AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. UTE HOFFMANN
INNERE MEDIZIN

HYPOKALIÄMIE BEIM HOCHBETAGTEN GERIATRISCHEN PATIENTEN UNTER DIURETIKAGABE – PRÄVALENZ UND OUTCOME

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Birgit Großmann

2021

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. UTE HOFFMANN
INNERE MEDIZIN

HYPOKALIÄMIE BEIM HOCHBETAGTEN GERIATRISCHEN PATIENTEN UNTER DIURETIKAGABE – PRÄVALENZ UND OUTCOME

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Birgit Großmann

2021

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
Erstberichterstatter:	Prof. Dr. Ute Hoffmann
Zweitberichterstatter:	Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann
Tag der mündlichen Prüfung:	31. Januar 2022

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG ... 6

1.1 Physiologie des Kaliumhaushaltes ... 6

1.2 Störungen des Kaliumhaushaltes – Ätiologie und Pathophysiologie ... 7

1.3 Störungen des Kaliumhaushaltes – Klinik ... 11

1.4 Demografie und Besonderheiten beim älteren Menschen ... 12

1.5 Epidemiologie und Stand der Forschung ... 14

1.6 Fragestellung und Arbeitshypothese ... 16

2 MATERIAL UND METHODEN ... 17

2.1 Patientenauswahl ... 17

2.2 Erfasste Daten ... 17

2.2.1 Begleiterkrankungen und Vormedikation ... 17

2.2.2 Aufnahmediagnosen ... 20

2.2.3 Klinische und demografische Parameter ... 21

2.3 Labormethoden ... 22

2.4 Statistische Methoden ... 27

3 ERGEBNISSE ... 28

3.1 Prävalenz von Hypokaliämie bei Patienten ≥ 85 Jahre / Studienkohorte 28

3.2 Klinische Daten der Studienkohorte ... 34

3.2.1 Weitere klinische Daten ... 34

3.2.2 Chronische Begleiterkrankungen ... 35

3.2.3 Nierenfunktion ... 37

3.2.4 Aufnahmesituation ... 38

3.2.4.1 Aufnahmediagnosen ... 38

3.2.4.2 Klinische Befunde ... 39
3.2.4.3 Vitalparameter ... 41
3.2.4.4 Laborwerte bei Aufnahme ... 41
3.2.4.5 Aufnahme nach Fachrichtungen ... 43
3.2.4.6 Sonstige Angaben bei Aufnahme ... 45

3.3 Hypokaliämie und Letalität ... 46

3.4 Hypokaliämie und Medikamente ... 46
3.4.1 Diuretika ... 46
3.4.1.1 Diuretika bei Aufnahme ... 46
3.4.1.2 Diuretika und Letalität ... 50
3.4.1.3 Diuretika und Aufnahmesituation ... 51
3.4.1.4 Diuretika und soziale Versorgung ... 53
3.4.1.5 Aufnahmesituation und soziale Versorgung ohne Diuretikum in der Vormedikation ... 54
3.4.1.6 Diuretika im zeitlichen Verlauf ... 55
3.4.2 Orale Kaliumsubstitution (Kaliumcitrat, Kaliumchlorid) ... 56
3.4.3 ACE-Hemmer und Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten ... 58
3.4.4 Andere Medikamente bei Aufnahme ... 59

3.5 Outcome ... 61
3.5.1 Veränderungen der klinischen Parameter im zeitlichen Verlauf von stationärer Aufnahme bis zur Entlassung ... 61
3.5.2 Veränderungen der Laborparameter im zeitlichen Verlauf von stationärer Aufnahme bis zur Entlassung ... 62

4 DISKUSSION ... 65

5 ZUSAMMENFASSUNG ... 74

6 ANHANG ... 75

6.1 Tabellen ... 75

6.2 Abbildungen ... 78

6.3 Abkürzungen ... 79

7 LITERATURVERZEICHNIS 81

8 DANKSAGUNG 87

9 LEBENSLAUF 88

10 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG 90

1 Einleitung

1.1 Physiologie des Kaliumhaushaltes

Kalium in seiner ionisierten Form ist das Hauptkation des Intrazellulärraums. Kalium liefert vor allem einen essenziellen Beitrag zum Membranpotential - und ist somit verantwortlich für die regelrechte Funktion aller Nerven- und Muskelzellen – auch der kardialen Muskulatur. Die Aufrechterhaltung des transmembranären Kaliumgradienten erfordert den Aufwand von Energie. Eine an allen Plasmamembranen der Zellen vorkommende, pH-abhängige Na^+/K^+- ATPase sorgt aktiv für den Transport von Natrium aus und von Kalium in die Zellen (1, 2).

98% des Gesamtkörperkaliums befinden sich intrazellulär; nur 2% finden sich außerhalb der Zellen und können somit im Blutplasma gemessen werden. Der Referenzbereich von Plasmakalium liegt bei Erwachsenen zwischen 3,5 bis 5,3 mmol/l, bei Kindern zwischen 3,2 bis 5,4 mmol/l. Eine Hypokaliämie ist definiert als Plasmakaliumkonzentration von < 3,5 mmol/l (< 3,2 mmol/l bei Kindern); eine Hyperkaliämie besteht bei Plasmakaliumkonzentrationen von > 5,3 mmol/l (> 5,4 mmol/l bei Kindern) (1).

Die Regulation des Kaliumhaushalts wird über drei Größen bestimmt: Zufuhr, Verteilung zwischen Intra- und Extrazellulärraum sowie Exkretion.

Kalium wird über eine Vielzahl von Nahrungsmitteln zugeführt, die Ausscheidung dagegen erfolgt zu 90% über die Nieren und zu 10% über den Darm (1), so dass letztere unter normalen Bedingungen zu vernachlässigen ist. Die Kaliumzufuhr hängt in erster Linie von der Menge und Zusammensetzung der Nahrung ab, die Regulation der Kaliumexkretion erfolgt Aldosteron-abhängig in Verbindungstubulus und Sammelrohr, wobei sowohl ein erhöhtes Kaliumangebot als auch eine erhöhte Natriumkonzentration im distalen Tubulus zu einer erhöhten Kaliurese führen. Dabei spielen sowohl eine erhöhte Konzentration von Aldosteron als wohl auch ein noch nicht identifizierter intestinaler Faktor eine Rolle. Letzterer scheint bei einer erhöhten intestinalen Kaliumaufnahme unmittelbar eine vermehrte Kaliurese zu induzieren (3).

Im Falle einer normalen exkretorischen Nierenfunktion kommt es auch bei anhaltend hoher Kaliumzufuhr so gut wie nie zu lebensbedrohlichen Hyperkaliämien, sondern zu einer relativ schnellen Anpassung der Kaliumexkretion an das erhöhte Angebot.

Diese scheint zunächst Aldosteron-vermittelt, im weiteren Verlauf Aldosteron-unabhängig zu funktionieren. Im Bereich des Verbindungstubulus und des Sammelrohres lassen sich dabei auf molekularer Ebene verschiedene Veränderungen nachweisen: Eine erhöhte Expression von sekretorischen Kaliumkanälen, eine erhöhte Expression von Natriumkanälen (ENaC) und eine gesteigerte Aktivität der basolateralen Na^+/K^+- ATPase. Dieser Prozess wird in der Literatur als Kaliumadaptation bezeichnet (4, 5).

1.2 Störungen des Kaliumhaushaltes – Ätiologie und Pathophysiologie

Hyperkaliämie

Wie oben erwähnt, ist das Auftreten einer Hyperkaliämie durch erhöhte Kaliumzufuhr in einem gesunden Organismus äußerst ungewöhnlich und allenfalls passager. Kommt es zu einer anhaltend hohen Kaliumkonzentration im Blut, liegt fast immer entweder eine verminderte Exkretion oder eine Verteilungsstörung zwischen Intra- und Extrazellulärraum vor. Eine Übersicht zu den häufigen Ursachen einer Hyperkaliämie bietet **Tabelle 1.**

Tabelle 1 Ursachen einer Hyperkaliämie (angepasst nach (6))

Externe Bilanzstörung	1. übermäßige Kalium-Zufuhr 2. *renale* Ursachen (verminderte renale Kaliumausscheidung): Akutes Nierenversagen Chronische Niereninsuffizienz Hyporeninämischer Hypoaldosteronismus bei Diabetes mellitus Morbus Addison (Mineralokortikoidmangel) 3. *iatrogen* (medikamentös bedingt): Hemmung des RAAS (ACE-Hemmer, Angiotensin-I-Rezeptor-Antagonisten, Spironolacton, NSAR) Hemmung der Kaliumsekretion im distalen Tubulus (Cyclosporin A, Amilorid, Triamteren, Cotrimoxazol, Pentamidin) Nicht selektive Betablocker Calcineurininhibitoren, Heparin, COX-2- Inhibitoren, Nitrofurantoin
Interne Bilanzstörung (Umverteilung von Kalium zwischen Intra- und Extrazellulärraum)	1. Azidose 2. Insulinmangel (Diabetisches Koma) 3. schwere Digitalisintoxikation (Blockierung der Na^+/K^+- ATPase) 4. Zellschaden Tumorlyse, Zytostatikatherapie bei Malignomen, Myolyse, Rhabdomyolyse, Verbrennungen, Hämolytische Krisen, Tourniquetsyndrom, Gamstorp-Syndrom

Hypokaliämie

Analog zu einer erhöhten Zufuhr scheint auch eine Kaliumrestriktion allein bei komplett funktionierenden Kompensationsmechanismen nicht zu einer relevanten Hypokaliämie zu führen, da die Nieren in der Lage sind, die Kaliumexkretion entsprechend zu minimieren (7).

Hypokaliämien entstehen wiederum durch Kaliumverschiebungen zwischen Intra- und Extrazellulärraum einerseits und durch vermehrten renalen oder intestinalen Kaliumverlust andererseits. Liegt eine derartige Störung vor, kann eine verminderte externe Zufuhr von Kalium das Ausmaß der Störung in der Tat verstärken. Einen Überblick über die wichtigsten Ursachen für eine Hypokaliämie bietet **Tabelle 2**.

Tabelle 2 Ursachen einer Hypokaliämie (angepasst nach (6))

Externe Bilanzstörung (Verlust von Kalium)	1. verminderte orale Zufuhr 2. intestinale Verluste: Diarrhoe/Erbrechen, Fisteln, villöse Adenome, Laxantienabusus 3. renale Verluste: - *primär* durch Nierenerkrankungen: chronische interstitielle Nephritiden, polyurisches Nierenversagen, renal tubuläre Azidose, Bartter-Syndrome - *sekundär* durch Schleifen- oder Thiaziddiuretika endokrinologische Ursachen (primärer oder sekundärer Hyperaldosteronismus, Pseudohyperaldosteronismus durch Lakritzenabusus, Hyperkortisolismus) Therapie mit Mineralo- oder Glucocorticoiden, Amphotericin B
Interne Bilanzstörung (Umverteilung von Kalium zwischen Intra- und Extrazellulärraum)	1. Alkalose 2. Insulinbehandlung 3. Hypomagnesiämie

Diuretika

Diuretika gehören zu den am meisten verordneten Medikamenten. Ihr Therapieeinsatz reicht von arterieller Hypertension über Herzinsuffizienz bis hin zum nephrotischen Syndrom (8). Durch ihre unterschiedlichen Wirkmechanismen können sowohl Hypo- als auch Hyperkaliämien ausgelöst oder verschärft werden.

Bis auf die Aldosteronantagonisten müssen alle Diuretika zunächst tubulär sezerniert werden, um ihre Wirkung, das heißt die Blockade der (Ko-) Transporter, von luminal entfalten zu können (9), (10).

Zytosolrezeptoren ermöglichen es Aldosteronantagonisten, mit dem Blut an ihre Angriffsorte zu gelangen.

Schleifendiuretika (u.a. Furosemid, Torasemid, Piretanid):

Schleifendiuretika führen zu einer reversiblen Hemmung des apikalen $Na^+/K^+/2Cl^-$ - Kotransportsystems am dicken aufsteigenden Ast der Henleschen Schleife. Dieses System transferiert Ionen vom Tubuluslumen in die Tubuluszelle. So werden hier circa 25 – 30 % des filtrierten Natriums und Chlorids wieder absorbiert. Zusätzlich existiert in diesem Nierenabschnitt ein ATP-abhängiger ROMK- (renal outer medullary potassium) – Kanal, durch den Kalium die Zelle verlässt. Der aufsteigende Ast der Henleschen Schleife ist durch Fehlen von Wasserkanälen (Aquaporinen) nahezu wasserimpermeabel, es resultiert eine Osmolalitätsabnahme der Tubulusflüssigkeit (2, 10). Zugleich sorgt eine Lumen-positive Spannung für eine Calcium- und Magnesium-Ionen-Resorption.

Durch die Blockade kommt es zur Ausscheidung von Kalium-, Natrium- und Chlorid-Ionen; auch Magnesium- und Calcium-Ionen werden vermehrt ausgeschieden (11). Es resultiert in diesem Bereich ein fast isotoner Urin. Das filtrierte Natrium verbleibt in der tubulären Flüssigkeit und wird im Sammelrohr teilweise Aldosteron-vermittelt, teilweise durch die entstandene Lumen-negative Spannung im Austausch mit Kalium (über ROMK – Kanäle) rückresorbiert (2, 10). Es resultiert ein Kalium-Verlust.

