehr, als das 2,5 fache an und auch die Verordnungsmenge der β 1-selektiven Betablocker verdoppelte sich. Diese werden deutlich häufiger verschrieben, als die nicht-selektiven Betablocker. Einen enormen Zuwachs haben auch die AT1-Rezeptorantagonisten zu verzeichnen. Ihre Verordnung versechsfachte sich seit 2001 sogar. [52] [47] Verschreibungszahlen der Kalziumkanal-Antagonisten sowie Thiazid-Diuretika liegen nicht vor.

Aufgrund der stark gestiegenen Verschreibungen dieser potentiell Hyperkaliämie-auslösenden Pharmaka und der absehbaren, zunehmenden Multimorbidität, sind weiterhin steigende Verordnungszahlen möglich. Damit einhergehend wäre auch mit einer weiteren Zunahme der arzneimittelinduzierten Hyperkaliämie zu rechnen.

Eine Limitation stellt dar, dass im Rahmen dieser Recherchearbeit die Dosierungen der jeweiligen Wirkstoffe nicht berücksichtigt wurden. Wahrscheinlich ist, dass Dosierungen leitliniengetreu je nach entsprechender Indikation verwendet wurden.

Kalium-Überwachung

Leitlinien von 2018 raten zu regelmäßigen Elektrolytkontrollen (inklusive des Serumkaliums) bei Hypertonikern. [3] Es zeigte sich außerdem, dass wiederkehrende Kaliumkontrollen das Risiko für Hyperkaliämien unter RAAS-Hemmer-Einnahme bei ambulanten Diabetes-Patientinnen und Patienten stark senken können. [36] Daraus lässt sich ableiten, dass auch andere gefährdete PatientInnengruppen für eine Hyperkaliämie davon profitieren könnten.

Eine Analyse deutet auf eine unzureichende die Kalium-Überwachung insbesondere ambulanter Patientinnen und Patienten nach Verschreibung von Hyperkaliämie-Risikomedikamenten hin. [37] Aufgrund dieser Erkenntnisse und des häufigen Auftretens von Hyperkaliämien als unerwünschte Arzneimittelwirkung mit möglichen, lebensbedrohlichen Zustandsbildern, scheint eine regelmäßige Kontrolle der Kaliumwerte bei Einnahme Hyperkaliämie-auslösender Antihypertensiva sowohl im stationären, als auch im ambulanten Rahmen, unabdingbar. Auswertungen zeigen, dass dies vor allem für das erste Jahr nach Medikamentenverordnung und insbesondere bei RisikopatientInnen gilt. In dieser Zeitspanne kommt es auch überwiegend zu einem Kaliumanstieg. [35] [38]

[36] [44] [35]

6.4 Fazit

Unter den fünf unter die Lupe genommenen Antihypertensiva, bilden ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten die Medikamentengruppen mit der höchsten Hyperkaliämie-Potenz. Gefolgt von nicht-selektiven Betablockern, wobei diese deutlich seltener verschrieben werden, als β 1-selektive Blocker. Deren Hyperkaliämierisiko wiederum scheint geringer zu sein, als das der nicht-selektiven Blocker. Auch die Kalziumkanalantagonisten gehen mit einem geringen Risiko für pathologisch erhöhte Kaliumwerte einher. Unter Thiazid-Diuretika kommt es nicht zu Hyperkaliämien. Eine Ausnahme können jedoch Arzneimittelinteraktionen, beispielsweise mit kaliumsparenden Diuretika, darstellen.

Von besonderer Bedeutung bezüglich des Hyperkaliämierisikos, sind zahlreiche Begleiterkrankungen, wie beispielsweise eine Nierenerkrankung, eine Herzinsuffizienz und ein Diabetes mellitus, sowie Medikamenteninteraktionen. Ein kombiniertes Vorkommen bei zeitgleicher, antihypertensiver Therapie, kann insbesondere unter ACE-Hemmern sowie AT1-Rezeptorantagonisten, zu einer erhöhten Hyperkaliämierate führen. Bei den entsprechenden RisikopatientInnen ist deshalb besondere Vorsicht geboten. Hier sollte ein Augenmerk auf regelmäßige Kaliumkontrollen gelegt werden, um eine drohende Hyperkaliämie frühzeitig zu erkennen. Sinnvoll erscheinen diese vor allem im ersten Jahr nach Therapiebeginn, da es in dieser Zeitspanne am häufigsten zu den Anstiegen zu kommen scheint.