Schleifendiuretika werden auch als „high ceiling“- oder „high efficiency“ - Diuretika bezeichnet, weil durch Dosissteigerung die Diurese deutlich gesteigert werden kann. Sie haben eine kurze, schnelle und starke Wirkung.

Thiaziddiuretika (u.a. Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Xipamid):

Mit Ausnahme von Xipamid, welches von der peritubulären (= Blut-) Seite seine Wirkung entfaltet, wirken Thiaziddiuretika vor allem in der pars convoluta des distalen Tubulus von luminal durch reversible Hemmung eines sich dort befindlichen Na^+/Cl^- - Kotransportsystems (das dazu dient, Natrium und Chlorid in die Tubuluszelle aufzunehmen). Das Na^+/Cl^- - Kotransportsystem wird angetrieben durch einen intrazellulären elektrochemischen Natriumgradienten, der durch eine sich in der basolateralen (blutseitigen) Membran befindlichen Na^+/K^+ - ATPase aufrechterhalten wird: Die Na^+/K^+ - ATPase bewirkt eine stetig niedrige Natriumkonzentration in der Tubuluszelle durch Sekretion von jeweils drei Natrium-Ionen ins Blut im Austausch

mit jeweils zwei Kalium-Ionen (10). Durch Blockade dieses Na^+/Cl^- - Kotransportsystems verbleiben mehr Natrium- und Chlorid-Ionen im Tubuluslumen. Durch das erhöhte Natriumangebot im distalen Tubulus und Sammelrohr werden über ein Aldosteron-vermitteltes Na^+/K^+ - Antiport-System vermehrt Kalium, auch Magnesium und Chlorid ausgeschieden. Zusätzlich bewirken Thiaziddiuretika in der pars convoluta des distalen Tubulus eine vermehrte Kalium- und H^+-Sekretion im Austausch mit Natrium-Ionen (10). Anders als Schleifendiuretika führen Thiazide jedoch in diesem Nierenabschnitt zu einer aktiven Calcium-Reabsorption (12).
Durch ihre langsame und protrahierte Wirkung sind Thiaziddiuretika zur Dauertherapie geeignet (13).

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren):
Durch Blockade der Aldosteron-sensitiven apikalen Natriumkanäle im spätdistalen Tubulus und den Sammelrohren hemmen sie direkt die Natriumrückresorption. Die daraus resultierende Abnahme der Lumen-negativen transepithelialen Spannung führt zu einer verminderten Sekretion von Kalium-Ionen über dort befindliche ROMK- (renal outer medullary potassium) – Kanäle; auch H^+-Ionen werden weniger über eine Protonenpumpe sezerniert (10) Dies kann zu Hyperkaliämie und metabolischer Azidose führen (10, 12), weswegen kaliumsparende Diuretika ab einer GFR < 30ml/min kontraindiziert sind.

Aldosteronantagonisten (Spironolacton, Eplerenon):
Spironolacton und Eplerenon sind zwei synthetische Steroide. Wie bereits oben erwähnt, entfalten Sie ihre Wirkung von der peritubulären (= Blut-) Seite durch kompetitive Bindung an im Zytosol befindliche Aldosteronrezeptoren im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr. Dies führt indirekt (durch das fehlende Aldosteron) zur Hemmung der dort befindlichen Aldosteron-sensitiven apikalen Natriumkanäle mit konsekutiver Abnahme der Natriumreabsorption; die ROMK-Kanäle sezernieren weniger Kalium (10), was zu Hyperkaliämie führen kann. Gehäuft ließ sich eine Hyperkaliämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Spironolacton beschreiben (14, 15).
Tabelle 3 fasst die Unterschiede der Diuretikaklassen hinsichtlich ihrer Wirkungen auf den Elektrolythaushalt zusammen.

Tabelle 3 Elektrolytausscheidung im Harn im Vergleich zum Normalzustand ohne Diuretikum (angepasst nach (6))

	Na^+	K^+	Cl^-	$HCO3^-$	Wirkungseintritt	Wirk-dauer
Schleifendiuretika	⇑⇑	⇑	⇑⇑	⇑	p.o. ca. 30 min i.v. 2 – 5 min	3 – 6 h 3 – 6 h
Thiaziddiuretika	⇑⇑	⇑	⇑⇑	⇑	p.o. 1 – 2 h	12–24 h
Kaliumsparende Diuretika	⇑⇑	⇓	⇑⇑	⇑	p.o. 1 – 2 h	12–24 h
Aldosteronantagonisten	⇑⇑	⇓	⇑⇑	⇑	p.o. 24 – 48 h i.v. bis ca. 12 h	Bis 4 d

In Kenntnis dieser Fakten wird deutlich, welchen Stellenwert der Einsatz von Diuretika im Hinblick auf Störungen des Kaliumhaushaltes einnimmt. Dies belegen auch zahlreiche Studien (16); (17).

1.3 Störungen des Kaliumhaushaltes – Klinik

Sowohl Hypokaliämie als auch Hyperkaliämie wirken sich sehr negativ auf den Organismus aus. Dies konnte bereits in vielen Arbeiten belegt werden (17); (18); (19); (20); (21). Sie betreffen die neuromuskuläre Erregbarkeit, das Herz-Kreislauf-System, den Gastrointestinaltrakt sowie die Nieren.
Eine detaillierte Übersicht über die biologischen Auswirkungen einer Störung im Kaliumhaushalt ist in **Tabelle 4** dargestellt.

Tabelle 4 Klinische Manifestationen bei Störungen des Kaliumhaushaltes (zusammengefasst aus (17), (18), (19), (20), (21))

Klinik	Hypokaliämie	Hyperkaliämie
Neuromuskulär	Adynamie Paresen Verminderte Reflexe	Parästhesien Generalisierte Muskelschwäche Paresen Muskelzuckungen
Gastrointestinal	Obstipation Paralytischer Ileus	Nausea Erbrechen Lokale Mukosanekrose bis Perforation
Kardial	Extrasystolen Herzrhythmusstörungen wie atriale und ventrikuläre Tachykardien/Arrhythmien	Negativ inotrop und dromotrop Herzrhythmusstörungen Kammerflattern, -flimmern, Asystolie

EKG-Veränderungen	T-Abflachung, ST-Senkung, U-Welle	Überhöhtes T, schenkelblockartige QRS-Verbreiterung, QT-Verkürzung
Renal Urogenital	Nephropathie (vakuoläre Tubulopathie) mit Polyurie, Polydipsie Interstitielle Nephritis Blasenlähmung	

Dabei bleibt zu erwähnen, dass chronische Kaliumstörungen zum Teil auch inapparent verlaufen können, zumal eine Kaliumveränderung im Extrazellulärraum im Verlauf eine gleichsinnige Kaliumveränderung im Intrazellulärraum zur Folge hat. Vor allem akute Hypo- oder Hyperkaliämien haben aufgrund der Eigenschaft des Kaliumkations, den wesentlichen Beitrag zur Aufrechterhaltung des Ruhepotentials und der Repolarisation der Zellen (siehe 1.1) zu leisten, unmittelbare Auswirkungen auf die Erregbarkeit sämtlicher Nerven- und Muskelzellen.
Es konnte zudem in vielen Studien gezeigt werden, dass der gleichzeitige Einsatz von kaliumsparenden Medikamenten/Aldosteronantagonisten und ACE-Hemmern/Angiotensinrezeptorblockern zu einem vermehrten Auftreten von Hyperkaliämien mit daraus resultierend gehäuften Nebenwirkungen führte ((22); (23); (24)).

1.4 Demografie und Besonderheiten beim älteren Menschen

Der Anteil der Menschen, die 65 Jahre oder älter sind, hat in Europa in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen, zwischen 1960 und 2015 stieg er von 8,8 auf 17,6 Prozent. Diese demografische Entwicklung wird sich auch weiter fortsetzen. Nach Vorausberechnungen des UN Department of Economic and Social Affairs (UN/DESA) wird im Jahre 2050 mehr als jeder vierte Europäer 65 Jahre oder älter sein (27,8 %) (25). Auf Deutschland bezogen wird nach Angaben des Statistischen Bundesamtes Wiesbaden der Anteil an Menschen über 65 Jahre von aktuell rund 21 Prozent auf rund 27 Prozent steigen. Die Lebenserwartung in Europa wird bis 2050 prognostisch um weitere 4 - 6 Jahre auf circa 89 Jahre beim weiblichen (in Deutschland circa 87 Jahre) und circa 83 Jahre beim männlichen Geschlecht (in Deutschland circa 83 Jahre) zunehmen (26, 27). Das Durchschnittsalter in Europa

wird bis 2050 von knapp 39 auf 47 Jahre steigen, für Deutschland wird ein Anstieg um etwa drei Jahre auf 48 Jahre prognostiziert.

Als Untergruppe der älteren Bevölkerungsgruppe wird auch die Zahl der Hochbetagten, also Menschen ab 85 Jahren, kontinuierlich zunehmen und – entsprechend statistischen Vorhersagen – 2050 einen Bevölkerungsanteil von 9% ausmachen.

Besonderheiten beim Älteren

Altern bringt eine Reihe physiologischer Veränderungen mit sich. So nimmt beispielsweise im Alter die Plasma-Renin-Aktivität ab, auch die Aldosteronkonzentration im Plasma sinkt (28); (29). Dies erhöht beispielsweise das Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie bei älteren Patienten, vor allem wenn zusätzlich eine verminderte GFR vorliegt.

Mit zunehmendem Alter steigt auch die Zahl an chronischen Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Nieren- und Herzerkrankungen. Multimorbidität führt regelhaft zu Polypharmazie, ein Phänomen, das mit dem Alter zunimmt (30). Diese Polypharmazie erhöht die Anzahl an unerwünschten Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen zum Teil beträchtlich (31); (32).
Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Medikamenten, ihre therapeutischen und toxischen Effekte sind nicht selten ebenfalls altersabhängig (31). Die richtige therapeutische Dosis hängt bei älteren Patienten nicht nur von der biologischen Aktivität, sondern auch von der gastrointestinalen Absorptionsfähigkeit, der Resistenz, Kumulations- und Extraktionsfähigkeit des Organismus ab (31).

Bei chronischer Niereninsuffizienz nimmt die Fähigkeit der Nieren, Kalium auszuscheiden, proportional zu dem Verlust der GFR ab (33). Es kommt also zwangsläufig zu einer Abnahme der Kompensationsfähigkeit im Falle hoher zugeführter oder anfallender Kaliummengen. Werden nun zusätzlich Medikamente eingesetzt, die in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eingreifen, steigt die Wahrscheinlichkeit für derartige Störungen weiter. Thiazid- und Schleifendiuretika, die die Kaliumausscheidung steigern, haben den gegenteiligen Effekt und werden bei älteren Patienten häufig und bisweilen inadäquat eingesetzt (20). Diuretika gehören

zu den 5 häufigsten Medikamentengruppen, die aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen zur Krankenhauseinweisung führen (20). Werden sogar mehrere Diuretikaklassen kombiniert, scheinen klinisch relevante Nebenwirkungen bei älteren Individuen noch ausgeprägter zu sein (34).

1.5 Epidemiologie und Stand der Forschung

Die Prävalenz von Störungen des Kaliumhaushaltes in der Gesamtbevölkerung scheint auf den ersten Blick gering (35); (36). Bei der Hyperkaliämie differieren die Angaben von 0,7% bis 3%, bei der Hypokaliämie finden sich nur wenige konkrete Angaben. Elliott und Braun (37) beziffern das Vorhandensein einer Hypokaliämie bei gesunden Individuen mit weniger als 1%. Entsprechend den Daten von Liamis et al. (18) scheint eine Hypokaliämie in der Allgemeinbevölkerung häufiger vorhanden zu sein als eine Hyperkaliämie. Hier fand sich in einem Kollektiv von ≥ 55-jährigen Einwohnern von Ommoord, einem Vorort von Rotterdam, Niederlande, in 2,4% eine Hypokaliämie und in 0,3% eine Hyperkaliämie. Die Prävalenz für Störungen im Kaliumhaushalt ist bei Frauen höher und nimmt mit dem Alter (≥ 65 Jahre) zu – hier ebenfalls mit einem leichten Übergewicht für das weibliche Geschlecht. In der Studie von Liamis und Kollegen (18) war eine Hypokaliämie bei Frauen zwei Mal häufiger zu finden als bei Männern (3,5% vs. 1,5%). Flynn und Kollegen (38) vermuten als Ursache einen höheren Körperfettgehalt bei Frauen über 60 Jahren mit daraus resultierender verminderter Kaliumkörperreserve. Eine Hyperkaliämie fand sich häufiger bei den Älteren (0,2% vs. 0,7%).

Während valide Daten für die Normalbevölkerung eher spärlich sind, existieren durchaus Studien zu Elektrolytstörungen bei hospitalisierten Patienten.

Kleinfeld und Kollegen (39) untersuchten 872 Erwachsene, die in das Krankenhaus aufgenommen werden mussten. In diesem Kollektiv fand sich bei 12,61% eine Hypokaliämie, bei Frauen lag eine Hypokaliämie doppelt so häufig vor wie bei Männern (16,09% vs. 7,58%). Die Hypokaliämie nahm mit dem Alter deutlich zu (alle Patienten ≥ 65 Jahre: 16,12% vs. < 65 Jahre: 7,08%) und besonders Frauen ≥ 65 Jahre hatten im Vergleich zu jüngeren Frauen signifikant häufiger Hypokaliämien (19,71% vs. 8,77%).

In einer groß angelegten schottischen Studie von Paice und Kollegen (40), welche hospitalisierte Erwachsene über einen Dreijahreszeitraum auf Elektrolytstörungen hin untersuchte, fand sich bei 21% des Kollektivs eine Hypokaliämie, bei ungefähr 5% sogar eine schwere Hypokaliämie, das heißt ein Plasmakaliumwert < 3 mmol/l.
Bei Crop und Kollegen (21) fand sich in einem Kollektiv von Krankenhauspatienten im Erwachsenenalter eine Hypokaliämie - Prävalenz von 12%.
Die Prävalenz von Störungen des Kaliumhaushaltes in Kollektiven von Krankenhauspatienten ist somit deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Störungen des Kaliumhaushaltes gehen mit einer erhöhten Mortalität einher; dies konnte sowohl bei Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen (41); (42), unter Diuretikadauermedikation (18); (20), wie auch bei Krankenhauspatienten (8) beschrieben werden.
In der Studie von Goyal und Kollegen (42), die hospitalisierte Patienten mit Myokardinfarkt untersuchten, war die Mortalität bei Vorliegen einer leichten Hypokaliämie mit 11,4% beschrieben.
Arampatzis und Kollegen fanden bei hospitalisierten Patienten mit Diuretika und Hypokaliämie eine Mortalitätsrate von 4,5%, bei Vorliegen einer Hyperkaliämie von sogar 10,4% (8).
Hinweise dafür, dass dies auch für die Allgemeinbevölkerung zutrifft, konnten in Studien gefunden werden: eine Hypo- oder Hyperkaliämie in der Allgemeinbevölkerung war in allen Arbeiten korreliert mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko oder einem schlechteren Outcome (43); (44).
Alderman und Kollegen (41) beschreiben in einem Kollektiv von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ein 18% höheres Risiko für ein kardiovaskuläres und ein 23% höheres Risiko für ein nicht kardiovaskuläres Todesereignis bei Vorliegen einer Hypokaliämie. Auch die Hyperkaliämie war assoziiert mit einem erhöhten Risiko an kombinierten kardiovaskulären Erkrankungen.
Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) und Hypokaliämie zeigten in Studien eine Progression der CKD, zudem fand sich ein erhöhtes Risiko für terminale Nierenerkrankungen, kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität (45).

1.6 Fragestellung und Arbeitshypothese

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit die Einnahme verschiedener Diuretika bei hochbetagten Patienten mit Hypokaliämie assoziiert war und welche weiteren klinischen Endpunkte hiermit verbunden waren.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Sämtliche Daten wurden durch retrospektive Durchsicht digitaler Patientenakten erhoben. Nach Angaben der Ethikkommission der Universität Regensburg (Anfrage Nr. 14-160-0214) bestand keine Notwendigkeit eines Ethikvotums.

Die Datenerfassung erfolgte durch manuelle Eingabe der relevanten Daten aus den elektronischen Patientenakten in eine Datenbank (Microsoft Access 2010, Microsoft Corporation, Redmond, USA). Die Datenanalyse erfolgte unter vollständiger Aussparung von Patientennamen, Geburtsdaten und Fallnummern. Analysiert wurden alle Fälle, die im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2013 im Notfallzentrum des Krankenhauses Barmherzige Brüder Regensburg aufgenommen und im weiteren Verlauf in verschiedenen Fachabteilungen des Krankenhauses Barmherzige Brüder Regensburg stationär behandelt wurden. Das Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg verfügt am Standort Prüfeninger Straße über 25 Kliniken und Institute und hat ca. 900 Akutbetten.
Aus der Gesamtzahl von 57 247 Patientenfällen in jenem Zeitraum wurden zufällig 255 Patientenfälle ausgewählt, deren Alter zum Aufnahmezeitpunkt 85 Jahre oder älter betrug und bei denen eine Hypokaliämie vorlag (Plasmakalium < 3,5 mmol/l). Die ausgewählten Fälle wurden anhand ihrer elektronisch verfügbaren Daten einer weiteren Analyse zugeführt.
Die folgenden Tabellen beschreiben die erhobenen Parameter.

2.2 Erfasste Daten

2.2.1 Begleiterkrankungen und Vormedikation

Potenziell relevante Begleiterkrankungen wurden anhand der verfügbaren Patientenunterlagen, vor allem sämtlicher verfügbarer Arztbriefe, erfasst und auf ihre

Aktualität überprüft. Das Vorhandensein einer Diagnose wurde als dichotome Variable erfasst (vorhanden ja/nein).

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die erhobenen Begleiterkrankungen:

Tabelle 5 Begleiterkrankungen

Chronische Nierenkrankheit nach Stadium KDIGO (46)* - bisher normale Nierenfunktion (eGFR ≥ 60ml/min) - vorbestehende Niereninsuffizienz Stadium 3 (eGFR 30-59 ml/min) - vorbestehende Niereninsuffizienz Stadium 4 (eGFR 15-29 ml/min) - vorbestehende Niereninsuffizienz Stadium 5 (eGFR < 15 ml/min) - Niereninsuffizienz Stadium 5 D (Hämodialyse, Peritonealdialyse)
Vorhandensein Diabetes mellitus Typ I
Vorhandensein Diabetes mellitus Typ II, nicht insulinpflichtig
Vorhandensein Diabetes mellitus Typ II, insulinpflichtig
Arterielle Hypertonie
Herzinsuffizienz
Koronare Herzkrankheit *(KHK)*
Vorhofflimmern
Periphere arterielle Verschlusskrankheit *(pAVK)*
Demenz
Depression
Apoplex
Osteoporose
Aktive Tumorerkrankung

** Die Klassifikation in das CKD-Stadium erfolgte anhand des letzten Kreatininwertes vor der aktuellen Behandlung*

Die bei Aufnahme aktuelle Medikation wurde routinemäßig im Arztbrief der Notaufnahme dokumentiert. Erfasst wurde außerdem die Medikation zum Entlassungszeitpunkt. Änderungen der Medikation während der Behandlung konnten so erfasst werden. In die Analyse gingen diejenigen Therapien ein, die mutmaßlich einen direkten oder indirekten Einfluss auf den Kaliumhaushalt haben können.

Tabelle 6 beschreibt die untersuchten Medikamentenklassen:

Tabelle 6 Medikamente bei Aufnahme (Vormedikation)

Diuretika	Schleifendiuretika	Furosemid Torasemid
	Thiazide	Xipamid Hydrochlorothiazid (HCT)
	Aldosteron-Antagonisten	Spironolacton Eplerenon
Anti-hypertensiva	ACE-Inhibitoren	Ramipril Enalapril Lisinopril andere ACE-Inhibitoren
	AT1-Rezeptor-Antagonisten	Candesartan Olmesartan Irbesartan Losartan Telmisartan Valsartan andere AT1-Rezeptor-Antagonisten
	Renin-Inhibitor	Aliskiren
	Calcium-Kanal-Blocker	Amlodipin Lercandipin
	Betablocker	Carvedilol Bisoprolol
Antidiabetika	Orale Antidiabetika	Sulfonylharnstoffe Metformin Repaglinid, Nateglinid Sitagliptin, Valdagliptin, Saxagliptin
	Intensivierte oder konventionelle Insulintherapie	Schnell wirksames Insulin Langsam wirksames Insulin
Antidepressiva		Citalopram Escitalopram Duloxetin Paroxetin Fluoxetin Sertralin Selegilin Venlafaxin
Antiepileptika		Carbamazepin Oxcarbazepin
Sonstige	Aggregationshemmer	ASS Clopidogrel Ticagrelor Prasugrel
	Antikoagulanzien	Marcumar Dabigatran

		Rivaroxaban Apixaban Heparin (unfraktioniert/niedermolekular)
	Immunsuppressiva	Cyclophosphamid Vincristin
	Analgetika	Ibuprofen Diclofenac Tilidin/Naloxon Metamizol
	Statine	
	Schilddrüsenmedikation	Levothyroxin
	Orale Kaliumsupplementation	Kaliumcitrat Kaliumchlorid
	Pulverisierter Kaliumbinder CPS	
	Orale oder inhalative Steroide unter/über Cushingschwelle	
	Inhalative Beta-2-Mimetika	
	Vitamin-D-Präparate	
	Calcium-Präparate	
	Phosphatbinder	

2.2.2 Aufnahmediagnosen

Die Aufnahmediagnosen wurden aus den verfügbaren Patientenakten erfasst und sind in **Tabelle 7** aufgelistet:

Tabelle 7 Aufnahmediagnosen

Hypertensive Entgleisung / Krise
Synkope
Pneumonie
Neu aufgetretenes Vorhofflimmern
Tachyarrhythmie
Harnwegsinfekt
Sturz ohne Fraktur
Sturz mit Fraktur
Vomitus / Diarrhoe
Hydropische Dekompensation
Exsikkose
Dyspnoe
Vigilanzminderung

2.2.3 Klinische und demografische Parameter

Zur Beurteilung klinischer Endpunkte wurden verschiedene Parameter des klinischen Verlaufs erhoben. Die Daten wurden aus den elektronisch verfügbaren Patientenakten entnommen. Eine Übersicht über die erhobenen klinischen Daten zeigt **Tabelle 8**:

Tabelle 8 klinische Daten

Patientendaten	Alter in Jahren
	Geschlecht (m/w)
Soziale Versorgung	Häusliche Versorgung bei Aufnahme und bei Entlassung - Zuhause ohne Hilfe - Zuhause mit Hilfe von Angehörigen - Zuhause mit Hilfe von Pflegedienst - Kurzzeitpflege - Seniorenheim - Rehabilitationseinrichtung
	Gesetzliche Betreuung bei Aufnahme
	Gesetzliche Betreuung bei Entlassung
Vitalparameter	Körpergewicht in kg bei Aufnahme
	Körpergewicht in kg bei Entlassung
	Blutdruck systolisch/diastolisch in mmHg bei Aufnahme
	Blutdruck systolisch/diastolisch in mmHg bei Entlassung
	Körpergröße in cm
	Ernährungszustand (Kachexie, normal, Adipositas nach BMI)
Klinischer (Hydratations-) Zustand	Trockene Haut- und Schleimhautverhältnisse
	stehende Hautfalten
	Unterschenkelödeme
	Anasarka
	hydropische Dekompensation
	Vigilanzminderung
	Dyspnoe

Sonografische Befunde	Vena cava inferior – Beschaffenheit - hypovoläm - euvoläm - hypervoläm
	Aszites
	Pleuraerguss
	Harnstau
	Echokardiografisch bestimmte kardiale linksventrikuläre Pumpfunktion (in % Ejektionsfraktion (EF)) - Normal: EF > 60% - Leichtgradig einschränkt: EF 46 – 60% - Mittelgradig eingeschränkt: EF 31 – 45% - Hochgradig eingeschränkt: EF < 30%
	Perikarderguss
Elektro-kardiografie (EKG)	Herzfrequenzen > 90/min
	Vorhofflimmern
Sonstige	Vorhandensein isolationspflichtiger Keim bei Aufnahme
	Vorhandensein isolationspflichtiger Keim bei Entlassung
	Aufnehmende Fachabteilung*
	Entlassende Fachabteilung*
	Aufnahme auf Intensivstation
	Exitus letalis
	Versorgung mit/ohne Dauerkatheter bei Aufnahme
	Versorgung mit/ohne Dauerkatheter bei Entlassung

** Aufgrund des breiten Versorgungsspektrums des Krankenhauses wurden alle konservativen Fachabteilungen einerseits, alle chirurgischen Organisationseinheiten andererseits zusammengefasst und einander gegenübergestellt.*

2.3 Labormethoden

Bis auf die Blutgasanalysen wurden sämtliche Laborwerte vom Zentrallabor des Krankenhauses Barmherzige Brüder Regensburg bestimmt. Die jeweils hierzu verwendeten Untersuchungsmaterialien und -methoden sind in **Tabelle 9** (Bestimmungen im Blut), **Tabelle 10** (Bestimmungen im Urin als Streifentest), **Tabelle 11** (Bestimmungen im Spontanurin) und **Tabelle 12** (Urinkultur) aufgeführt.

Die Nennung erfolgt in alphabetischer Reihenfolge. Die Angabe der Werte erfolgte gemäß den aufgeführten Einheiten.