Auch sollte immer im Hinterkopf behalten werden, dass sich eine Hyperkaliämie vielfältig - von Lähmungserscheinungen bis zu Arrhythmien - und durchaus auch symptomarm präsentieren kann. Nach wie vor gilt sie als die Elektrolytstörung, die am häufigsten mit einem Herzkreislaufstillstand vergesellschaftet ist.

Die Auswertung der Literatur verzeichnet einen deutlichen Anstieg bei der Verordnung der ACE-Hemmer, der AT1-Rezeptorantagonisten und der β 1-selektiven Betablocker in den letzten Jahren. Es gibt Hinweise darauf, dass es damit einhergehend zu einer erhöhten Rate an arzneimittelinduzierten Hyperkaliämien kommt.

7 Literaturverzeichnis

1. Herold G, und Mitarbeiter. Innere Medizin 2014. Auflage 1. Köln: Gerd Herold Verlag; 2014.
2. ERC Leitlinien: Kreislaufstillstand in besonderen Situationen- Kapitel 4 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. Eur Resusc Counc (ERC), Ger Resusc Counc (GRC), Austrian Resusc Counc. 2015;18:833–903.
3. ESC/ESH Pocket Guidelines - Management der arteriellen Hypertonie. Börm Bruckmeier-Verlag GmbH; 2018.
4. Braun F, Brinkkötter P. Hohe Lebenserwartung - Niere altert mit. Der Allg. 2017;46–50.
5. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. J Heal Monit. 2017;2(1):57–63.
6. ICD-10 Informationen: <https://www.icd-code.de/icd/code/E87.-.html> [Zugriff am 10.07.2019].
7. Böhm M, Hallek M, Schmiegeler W. Innere Medizin. 6. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2009.
8. Salem B, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-Induced Hyperkalemia. Drug Saf. 2014;37(9):677–92.
9. Kumar R, Kanev L, Woods, S, et al. Managing hyperkalemia in high-risk patients in long-term care. Am J Manag Care. 2017;23:27–36.
10. Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? J Am Soc Nephrol. 2017;28(11):3155–3165.
11. Khanagavi J, Gupta T, Aronow, WS, Al. E. Hyperkalemia among hospitalized patients and association between duration of hyperkalemia and outcomes. Arch Med Sci. 2013;DOI: 10.51(10):2: 251–257.
12. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia : old culprits and new offenders. Am J Med. 2000;109:307–14.
13. Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcome. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(5):315–8.
14. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM GA. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. Arch Intern Med. 1998;158:917–24.

15. Gekle M, Gründer S, Marti H, Baumann R, Schwab A, Markwardt F, et al. Taschenlehrbuch Physiologie. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
16. Vaupel P, Schaible H-G, Mutschler E. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 7. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2015.
17. Horn F. Biochemie des Menschen. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
18. Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas Physiologie. 8. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2012.
19. Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
20. Klinke R, Pape H-C, Silbernagl S. Physiologie. 5. Auflage. KG GTV, editor. Stuttgart; 2005.
21. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. Repetitorium Physiologie. 2. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2008.
22. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie - Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 3. Auflage. Wien, New York: Springer Verlag; 2011.
23. Watschingern B, Arbeiter K, Auer J, et al. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). J für Hypertonie - Austrian J Hypertens. 2013;17(3):99–108.
24. Informationen zur Hypertonie von der DHL:
<https://www.hochdruckliga.de/bluthochdruck-in-zahlen-presse.html> [Zugriff am 15.08.109].
25. Auer J, Watschinger B. Therapieziele und Indikation zur medikamentösen Therapie bei arterieller Hypertonie: Update 2015 der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. J für Hypertonie - Austrian J Hypertens. 2015;19(1):9–13.
26. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie. 17. Auflag. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
27. Ruß A. Arzneimittelpocket 2017. 22. Auflag. Hausham: Börm Bruckmeier-Verlag GmbH; 2016.
28. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie&Toxikologie. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2012.
29. Kovesdy CP. Management of hyperkalemia: An update for the internist. Am J Med. 2015;128(12):1281–7.