Tabelle 9 Untersuchungsmethoden: Laborbestimmungen im Blut

	Unter-suchungs-material	Methode	Einheit	Altersabhängiger Referenzbereich
Calcium (gesamt)	Li-Heparin-Plasma	Photometrie (5-Nitro-5methyl-BAPTA, Cobas 6000, Firma Roche)	mmol/l	2,1-2,6 mmol/l
C-reaktives Protein (CRP)	Li-Heparin-Plasma	Partikelverstärkter immunologischer Trübungstest (Cobas 6000, Firma Roche)	mg/l	1-5 mg/l
Cholesterin	Li-Heparin-Plasma	Photometrie (enzymatischer Farbtest, Cobas 6000, Firma Roche)	mg/dl	50-200 mg/dl
Freies T3 und T4	Li-Heparin-Plasma	ElektroChemiLumineszenz-ImmunoAssay (ECLIA, Cobas 6000, Firma Roche)	pmol/l	T3: 3,1-6,8 pmol/l T4: 12-22 pmol/l
Glucose	NaF-EDTA-Blut	UV-Test; enzymatische Referenzmethode mit Hexokinase (Cobas 6000, Firma Roche)	mg/dl	55-115 mg/dl
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	Li-Heparin-Plasma	Mittels MDRD4-Formel berechneter Wert: GFR (ml/ min/ 1,73m$^{2)}$ =186 x (Serumkreatinin) $^{-1,154}$ x (Alter) $^{-0,023}$ x 0,742 (für Frauen) oder x 1,212 (für Afroamerikaner)	ml/min	Scr = Serum-Creatinin in mg/dl
Hämatokrit	EDTA-Plasma	Impedanzmessung mittels hydrodynamischer Fokussierung (XE-5000, Firma Sysmex)	%	Frau: 36-47% Mann: 40-53%
Hämoglobin	EDTA-Plasma	SLS-HGB-Methode (XE-5000, Firma Sysmex)	g/dl	Frau: 12,0-16,0 g/dl Mann: 14,0-18,0 g/dl
Hämoglobin A1c (HbA1c)	EDTA-Plasma	Immunturbidimetrie (Integra 800, Firma Roche)	*NGSP:* % *IFCC:* mmol/mol	*NGSP:* 4,8-6% *IFCC:* 29-42mmol/mol
Harnstoff	Li-Heparin-Plasma	Kinetischer Test mit Urease und Glutamatdehydrogenase (Cobas 6000, Firma Roche)	mg/dl	10-50 mg/dl
HDL-Cholesterin	Li-Heparin-Plasma	Homogener enzymatischer Farbtest (Cobas 6000, Firma Roche)	mg/dl	Frau: >45 mg/dl Mann: >35 mg/dl
Kalium	Li-Heparin-Plasma	Ionenselektive Elektroden (indirekte ISE, Cobas 6000, Firma Roche)	mmol/l	3,5-4,8 mmol/l
Kreatinin	Li-Heparin-Plasma	Gepufferte kinetische Jaffé-Reaktion ohne Deproteinisierung mit Kompensation (Cobas 6000, Firma Roche)	mg/dl	Frau: 0,5-1,2 mg/dl Mann: 0,5-1,4 mg/dl

		Kompensation: wegen der Reaktion sog. Pseudokreatinine wird vom gemessenen Wert 0,3 mg/dl abgezogen		
LDL-Cholesterin	Li-Heparin-Plasma	Homogener enzymatischer Farbtest (Cobas 6000, Firma Roche)	mg/dl	50-150 mg/dl
Leukozyten	EDTA-Plasma	Flowzytometrie im WBC/Baso-Kanal (XE 5000, Firma Sysmex)	/nl	4,0-10,0/nl
Natrium	Li-Heparin-Plasma	Ionenselektive Elektroden (indirekte ISE, Cobas 6000, Firma Roche)	mmol/l	135-145 mmol/l
Osmolalität	Li-Heparin-Plasma	Gefrierpunkterniedrigung	mOsmol/l	>60 Jahre: 275-295 mOsmol/l
Parathormon	EDTA-Plasma	ElektroChemiLumineszenz-ImmunoAssay (ECLIA, Cobas E411, Firma Roche)	pg/ml	15-65 pg/ml
Phosphat	Li-Heparin-Plasma	Photometrie (Endpunkt-Methode mit Probenleerwert, Bildung von Ammoniumphosphomolybdat-Komplex in schwefelsaurer Lösung, Cobas 6000, Firma Roche)	mmol/l	0,9-1,5 mmol/l
Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)	Li-Heparin-Plasma	ElektroChemiLumineszenz-ImmunoAssay (ECLIA, Cobas E411, Firma Roche)	µIU/ml	0,27-4,2 µIU/ml
Triglyceride	Li-Heparin-Plasma	Photometrie (enzymatischer Farbtest, Cobas 6000, Firma Roche)	mg/dl	40-140 mg/dl
Thrombozyten	EDTA-Plasma	Impedanzmessprinzip mit hydrodynamischer Fokussierung (XE-5000, Firma Sysmex)	/nl	150-450 /nl

Tabelle 10 Untersuchungsmethoden: Bestimmungen im Urin mittels Urinstreifentest

	Methode	Testprinzip	Altersabhängiger Referenzbereich	Sonstiges
Blut	Streifentest „Combur 10-Test M“ (Urisys 1800, Firma Sysmex)		+/++/+++	Sensitivität: *Erythrozyten*: 5-20 Ery/µl *Hämoglobin:* 0,012-0,030 mg/dl
Eiweiß		Der Test beruht auf dem Prinzip des Proteinfehlers eines pH-Indikators. Er reagiert besonders auf Albumin	Annäherungsweise Interpretation: + 0,1-0,8 g/l ++ 0,4-2,0 g/l +++ >1,5 g/l	
Leuko-zyten		Der Test weist Esteraseaktivität von Granulozyten nach	+/++/+++	

Nitrit		Der Test beruht auf dem Prinzip der Griess´schen Probe und ist spezifisch für Nitrit	+/++/+++	

Tabelle 11 Untersuchungsmethoden: Bestimmung im Spontanurin

	Methode	Einheit	Altersabhängiger Referenzbereich
Kalium	Ionenselektive Elektroden (indirekte ISE, Cobas 6000, Firma Roche)	mmol/l	18-180 mmol/l
Natrium	Ionenselektive Elektroden (indirekte ISE, Cobas 6000, Firma Roche)	mmol/l	110-440 mmol/l
Osmolalität	Gefrierpunkterniedrigung	mOsmol/l	300-1400mOsmol/l

Tabelle 12 Untersuchungsmethoden: Urinkultur

Untersuchungs-material	Methode	Referenz-bereich	Interpretation
Urin (Mittelstrahl- oder Katheterurin oder durch suprapubische Blasenpunktion gewonnener Urin)	Mikrobiologische Methode; die Oberfläche des Eintauchobjektträgers UrinAx ist mit drei verschiedenen Kulturmedien beschichtet: CLED-, McConkey- und Cetrimid-Agar.	Negativ	+ <10.000 KBE*/ml ++ 10.000-100.000 KBE/ml +++ >100.000 KBE/ml

**KBE: keimbildende Einheiten*

Die Blutgasanalysen wurden sowohl im Notfallzentrum als auch auf Station mit Hilfe der Blutgasanalysenautomaten *Instrumentation Laboratory - GEM premier 3500 (Gerät der konservativen Intensivstation und Wachstation,* **Abbildung 1**) *und 4000 (Gerät des Notfallzentrums,* **Abbildung 2***)* erstellt.

Abbildung 1 Instrumentation Laboratory - GEM premier 3500 (Instrumentation Laboratory GmbH, 2009)

Abbildung 2 Instrumentation Laboratory - GEM premier 4000 (Instrumentation Laboratory GmbH, 2009)

Für die Auswertung wurden folgende Blutgasparameter ausgewertet: pH, $HCO3^-$, Basenabweichung (BE), Kalium und Natrium.

Tabelle 13 und **Abbildung 3** zeigen die für deren Bestimmung notwendigen Untersuchungsmaterialien und -methoden auf (Instrumentation Laboratory GmbH, 2009). Die Aufzählung der Parameter erfolgt wieder in alphabetischer Reihenfolge.

Tabelle 13 Untersuchungsmethoden der Blutgasanalysegeräte IL - GEM premier 3500 und 4000

	Untersuchungs-material	Methode	Einheit	Altersabhängiger Referenzwert (arteriell)
Basenabweichung (BE)	Mit 50 I.U. elektrolyt-kompensiertes Heparin antikoaguliertes venöses, kapilläres oder arterielles Vollblut *(s. Abb. 3).* Probentemperatur 37°C	Aus pH, pCO2 und Hämoglobin-Näherungswert berechneter Parameter	mmol/l	-2,0 - +3,0 mmol/l
$HCO3^-$		Aus pH und pCO2 berechneter Parameter	mmol/l	21-28 mmol/l
Kalium		Ionenselektive Elektroden aus Polyvinylchlorid (PVC); Potentiometrische Sensoren	mmol/l	3,4-4,5 mmol/l
Natrium			mmol/l	136-145 mmol/l
pH			pH	7,35-7,45

Abbildung 3 Blutentnahmesystem für Blutgasanalysen

2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der so erlangten Informationen erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics Version 23,64-bit Version (IBM Deutschland GmbH, Ehningen). Absolute Häufigkeiten wurden in absoluten Zahlen, relative Häufigkeiten in Prozent angegeben, sofern nichts anderes vermerkt ist.

Vor statistischer Testung erfolgte bei kontinuierlichen Variablen eine Überprüfung auf Normalverteilung mittels *Kolmogoroff – Smirnoff - Test*. Statistische Mittelwerte wurden bei nicht normalverteilten Variablen als Median mit interquartile range (IQR) angegeben. Das Alter der Patienten wurde mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Die Prüfung der kategorialen Variablen auf signifikante Unterschiede erfolgte mittels *Chi – Quadrat - Test.* Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant angenommen. Der *Wilcoxon signed rank – Test* wurde zur Überprüfung von Veränderungen innerhalb der Stichprobe im zeitlichen Verlauf verwendet. Bei fehlenden Werten erfolgte ein listenweiser Fallausschluss. Unterschiede mit p < 0,05 wurden als statistisch signifikant bewertet. Bei kontinuierlichen, nicht normalverteilten Variablen unterschiedlicher Stichproben wurde der *Mann Whitney U Test* verwendet. Auch hier wurde das Signifikanzniveau bei einem p-Wert < 0,05 definiert.

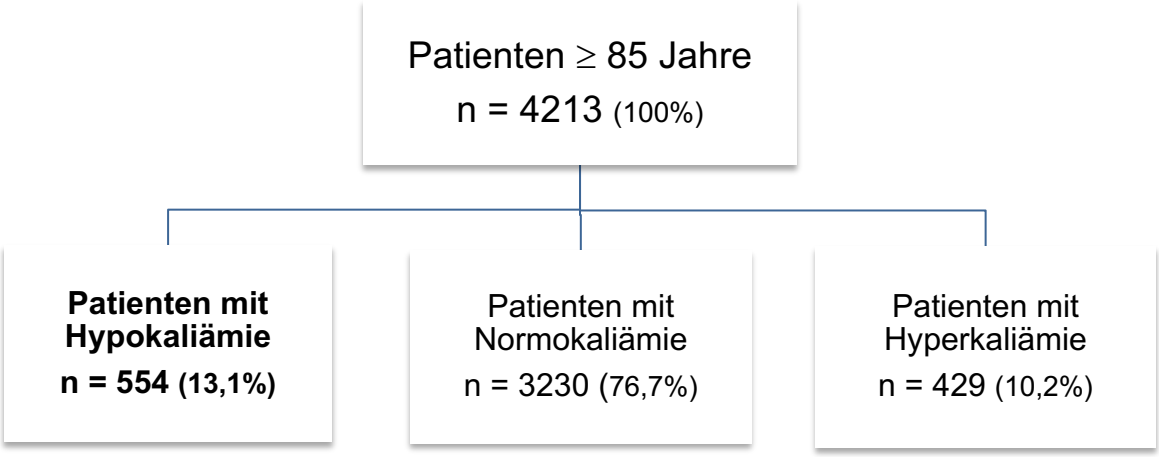
3 Ergebnisse

3.1 Prävalenz von Hypokaliämie bei Patienten ≥ 85 Jahre / Studienkohorte

Im Notfallzentrum des Krankenhauses Barmherzige Brüder Regensburg wurden im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2013 insgesamt 57 247 Patienten behandelt. Davon waren 4213 Patienten (7,4%) 85 Jahre alt oder älter (Mittelwert 88,4, Standardabweichung +/- 2,9, Spannweite 85 - 101 Jahre). 2893 (68,7%) der Patienten waren weiblich, 1320 (31,3%) männlich.
Der Mittelwert der Plasma-Kaliumkonzentration lag hier bei 4,1 mmol/l (4,105, Standardabweichung +/-0,6112, Spannweite 1,4 – 8,6 mmol/l).
Die Prävalenz von Hypokaliämie bei Patienten ≥ 85 Jahre lag in dieser Arbeit bei 13,1%.

Von der Gruppe der ≥ 85-Jährigen hatten zum Aufnahmezeitpunkt im Notfallzentrum 3230 (76,7%) eine Normokaliämie (Spannweite Plasma-Kalium 3,5 – 4,8 mmol/l), 429 Patienten (10,2%) eine Hyperkaliämie (Spannweite Plasma-Kalium 4,9 – 8,6 mmol/l) sowie 554 Patienten (13,1%) eine Hypokaliämie (Plasma-Kalium < 3,5 mmol/l), siehe auch **Abbildung 4**.

Abbildung 4 Verteilung der Plasma-Kaliumwerte aller Patienten ≥ 85 Jahre (n= 4213; 100%). Prozentzahlen in Klammern beziehen sich auf alle Patienten ≥ 85 Jahre.

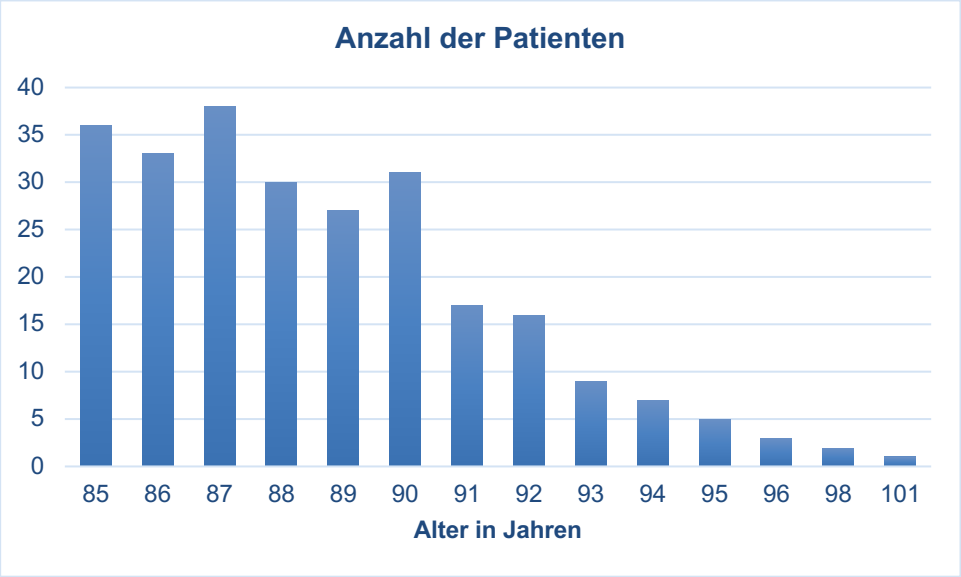


Die 554 Patienten mit Hypokaliämie waren im Mittel 88,5 Jahre alt (88,52, Standardabweichung +/- 2,89, Spannweite 85 - 101 Jahre), der Mittelwert der Plasma-Kaliumkonzentration lag hier bei 3,183 mmol/l (3,183, Standardabweichung +/- 0,2550, Spannweite 1,4 - 3,4 mmol/l). 412 (74,4%) der Patienten waren weiblich, 142 (25,6%) männlich.

Von diesen 554 Patienten ≥ 85 Jahre mit Hypokaliämie < 3,5 mmol/l wurden für diese Arbeit zufällig 255 Patientenfälle ausgewählt und ausgewertet, welche im weiteren Verlauf auch als Patientenkollektiv oder Studienkohorte bezeichnet werden.

Bei diesen 255 Patientenfällen lag der Altersdurchschnitt bei 88,67 Jahren (Mittelwert 88,67, Standardabweichung +/- 2,958, Spannweite 85 - 101 Jahre). Die Altersverteilung dieser Studienkohorte ist in **Abbildung 5** dargestellt.

Abbildung 5 Altersverteilung der Studienkohorte

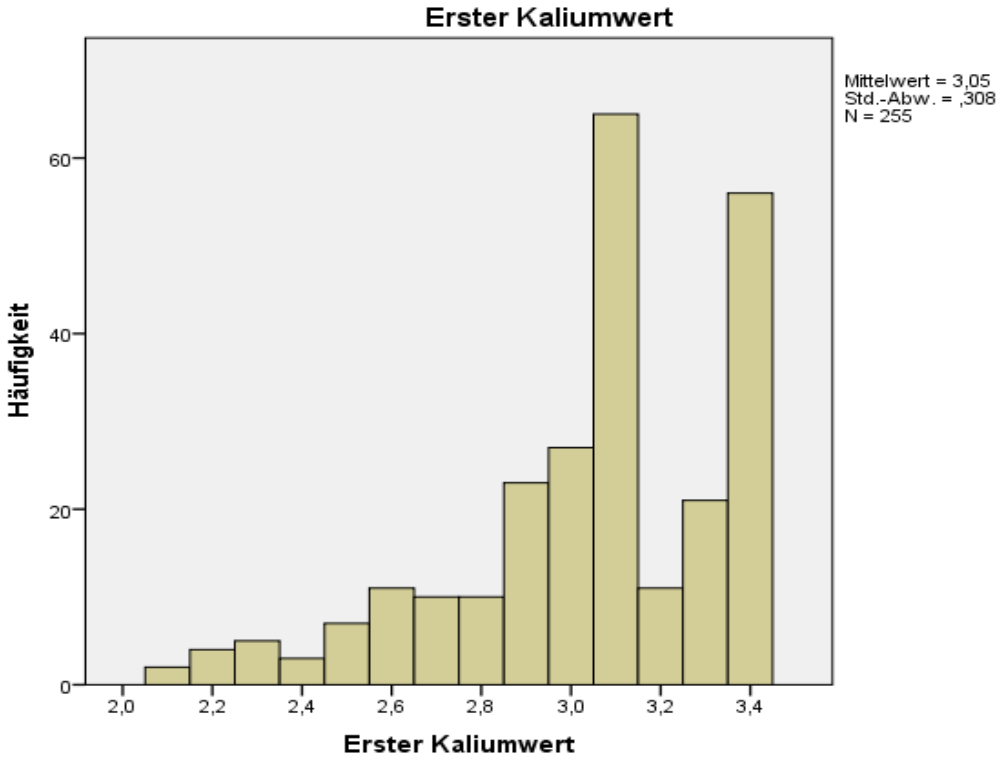


Die Häufigkeitsverteilung der erniedrigten Plasma-Kaliumwerte bei Aufnahme in dem untersuchten Patientenkollektiv ist in **Tabelle 14 und Abbildung 6** dargestellt:

Tabelle 14 Häufigkeitsverteilung der erniedrigten Plasma-Kaliumwerte bei Aufnahme

Plasma-Kalium	Anzahl der Patienten	Prozent
2,1 mmol/l	2	0,8%
2,2 mmol/l	4	1,6%
2,3 mmol/l	5	2%
2,4 mmol/l	3	1,2%
2,5 mmol/l	7	2,7%
2,6 mmol/l	11	4,3%
2,7 mmol/l	10	3,9%
2,8 mmol/l	10	3,9%
2,9 mmol/l	23	9%
3,0 mmol/l	27	10,6%
3,1 mmol/l	65	25,5%
3,2 mmol/l	11	4,3%
3,3 mmol/l	21	8,2%
3,4 mmol/l	56	22%
Gesamt	*255*	*100%*

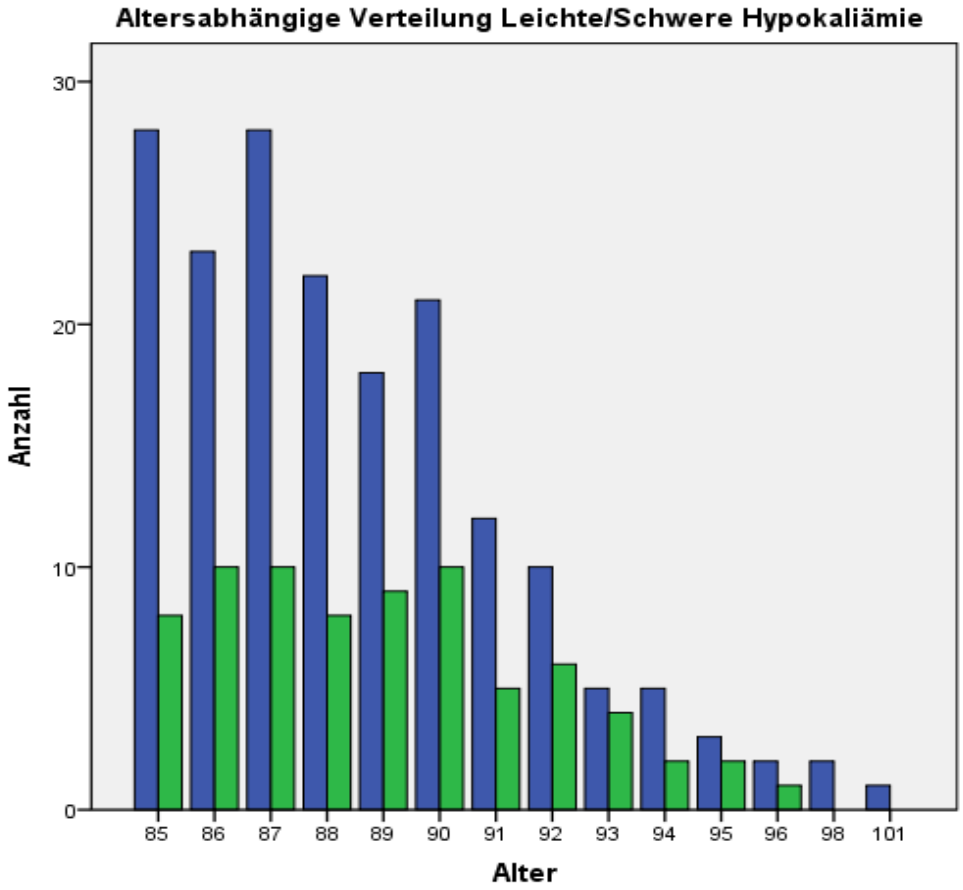
Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung der erniedrigten Plasma-Kaliumwerte bei Aufnahme



Der Mittelwert des Plasma-Kaliumwertes bei Aufnahme lag bei 3,05 mmol/l (3,047, Standardabweichung +/- 0,3083, Spannweite 2,1 - 3,4 mmol/l).

Zum Aufnahmezeitpunkt hatten 180 Patienten (70,6%) eine leichte Hypokaliämie mit Plasma-Kaliumwerten zwischen 3,0 bis 3,4 mmol/l. Der Altersmittelwert lag bei 88,6 Jahren (88,57, Standardabweichung +/- 3,020, Spannweite 85 – 101 Jahre).
75 Patienten (29,4%) hatten eine schwere Hypokaliämie mit Plasma-Kaliumwerten < 3,0 mmol/l, der Altersdurchschnitt betrug 88,9 Jahre (Mittelwert 88,91, Standardabweichung +/- 2,810, Spannweite 85 – 96 Jahre).
Die altersabhängige Verteilung der leichten und schweren Hypokaliämien in der Studienkohorte zeigt **Abbildung 7.**

Abbildung 7 Altersabhängige Verteilung der leichten (blau) und schweren (grün) Hypokaliämien in der Studienkohorte



Von den ausgewählten 255 Patienten waren 188 weiblich (73,7%) und 67 männlich (26,3%). Es hatten 134 weibliche (74,4%) und 46 männliche (25,6%) Patienten eine leichte Hypokaliämie und 54 Patientinnen (72%) bzw. 21 Patienten (28%) eine schwere Hypokaliämie.

Die Verteilung der Hypokaliämien entsprach somit dem Geschlechterverhältnis.

Eine Zusammenfassung ist in **Tabelle 15** und **Tabelle 16** zu finden.

Tabelle 15 Patientendaten: Alter, Geschlecht und mittlere Plasma-Kaliumkonzentration (Mittelwert +/- Standardabweichung (SD), kleinster (min) und höchster (max) Wert)

	Patienten ≥ 85 Jahre	Patienten ≥ 85 Jahre und K+-Wert < 3,5 mmol/l	Studienkohorte (Patienten ≥ 85 Jahre und K+-Wert < 3,5 mmol/l)
Anzahl n	*4213*	*554*	*255*
Plasma-Kalium (mmol/l) Mittelwert (SD) [min; max]	4,105 (+/- 0,6112) [1,4; 8,6]	3,183 (+/- 0,2550) [1,4; 3,4]	3,047 (+/- 0,3083) [2,1; 3,4]
Alter (Jahre) Mittelwert (SD) [min; max]	88,4 (+/- 2,9) [85; 101]	88,52 (+/- 2,89) [85; 101]	88,67 (+/- 2,958) [85; 101]
Weiblich	2893 (68,7%)	412 (74,4%)	188 (73,7%)
Männlich	1320 (31,3%)	142 (25,6%)	67 (26,3%)

Tabelle 16 Daten der Studienkohorte (n=255): Alter, Geschlecht und mittlere Plasma-Kaliumkonzentration (Mittelwert +/- Standardabweichung (SD), kleinster (min) und höchster (max) Wert)

	Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signifikanz p*
Anzahl n	*255*	*180*	*75*	
Plasma-Kalium (mmol/l) Mittelwert (SD) [min; max]	3,047 (+/- 0,3083) [2,1; 3,4]	3,21 (+/- 0,15) [3,0; 3,4]	2,66 (+/- 0,2) [2,1; 2,9]	
Alter (Jahre) Mittelwert (SD) [min; max]	88,67 (+/- 2,96) [85; 101]	88,57 (+/- 3,02) [85; 101]	88,91 (+/- 2,81) [85; 96]	
Weiblich	188 (73,7%)	134 (74,4%)	54 (72%)	*0,686*
Männlich	67 (26,3%)	46 (25,6%)	21 (28%)	

3.2 Klinische Daten der Studienkohorte

3.2.1 Weitere klinische Daten

Sozialmedizinische Daten zeigen **Tabelle 17 und 18**, jeweils gruppiert nach der Schwere der Hypokaliämie. Das Vorhandensein einer gesetzlichen Betreuung diente als Surrogat für eine anzunehmende Hilfsbedürftigkeit, kognitive Defizite oder anderweitige Faktoren, die die Adhärenz an medizinische Empfehlungen beeinflussen könnte. Gleiches galt für das Ausmaß der Pflegebedürftigkeit oder die Versorgung in einer Einrichtung.

Tabelle 17 Studienkohorte: gesetzliche Betreuung

		Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signifikanz p*
Anzahl n		*255*	*180*	*75*	
Gesetzliche Betreuung (Anzahl n)	Keine Betreuung	167 (65,5%)	118 (65,6%)	49 (65,3%)	*0,973*
	Betreuung vorhanden	88 (34,5%)	62 (34,4%)	26 (34,7%)	

Im untersuchten Kollektiv waren ca. 34 %, also rund ein Drittel der Patienten gesetzlich betreut. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,973), ob eine leichte oder schwere Hypokaliämie vorlag.