30. Evans KJ, Greenberg A. Hyperkalemia: A Review. *J Intensive Care Med.* 2005;20(5):272–90.
31. Sood MM, Sood MR, Richardson R. Emergency Management and Commonly Encountered Outpatient Scenarios in Patients With Hyperkalemia. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(12):1553–61.
32. Palmer BF. Managing Hyperkalemia Caused by Inhibitors of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System. *N Engl J Med.* 2004;351(6):585–92.
33. Rammer M, Weber T, Laßnig E, Porodko M, Ammer M, Eber B. Arterielle Hypertonie und Elektrolytstörungen. *J für Hypertonie - Austrian J Hypertens.* 2009;13(1):12–6.
34. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1156–62.
35. Weinberg J, Appel LJ, Bakris G et al. Risk of Hyperkalemia in Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease Receiving Antihypertensive Therapy. *Arch Intern Med.* 2009;169:1587–1594.
36. Raebel M, Ross C, Xu S, et al. Diabetes and drug-associated hyperkalemia: Effect of serum potassium monitoring. *J Gen Intern Med.* 2010;25:326–333.
37. Raebel MA. Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *Cardiovasc Ther.* 2012;30:e156–66.
38. Krum H, Nolly H, Workman D, et al. Efficacy of Eplerenone Added to Renin-Angiotensin Blockade in Hypertensive Patients. *Hypertension.* 2002;40:117–23.
39. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1995;75(12):793–5.
40. Reardon L, Macpherson D. Hyperkalemia in Outpatients Using Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors How Much Should We Worry? *Arch Intern Med.* 1998;(158):26–32.
41. Perazella MA, Mahnensmith RL. Hyperkalemia in the elderly: Drugs exacerbate impaired potassium homeostasis. *J Gen Intern Med.* 1997;12(10):646–56.
42. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, Kiser M, Eisele G, Kotanko P, et al. Serum Potassium and Outcomes in CKD : Insights from the RRI-CKD Cohort Study Data Source : The Renal Research Institute CKD Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:762–769.
43. Bakris G, Siomos M, Richardson D, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. *Kidney Int.* 2000;58(5):2084–92.

44. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B. Randomised controlled trial of enalapril and β blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ*. 1994;309:833–7.
45. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
46. Yusuf S, Sleight P, Anderson C, et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547–1559.
47. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J. *Arzneimittelverordnungs-Report 2018*. 1. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2018.
48. Europäische Arzneimittelbehörde EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-against-combined-use-medicines-affecting-renin-angiotensin-ras-system> [Zugriff am 14.08.2019].
49. Juurlink DN, Mamdani M, Douglas, SL et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004;351:543–51.
50. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Vol. 5, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010. p. 531–48.
51. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709–17.
52. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneimittelverordnungs-Report 2011*. 1. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2011.
53. Parving H-H, Barry B, McMurray J, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204–13.
54. Sica DM. Antihypertensive Therapy and Its Effects on Potassium Homeostasis. *J Clin Hypertens* banner. 2006;8(1):67–73.
55. Park I, Sheen S, Lim H-S. Comparison of Hyperkalemic Risk in Hospitalized Patients Treated with Different Angiotensin Receptor Blockers A Retrospective Cohort Study Using a Korean Clinical Research Database. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12(4):255–62.
56. Shlipak MG. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003;138(11):917–24.
57. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM. Appel G, Radhakrishnan J, Avram M, et al. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care*. 2003;26:1402–140.

58. Parving H, Persson F, Lewis J, et al. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2433–46.
59. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. Blood pressure drug therapy and electrolyte disturbances. *Int J Clin Pr.* 2008;62(10):1572–1580.
60. Traub Y, Rabinov M, Rosenfeld J, Treuherz S. Elevation of serum potassium during beta blockade: Absence of relationship to the renin-aldosterone system. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;28(6):765–8.
61. Castellino P, Bia M, DeFronzo R. Adrenergic modulation of potassium metabolism in uremia. *Kidney Int.* 1990;37:793—798.
62. DeFronzo R, Bia M, Birkhead G. Epinephrine and potassium homeostasis. *Kidney Int.* 1981;20:83—91.
63. Weir M, Juurlink D, Gomes T, Al. E. Beta-Blockers, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, and the Risk of Hyperkalemia Requiring Hospitalization in the Elderly: A Nested Case-Control Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1544 –1551.
64. Imamura T, Matsuura Y, Nagoshi T, et al. Hyperkalemia Induced by the Calcium Channel Blocker, Benidipine. *Int Med.* 2003;42(6):503–6.
65. Rasmussen L, Husted S, Johnsen S. Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(8):1038–40.
66. Rubin A, Zablocki A. Hyperkalemia, Verapamil und Dantrolene. *Anesthesiologie.* 1987;66:246–9.
67. Lemmer B, Brune K. *Pharmakotherapie klinische Pharmakologie.* 14. Auflag. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010.
68. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int [Internet].* 2016;89(3):546–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.018>
69. Blumberg A, Weidmann P, Shaw S, Gnädinger M. Effect of Various Therapeutic Approaches on Plasma Potassium and Major Regulating Factors in Terminal Renal Failure. *Am J Emerg Med.* 1988;85:507–12.
70. Mahoney, BA Smith, WAD Lo D et al. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD003235.
71. Kosiborod M, Rasmussen H, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among out- patients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(21):2223–33.