Tabelle 18 Studienkohorte: Soziale Versorgung der Patienten vor Aufnahme

	Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l
Anzahl n	*255*	*180*	*75*
Nicht bestimmt	6 (2,4%)	4 (2,2%)	2 (2,7%)
Zu Hause mit Hilfe von Angehörigen	69 (27,1%)	51 (28,3%)	18 (24%)
Zu Hause ohne Hilfe	48 (18,8%)	35 (19,4%)	13 (17,3%)
Zu Hause mit Pflegedienst	22 (8,6%)	18 (10%)	4 (5,3%)

Kurzzeitpflege	3 (1,2%)	2 (1,1%)	1 (1,3%)
Seniorenheim	105 (41,2%)	68 (37,8%)	37 (49,3%)
Rehabilitation	1 (0,4%)	1 (0,6%)	0 (0%)
Andere	1 (0,4%)	1 (0,6%)	0 (0%)

Bei 6 von 255 Patienten mit Hypokaliämie (2,4%) lagen keine Angaben zur häuslichen Versorgung zum Aufnahmezeitpunkt vor, ein Patient war vorher in einer Rehabilitationseinrichtung, ein weiterer wurde aus einem Krankenhaus zu verlegt („andere“).

In der Folge wurden diejenigen Patienten betrachtet, für die Angaben vorlagen und eine Unterteilung anhand der Schwere der Hypokaliämie vorgenommen. Verglichen wurde dann abhängig von der häuslichen Versorgung (**Tabelle 19**): Alle Patienten, die zu Hause versorgt worden waren (ohne Hilfe, mit Hilfe von Angehörigen oder mit Pflegedienst) mit Patienten, die in einer Einrichtung versorgt waren (Seniorenheim oder Kurzzeitpflege).

Tabelle 19 Soziale Versorgung vor Aufnahme (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

	Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signifikanz p*
Anzahl n	*247*	*174*	*73*	
Zu Hause	139 (56,3%)	104 (59,8%)	35 (47,9%)	*0,087*
Heimunterbringung	108 (43,7%)	70 (40,2%)	38 (52,1%)	

Der Anteil der Patienten mit schwerer Hypokaliämie war tendenziell häufiger bei Heimbewohnern zu beobachten im Vergleich zu den zu Hause versorgten Individuen, das statistische Signifikanzniveau wurde jedoch knapp verfehlt (p = 0,087).

3.2.2 Chronische Begleiterkrankungen

Die Assoziation verschiedener chronischer Begleiterkrankungen mit der Schwere der Hypokaliämie zeigt **Tabelle 20**. Die Nierenfunktion wurde separat in **Tabelle 21** dargestellt. Als durchschnittliche Anzahl von Begleiterkrankungen pro Patient ergab

sich sowohl in der Gruppe aller Hypokaliämien (872/255 = 3,42) als auch in der Gruppe der leichten Hypokaliämien (606/180 = 3,37) ein Wert von etwa 3 chronischen dokumentierten Begleiterkrankungen. In der Gruppe der schweren Hypokaliämien (266/75 = 3,55) waren es im Durchschnitt knapp 4 chronische dokumentierte Begleiterkrankungen. Ein offensichtlicher Zusammenhang der Anzahl von chronischen Erkrankungen mit der Schwere der Hypokaliämie bestand nicht.

Tabelle 20 chronische Begleiterkrankungen (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

	Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signifikanz p*
Anzahl n	*255*	*180*	*75*	
Arterielle Hypertonie	215 (84,3%)	153 (85%)	62 (82,7%)	*0,641*
Vorbekanntes Vorhofflimmern	98 (38,4%)	66 (36,7%)	32 (42,7%)	*0,369*
pAVK	37 (14,5%)	25 (13,9%)	12 (16%)	*0,663*
KHK	72 (28,2%)	50 (27,8%)	22 (29,3%)	*0,801*
Chronische Herzinsuffizienz	67 (26,3%)	44 (24,4%)	23 (30,7%)	*0,304*
Zustand nach Apoplex	50 (19,6%)	36 (20%)	14 (18,7%)	*0,807*
Chronische Depression	26 (10,2%)	21 (11,7%)	5 (6,7%)	*0,229*
Demenz	86 (33,7%)	62 (34,4%)	24 (32%)	*0,707*
Osteoporose	39 (15,3%)	27 (15%)	12 (16%)	*0,840*
Diabetes mellitus Typ 2	50 (19,6%)	36 (20%)	14 (18,7%)	*0,807*
Aktive Tumorerkrankung	28 (11%)	21 (11,7%)	7 (9,3%)	*0,587*

Keine der individuellen chronischen Begleiterkrankungen war mit der Schwere der Hypokaliämie signifikant assoziiert.

3.2.3 Nierenfunktion

Die Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz erfolgte nach GFR entsprechend den aktuellen Leitlinien der KDIGO (46). Demnach liegt bei dem Stadium 1 und 2 der chronischen Niereninsuffizienz eine rechnerisch noch normale Nierenfunktion (eGFR > 60 ml/min * 1,73 m2) vor. Ab einem Stadium 3 ist nach derzeitigem Konsens von einer klinisch relevanten chronischen Niereninsuffizienz auszugehen.

Tabelle 21 zeigt die die Verteilung der einzelnen Stadien der vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz im Patientenkollektiv:

Tabelle 21 vorbestehende chronische Niereninsuffizienz (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

	Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signifikanz p*
Anzahl n	*255*	*180*	*75*	
Keine CKD oder CKD Stadium 1-2	151 (59,2%)	115 (63,9%)	36 (48%)	***0,004***
CKD Stadium 3	77 (30,2%)	48 (26,7%)	29 (38,7%)	*0,057*
CKD Stadium 4	24 (9,4%)	15 (8,3%)	9 (12%)	*0,361*
CKD Stadium 5	2 (0,8%)	1 (0,6%)	1 (1,3%)	*0,521*
CKD Stadium 5D	1 (0,4%)	1 (0,6%)	0 (0%)	*0,518*

Die Mehrzahl der Hypokaliämie-Patienten hatte eine eGFR > 60 ml/min * 1,73 m2 (keine CKD oder CKD Stadium 1-2: 151 von 255 Patienten entsprechend 59,2%). Unter den Patienten mit leichter Hypokaliämie hatten 63,9% eine normale Nierenfunktion, während es bei den schweren Hypokaliämien lediglich 48% waren (p = 0,004). Entsprechend wiesen gut 50% aller Patienten mit schwerer Hypokaliämie auch eine relevante chronische Niereninsuffizienz im Stadium 3 oder 4 auf, gegenüber 35% der Patienten mit leichter Hypokaliämie. Die CKD Stadien 5 und 5 D waren nur bei insgesamt 3 Individuen nachzuweisen, so dass keine statistische Aussage getroffen werden konnte.

3.2.4 Aufnahmesituation

3.2.4.1 Aufnahmediagnosen

Die verschiedenen Aufnahmediagnosen des untersuchten Kollektivs sind in **Tabelle 22** aufgeführt.

Tabelle 22 Aufnahmediagnosen (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

	Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signifikanz p*
Anzahl n	*255*	*180*	*75*	
Hypertensive Entgleisung / Krise	9 (3,5%)	6 (3,3%)	3 (4%)	*0,793*
Neu aufgetretenes Vorhofflimmern	16 (6,3%)	14 (7,8%)	2 (2,7%)	*0,125*
Tachyarrhythmie	13 (5,1%)	9 (5%)	4 (5,3%)	*0,912*
Synkope	22 (8,6%)	14 (7,8%)	8 (10,7%)	*0,454*
Sturz ohne Fraktur	17 (6,7%)	12 (6,7%)	5 (6,7%)	*1*
Sturz mit Fraktur	22 (8,6%)	16 (8,9%)	6 (8%)	*0,818*
Hydropische Dekompensation	21 (8,2%)	13 (7,2%)	8 (10,7%)	*0,362*
Dyspnoe	44 (17,3%)	30 (16,7%)	14 (18,7%)	*0,7*
Vigilanzminderung	49 (19,2%)	31 (17,2%)	18 (24%)	*0,211*
Vomitus / Diarrhoe	27 (10,6%)	17 (9,4%)	10 (13,3%)	*0,358*
Exsikkose	44 (17,3%)	25 (13,9%)	19 (25,3%)	***0,028***
Pneumonie	26 (10,2%)	17 (9,4%)	9 (12%)	*0,539*
Harnwegsinfekt	13 (5,1%)	8 (4,4%)	5 (6,7%)	*0,462*

Vigilanzminderung (19%), Exsikkose (17%), Dyspnoe (17%) und Erbrechen/Diarrhoe (ca. 11%) waren die häufigsten Aufnahmediagnosen der Hypokaliämie-Patienten. Eine Exsikkose war signifikant häufiger mit schwerer als mit leichter Hypokaliämie assoziiert (p = 0,028). In der Gruppe der schweren Hypokaliämien war die Exsikkose

auch die am häufigsten zur Aufnahme führende Diagnose (ca. 25%), dicht gefolgt von „Vigilanzminderung“ (24%) und „Vomitus/Diarrhoe“ (13,3%). Infekte, kardiale Erkrankungen oder Synkopen waren nicht mit dem Schweregrad der Hypokaliämie assoziiert.

3.2.4.2 Klinische Befunde

Tabelle 23 bis 25 fassen die relevanten klinischen Untersuchungsbefunde abhängig vom Schweregrad der Hypokaliämie zusammen. Signifikante Unterschiede konnten für einzelne Symptome oder Untersuchungsbefunde nicht detektiert werden. Eine gezielte sonografische Untersuchung des Hydratationszustands erfolgte nicht bei allen Patienten, sondern lediglich bei 59% unseres Kollektivs.

Tabelle 23 klinischer Körperstatus (Mehrfachnennungen waren möglich; p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

	Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signifikanz p*
Anzahl n	*255*	*180*	*75*	
Unterschenkelödeme	54 (21,2%)	42 (23,3%)	12 (16%)	*0,192*
trockene Schleimhäute	82 (32,2%)	53 (29,4%)	29 (38,7%)	*0,151*
Diarrhoe	17 (6,7%)	10 (5,6%)	7 (9,3%)	*0,270*
Stuhlinkontinenz	23 (9,0%)	19 (10,6%)	4 (5,3%)	*0,185*

Tabelle 24 durch Abdomensonografie erhobener Flüssigkeitsstatus (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

	Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signifikanz p*
Anzahl n	*255*	*180*	*75*	
VCI bestimmt	*150 (58,8%)*	*102 (56,7%)*	*48 (64%)*	
VCI euvoläm	85 (33,3%)	55 (30,6%)	30 (40%)	
VCI hypervoläm	39 (15,3%)	28 (15,6%)	11 (14,7%)	
VCI hypovoläm	26 (10,2 %)	19 (10,6%)	7 (9,3%)	
VCI nicht bestimmt	*105 (41,2%)*	*78 (43,3%)*	*27 (36%)*	
Pleuraergüsse	57 (22,4%)	36 (20%)	21 (28%)	*0,162*

Aszites	17 (6,7%)	9 (5%)	8 (10,7%)	
Harnstau	6 (2,4%)	3 (1,7%)	3 (4%)	*0,263*

Tabelle 25 Befunde der kardialen Diagnostik (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

		Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signi-fikanz p*
Anzahl n		*255*	*180*	*75*	
Echokardio-grafie	*Durchgeführt*	*112 (43,9%)*	*77 (42,8%)*	*35 (46,7%)*	
Links-ventrikuläre Pumpfunktion (EF in %)	Normal EF > 60%	72 (28,2%) */112 (64,3%)*	50 (27,8%) */77 (64,9%)*	22 (29,3%) */35 (62,9%)*	
	Leichtgradig eingeschränkt EF 46 – 60%	26 (10,2%) */112 (23,2%)*	20 (11,1%) */77 (26%)*	6 (8%) */35 (17,1%)*	
	Mittelgradig eingeschränkt EF 30 – 45%	9 (3,5%) */112 (8%)*	4 (2,2%) */77 (5,2%)*	5 (6,7%) */35 (14,3%)*	
	Schwergradig eingeschränkt EF < 30%	5 (2,0%) */112 (4,5%)*	3 (1,7%) */77 (3,9%)*	2 (2,7%) */35 (5,7%)*	
Echokardio-grafie	*Nicht durchgeführt*	*143 (56,1%)*	*103 (57,2%)*	*40 (53,3%)*	
EKG	Vorhof-flimmern	105 (41,2%)	70 (38,9%)	35 (46,7%)	*0,250*
	Herzfrequenz > 90/min	66 (25,9%)	51 (28,3%)	15 (20%)	*0,166*

Eine Echokardiografie war nur bei knapp 44% der Studienkohorte (42,8% in der Gruppe der leichten Hypokaliämien und 46,7% in der Gruppe der schweren Hypokaliämien) durchgeführt worden.

Insgesamt war in beiden Gruppen eine normale linksventrikuläre Pumpfunktion (27,8% bis 29,3%) am häufigsten. Die geringe Anzahl der Patienten mit höhergradiger Einschränkung der linksventrikulären Funktion ließ eine statistische Analyse nicht zu.

Im Aufnahme-EKG des Patientenkollektivs konnte in 41,2% der Fälle Vorhofflimmern sowie in knapp 26% der Fälle eine Tachykardie > 90/min dokumentiert werden. Eine statistisch signifikante Assoziation zur Schwere der Hypokaliämie ergab sich jeweils nicht.

3.2.4.3 Vitalparameter

Die Vitalwerte des Patientenkollektivs bei Aufnahme zeigt **Tabelle 26:**

Tabelle 26 Vitalwerte

	Einheit	Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signi-fikanz p*
Körpergewicht Mittel; (SD); [min; max]	*kg*	*67,1; (+/- 12,2)* [44; 100,1]	67,3; (+/- 11,1) [46,2; 100,1]	66,4; (+/- 14,9) [44; 98,9]	0,582
Systolischer Blutdruck Mittel; (SD); [min; max]	*mmHg*	*134,6; (+/- 26)* [59; 201]	135,7 (+/- 24,6) [60; 200]	132,2 (+/- 29,3) [59; 201]	0,444
Diastolischer Blutdruck Mittel; (SD); [min; max]	*mmHg*	*72,2; (+/- 16,6)* [20; 118]	73,5; (+/- 15,9) [20; 118]	69; (+/- 17,7) [29; 111]	0,151

Bei dem Patientenkollektiv lag der Blutdruckmittelwert bei 135/72 mmHg, das mittlere Körpergewicht bei 67kg. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Schwere der Hypokaliämie ergaben sich nicht.

3.2.4.4 Laborwerte bei Aufnahme

Die Laborwerte bei Aufnahme sind in **Tabelle 27** zusammengefasst:

Tabelle 27 Laborwerte bei Aufnahme

	Einheit	Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signi-fikanz p*
Leukozyten Mittel; (SD); [min; max]	*/nl*	10,7; (+/- 5,4) [3,2; 48,2]	9,9; (+/- 4,1) [3,6; 35,4]	12; (+/- 7,3) [3,2; 48,2]	*0,174*
Hämoglobin Mittel; (SD); [min; max]	*g/dl*	12,6 (+/- 1,9) [4,9; 17,8]	12,5 (+/- 1,9) [4,9;6,8]	12,8 (+/- 2) [8,7; 17,8]	*0,606*
Hämatokrit Mittel; (SD); [min; max]	*%*	37,5; (+/- 5,5) [14; 60]	37,6; (+/- 5,4) [14; 60]	37,65; (+/- 5,7) [26;50]	*0,801*
Thrombozyten Mittel; (SD); [min; max]	*/nl*	257,1;(+/- 98,5) [79; 902]	251,1; (+/- 98,4)	284,5; (+/- 101,7)	***0,017***
Glucose Mittel; (SD); [min; max]	*mg/dl*	140,3;(+/- 48,3) [46; 378]	135,9; (+/- 41,6)	147,9; (+/- 56,5)	*0,272*
CRP Mittel; (SD); [min; max]	*mg/l*	51,2; (+/- 70,9) [1; 377]	48,1; (+/- 69,9) [1; 355]	53,6; (+/- 70,2) [1;377]	*0,210*
Kalium Mittel; (SD); [min; max]	*mmol/l*	3,05; (+/-0,3) [2,1; 3,4]	3,21; (+/- 0,15) [3,0; 3,4]	2,66; (+/- 0,2) [2,1; 2,9]	
Calcium Mittel; (SD); [min; max]	*mmol/l*	2,25; (+/- 0,2) [1,2; 3,9]	2,2; (+/- 0,2)	2,3; (+/- 0,2)	*0,584*
Phosphat Mittel; (SD); [min; max]	*mmol/l*	1,1; (+/- 0,3) [0,5; 1,8]	1,2; (+/- 0,4)	0,98; (+/- 0,3)	*0,561*
Harnstoff Mittel; (SD); [min; max]	*mg/dl*	67,4; (+/- 59,6) [8; 408]	60,3; (+/- 47,6) [11; 301]	84,3; (+/- 80,6) [8; 408]	***0,056***
Kreatinin	*mg/dl*				***0,025***

Mittel; (SD); [min; max]		1,27; (+/-0,7) [0,2; 4,7]	1,195; (+/- 0,7) [0,2; 4,1]	1,45; (+/- 0,9) [0,4; 4,7]	
eGFR Mittel; (SD); [min; max]	*ml/min*	57,5; (+/- 23,6) [12,5; 90]	59,4; (+/- 22,7) [13,2; 90]	53; (+/- 24,4) [12,5; 90]	***0,024***

Signifikante Unterschiede hinsichtlich Schwere der Hypokaliämie waren nur bei den Thrombozyten und der Nierenfunktion bei Aufnahme zu erkennen: Patienten mit schwerer Hypokaliämie hatten signifikant höhere Thrombozytenwerte (p=0,017) und Retentionsparameter (Kreatinin p=0,025; eGFR p=0,024; Harnstoff p=0,056) bei Aufnahme im Vergleich zu Patienten mit leichter Hypokaliämie.

3.2.4.5 Aufnahme nach Fachrichtungen

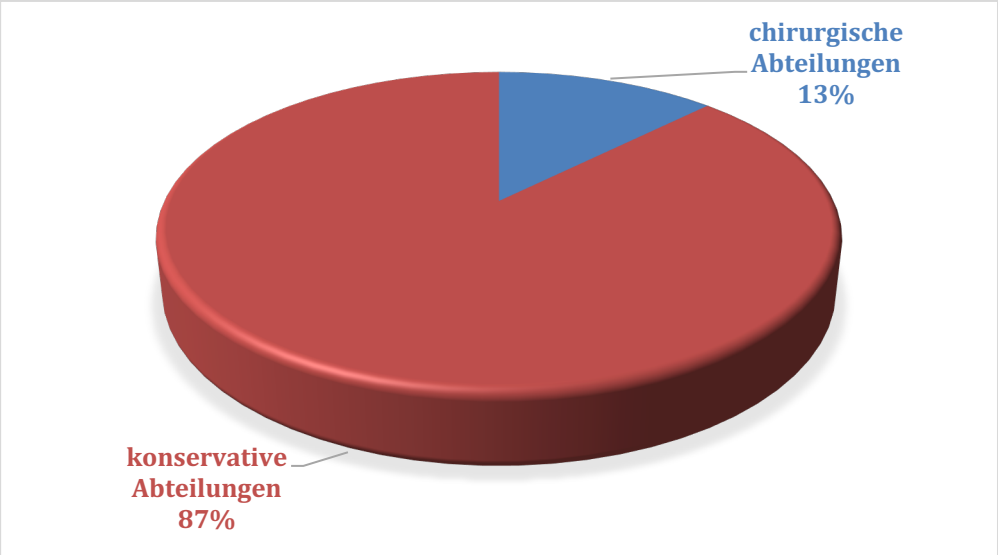
Tabelle 28 beschreibt die Aufnahme des Patientenkollektivs in die verschiedenen Fachabteilungen:

Tabelle 28 Aufnahme des Patientenkollektivs in Fachabteilungen (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

		Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signi-fikanz p*
Anzahl n		*255*	*180*	75	
Chirurgische Abteilungen		32 (12,5%)	24 (13,3%)	8 (10,7%)	
Konser-vative Abtei-lungen	gesamt	223 (87,5%)	156 (86,7%)	67 (89,3%)	*0,558*
	Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Geriatrie	*101 (39,6%)*	*68 (37,8%)*	33 (44%)	
	Alle anderen konservativen Abteilungen	*122 (47,8%)*	*88 (48,9%)*	34 (45,3%)	

Die große Mehrheit der Patienten ≥ 85 Jahre mit Hypokaliämie < 3,5 mmol/l wurde in die konservativen Fachabteilungen aufgenommen (87,5%) wie **Abbildung 8** visualisiert.

Abbildung 8 aufnehmende Abteilungen aller Patienten mit Hypokaliämie < 3,5 mmol/l



Von den 255 Patienten wurden 27 auf eine Intensivstation aufgenommen (10,6%), davon 17 Patienten mit leichter Hypokaliämie und 10 Patienten mit schwerer Hypokaliämie **(siehe Tabelle 29)**.

Tabelle 29 Intensivaufenthalt (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

	Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signifikanz p*
Anzahl n	*255*	*180*	*75*	
Keine Intensivstation	228 (89,4%)	163 (90,6%)	65 (86,7%)	*0,358*
Intensivstation	27 (10,6%)	17 (9,4%)	10 (13,3%)	

Das Ausmaß der Hypokaliämie korrelierte nicht mit der Aufnahme auf eine Intensivstation.

3.2.4.6 Sonstige Angaben bei Aufnahme

10 der 255 Patienten (3,9%) hatten einen isolationspflichtigen Keim bei Aufnahme, 5 der 75 Patienten mit schwerer Hypokaliämie (6,7%) und 5 der 180 Patienten mit leichter Hypokaliämie (2,8%), p = 0,145.

3.3 Hypokaliämie und Letalität

Von allen untersuchten Patienten mit Hypokaliämie < 3,5 mmol/l verstarben knapp 10%. Betrachtet man die Untergruppen der Hypokaliämien getrennt voneinander, so verstarben mehr Patienten mit schwerer Hypokaliämie als mit leichter Hypokaliämie (14,7% vs. 7,8%), dies war allerdings statistisch nicht signifikant. **Tabelle 30** stellt die Ergebnisse dar.

Tabelle 30 Letalität (Anzahl n; p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

	Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signifikanz p*
Anzahl n	*255*	*180*	*75*	
überlebt	230 (90,2%)	166 (92,2%)	64 (85,3%)	*0,092*
verstorben	25 (9,8%)	14 (7,8%)	11 (14,7%)	

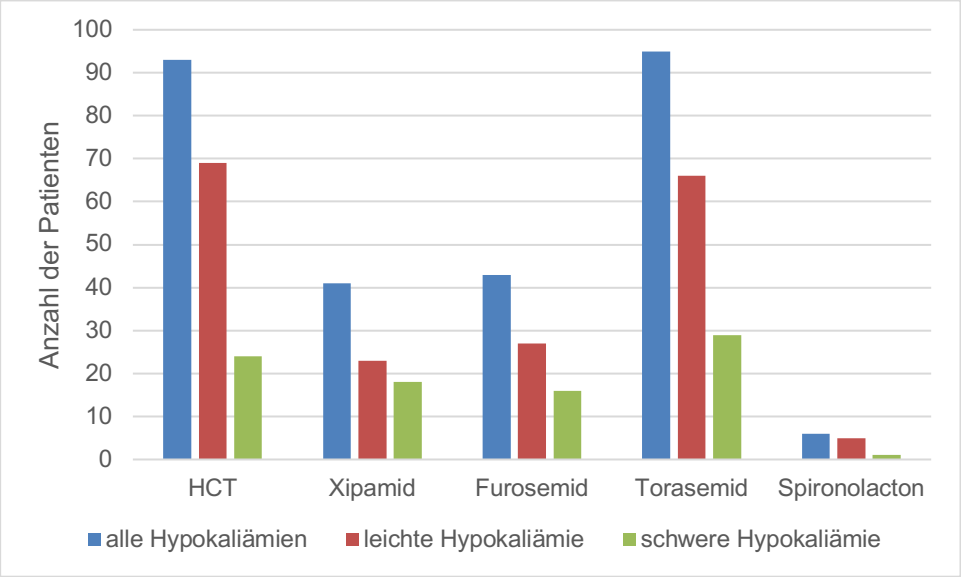
3.4 Hypokaliämie und Medikamente

3.4.1 Diuretika

3.4.1.1 Diuretika bei Aufnahme

Abbildung 9 und Tabelle 31 geben einen Überblick über die Verteilung der unterschiedlichen Diuretika in den einzelnen Hypokaliämie - Gruppen zum Aufnahmezeitpunkt.

Abbildung 9 Verteilung der unterschiedlichen Diuretika in den einzelnen Hypokaliämie-Gruppen



In der Thiazidgruppe waren mehr Patienten mit Hydrochlorothiazid als mit Xipamid und in der Gruppe der Schleifendiuretika mehr Patienten mit Torasemid als mit Furosemid behandelt.

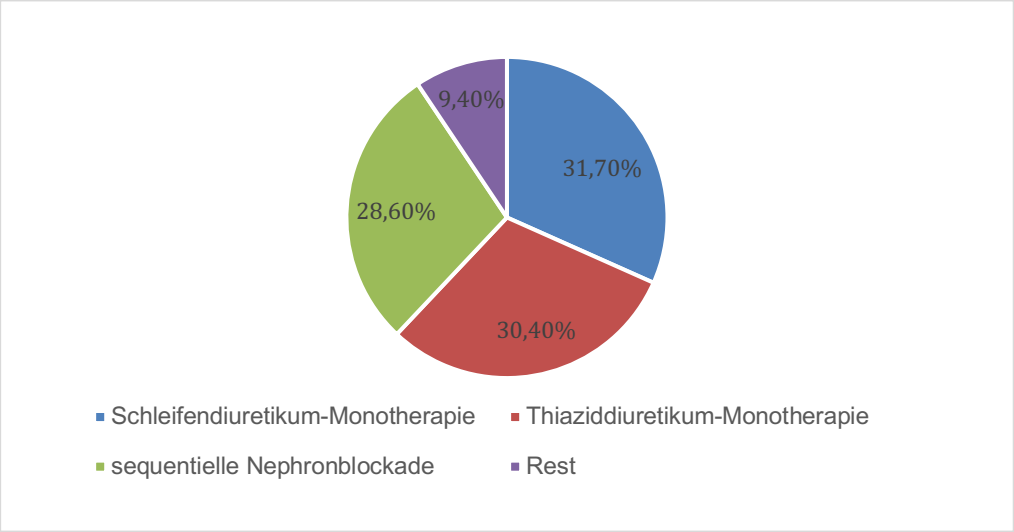
Tabelle 31 Diuretika bei Aufnahme (Patientenzahl n; p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

		Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signi-fikanz p*
Anzahl n		*255*	*180*	*75*	
Thiazid-diuretika	Hydrochlorothiazid	93 (36,5%)	69 (38,3%)	24 (32%)	*0,338*
	Xipamid	41 (16,1%)	23 (12,8%)	18 (24%)	***0,026***
Schleifen-diuretika	Furosemid	43 (16,9%)	27 (15%)	16 (21,3%)	*0,218*
	Torasemid	95 (37,3%)	66 (36,7%)	29 (38,7%)	*0,763*
Aldosteron-antagonist	Spironolacton	6 (2,4%)	5 (2,8%)	1 (1,3%)	*0,488*
	Schleifendiuretikum Monotherapie	71 (27,8%)	51 (28,3%)	20 (26,7%)	*0,787*
	Thiazidmonotherapie	68 (26,7%)	50 (27,8%)	18 (24%)	*0,534*
	Sequenzielle Nephronblockade	64 (25,1%)	41 (22,8%)	23 (30,7%)	*0,186*

52,6 % der untersuchten Patienten mit Hypokaliämie < 3,5 mmol/l hatten eine Thiazidmedikation (HCT 36,5% der Patienten, Xipamid 16,1% der Patienten) und 54,2% Schleifendiuretika als Vormedikation (Furosemid 16,9% der Patienten, Torasemid 37,3% der Patienten).
Die Gruppe der mit Thiaziden wie die der mit Schleifendiuretika behandelten Patienten bestand zu jeweils ungefähr der Hälfte aus einer entsprechenden Monotherapie. Somit lag bei jeweils knapp über einem Viertel der Studienkohorte eine Monotherapie aus Schleifen- bzw. Thiaziddiuretikum vor.
Eine sequenzielle Nephronblockade, das heißt, eine Kombination eines Schleifen- mit einem Thiaziddiuretikum, war ebenfalls bei ca. einem Viertel (25,1%) des Patientenkollektivs zu finden.
Die Gruppe der restlichen 52 Patienten (ca. 20%) setzte sich aus Patienten ohne jegliche Diuretikamedikation (31 Patienten von 255 entsprechend 12,2%) sowie solchen mit mindestens 2 Diuretika der gleichen Diuretikagruppe oder plus/minus Spironolacton (21 Patienten entsprechend 8,2%) zusammen.
Ein Drittel der Patienten aus der Studienkohorte (64 + 21 von 255, entsprechend 33,3%) hatten 2 Diuretika oder mehr in der Vormedikation.

Betrachtet man isoliert die Gruppe aller hypokaliämen Patienten, die mindestens 1 Diuretikum bei Aufnahme hatten (224 Patienten; 87,8%), so fanden sich 31,7% (71 v. 224) mit Schleifendiuretikum-Monotherapie, 30,4% (68 v. 224) mit Thiaziddiuretikum-Monotherapie, 28,6% (64 v. 224) mit sequenzieller Nephronblockade und 9,4% (21 v. 224) mit mindestens 2 Diuretika der gleichen Diuretikagruppe oder plus/minus Spironolacton („Rest“).
Diese Ergebnisse sind in **Abbildung 10** veranschaulicht.

Abbildung 10 Patienten mit Hypokaliämie < 3,5 mmol/l und mindestens 1 Diuretikum in der Vormedikation



Patienten mit Xipamidmedikation hatten signifikant häufiger eine schwere Hypokaliämie (p-Wert von 0,026) als Patienten mit Hydrochlorothiazid (p=0,338). Dieser Trend war auch bei der sequenziellen Nephronblockade zu erkennen, erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau (p-Wert von 0,186).

Die Schleifendiuretika Furosemid und Torasemid hingegen waren mit keinem erhöhten Risiko für schwere Hypokaliämien assoziiert.

Spironolacton war aufgrund der geringen Fallzahl zu vernachlässigen.

Eine Monotherapie mit Thiazid- bzw. Schleifendiuretikum war nicht mit der Schwere der Hypokaliämie assoziiert (p-Wert von 0,534 bzw. p-Wert von 0,787).

Eine sequenzielle Nephronblockade unter Einsatz von Xipamid war tendenziell häufiger in der Gruppe der schweren Hypokaliämien, wohingegen Diuretika-Monotherapien seltener waren.

Die Dosisverteilung der Diuretika bei Aufnahme ist in **Tabelle 32** dargestellt.

Tabelle 32 Dosisangaben der Diuretika bei Aufnahme (quantitative Auswertung)

	Einheit	Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hyokaliämie < 3,0 mmol/l
HCT Mittelwert; (+/- Standardabweichung)	mg	18,6 (+/- 8,5)	19,4 (+/- 9,0)	16,2 (+/- 6,5)

Xipamid Mittelwert; (+/- Standardabweichung)	mg	18,5 (+/- 11,0)	18,5 (+/- 11,2)	18,6 (+/- 11,1)
Furosemid Mittelwert; (+/- Standardabweichung)	mg	72,6 (+/- 50,1)	64,7 (+/- 42,1)	85,9 (+/- 60,4)
Torasemid Mittelwert; (+/- Standardabweichung)	mg	19,9 (+/- 26,0)	17,2 (+/- 24,7)	26,2 (+/- 28,4)
Spironolacton Mittelwert; (+/- Standardabweichung)	mg	35,4 (+/- 16,6)	32,5 (+/- 16,8)	50 (+/- 0)

3.4.1.2 Diuretika und Letalität

24 der 25 verstorbenen Patienten (96%) hatten mindestens ein Diuretikum in der Vormedikation. Die Letalitätsrate war in dieser Gruppe auch leicht erhöht: sie betrug 10,7% im Vergleich zur Gesamt-Studienkohorte von 9,8% (siehe **Tabelle 33**).

Tabelle 33 Diuretikum und Letalität

	Studienkohorte (Hypokaliämie < 3,5mmol/l)	Hypokaliämie < 3,5 mmol/l + Diuretikum (jeglicher Art)	
Anzahl n	255	*224*	
überlebt	230 (90,2%)	200 (200/224) (200/230)	*89,3%* *(87%)*
verstorben	25 (9,8%)	24 (24/224) (24/25)	*10,7%* *(96%)*

Hatten Patienten des Studienkollektivs kein Diuretikum in der Vormedikation, so war das tendenziell mit einem häufigeren Überleben assoziiert; statistisch wurde die Signifikanz jedoch verfehlt (p = 0,189). **Tabelle 34** fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 34 Letalität ohne und mit Diuretikum

Letalität	Jegliches Diuretikum erhalten		
	ja	nein (kein einziges Diuretikum erhalten)	*Signifikanz p*
Anzahl n	*224*	*31*	
überlebt	200 (89,3%)	30 (96,8%)	*0,189*
verstorben	24 (10,7%)	1 (3,2%)	

Patienten unter sequenzieller Nephronblockade überlebten hoch signifikant häufiger (p=0,002), wenn sie eine leichte Hypokaliämie hatten im Vergleich zu denen mit schwerer Hypokaliämie.

Ansonsten war das Überleben in den Gruppen der Schleifen- und Thiaziddiuretikum-Monotherapie bezogen auf die Schweregrade der Hypokaliämie ähnlich.

In **Tabelle 35** sind die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 35 Letalität (p = Vergleich zwischen Diuretikagruppen und Schweregrad der Hypokaliämie)

Letalität	Schleifendiuretikum-Monotherapie			Thiaziddiuretikum-Monotherapie			Sequenzielle Nephronblockade		
	Alle Hypo-kaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypo-kaliämie	Schwere Hypo-kaliämie	Alle Hypo-kaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypo-kaliämie	Schwere Hypo-kaliämie	Alle Hypo-kaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypo-kaliämie	Schwere Hypo-kaliämie
Anzahl n	71	51	20	68	50	18	64	41	23
überlebt	62 (87,3%)	46 (90,2%)	16 (80%) *p 0,245**	61 (89,7%)	45 (90%)	16 (88,9%) *p 0,894**	59 (92,2%)	41 (100%)	18 (78,3%) *p 0,002**
verstorben	9 (12,7%)	5 (9,8%)	4 (20%)	7 (10,3%)	5 (10%)	2 (11,1%)	5 (7,8%)	0 (0%)	5 (21,7%)

** p = Signifikanz (Vergleich leichte/schwere Hypokaliämie)*

3.4.1.3 Diuretika und Aufnahmesituation

Tabelle 36 zeigt relevante Aufnahmediagnosen und klinische Befunde und ihre Korrelation mit den Schweregraden der Hypokaliämie, jeweils unterteilt in die verschiedenen Formen der Diuretikatherapien. Die Anzahl der Aufnahmediagnosen und Befunde führte zu teils kleinen Fallzahlen in den Untergruppen, was die statistische Aussagekraft verminderte.

Tabelle 36 Aufnahmediagnosen, klinische Befunde und unterschiedliche Diuretikatherapien der Studienkohorte, (leichte Hypokaliämie: Kaliumwert 3,0 - 3,4 mmol/l, schwere Hypokaliämie: Kaliumwert < 3,0 mmol/l)

		Schleifendiuretikum-Monotherapie			Thiaziddiuretikum-Monotherapie			Sequenzielle Nephronblockade		
		Alle Hypo-kaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypo-kaliämie	Schwere Hypo-kaliämie	Alle Hypo-kaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypo-kaliämie	Schwere Hypo-kaliämie	Alle Hypo-kaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypo-kaliämie	Schwere Hypo-kaliämie
Anzahl n		71	51	20	68	50	18	64	41	23
Aufnahmediagnosen										
Neu aufgetre-tenes Vorhof-flimmern	**ja**	**1 (1,4%)**	**1 (2%)**	**0 (0%)**	**7 (10,3%)**	**7 (14%)**	**0 (0%)** *p 0,094***	**6 (9,4%)**	**4 (9,8%)**	**2 (8,7%)**
	nein	70 (98,6%)	50 (98%)	20 (100%)	61 (89,7%)	43 (86%)	18 (100%)	58 (90,6%)	37 (90,2%)	21 (91,3%)
Synkope	**ja**	**6 (8,5%)**	**4 (7,8%)**	**2 (10%)**	**7 (10,3%)**	**4 (8%)**	**3 (16,7%)**	**6 (9,4%)**	**4 (9,8%)**	**2 (8,7%)**
	nein	65 (91,5%)	47 (92,2%)	18 (90%)	61 (89,7%)	46 (92%)	15 (83,3%)	58 (90,6%)	37 (90,2%)	21 (91,3%)
Tachy-arrhythmia	**Ja**	**3 (4,2%)**	**2 (3,9%)**	**1 (5%)**	**4 (5,9%)**	**2 (4%)**	**2 (11,1%)**	**3 (4,7%)**	**2 (4,9%)**	**1 (4,3%)**
	nein	68 (95,8%)	49 (96,1%)	19 (95%)	64 (94,1%)	48 (96%)	16 (88,9%)	61 (95,3%)	39 (95,1%)	22 (95,7%)
Sturz ohne Fraktur	**ja**	**4 (5,6%)**	**2 (3,9%)**	**2 (10%)**	**7 (10,3%)**	**4 (8%)**	**3 (16,7%)**	**4 (6,25%)**	**4 (9,8%)**	**0 (0%)**
	nein	67 (94,4%)	49 (96,1%)	18 (90%)	61 (89,7%)	46 (92%)	15 (83,3%)	60 (93,75%)	37 (90,2%)	23 (100%)
Sturz mit Fraktur	**ja**	**5 (7%)**	**3 (5,9%)**	**2 (10%)**	**5 (7,4%)**	**4 (8%)**	**1 (5,6%)**	**4 (6,25%)**	**2 (4,9%)**	**2 (8,7%)**
	nein	66 (93%)	48 (94,1%)	18 (90%)	63 (92,6%)	46 (92%)	17 (94,4%)	60 (93,75%)	39 (95,1%)	21 (91,3%)
Vomitus oder Diarrhoe	**ja**	**6 (8,5%)**	**3 (5,9%)**	**3 (15%)**	**5 (7,4%)**	**2 (4%)**	**3 (16,7%)** *p 0,077***	**9 (14,1%)**	**6 (14,6%)**	**3 (13%)**
	nein	65 (91,5%)	48 (94,1%)	17 (85%)	63 (92,6%)	48 (96%)	15 (83,3%)	55 (85,9%)	35 (85,4%)	20 (87%)
Hydropische Dekompen-sation	**ja**	**10 (14,1%)**	**6 (11,8%)**	**4 (20%)**	**1 (1,5%)**	**1 (2%)**	**0 (0%)**	**8 (12,5%)**	**4 (9,8%)**	**4 (17,4%)**
	nein	61 (85,9%)	45 (88,2%)	16 (80%)	67 (98,5%)	49 (98%)	18 (100%)	56 (87,5%)	37 (90,2%)	19 (82,6%)
Exsikkose	**ja**	**13 (18,3%)**	**10 (19,6%)**	**3 (15%)**	**9 (13,2%)**	**3 (6%)**	**6 (33,3%)** *p 0,003***	**11 (17,2%)**	**5 (12,2%)**	**6 (26,1%)**
	nein	58 (81,7%)	41 (80,4%)	17 (85%)	59 (86,8%)	47 (94%)	12 (66,7%)	53 (82,8%)	36 (87,8%)	17 (73,9%)
Dyspnoe	**ja**	**15 (21,1%)**	**9 (17,6%)**	**6 (30%)**	**13 (19,1%)**	**10 (20%)**	**3 (16,7%)**	**11 (17,2%)**	**7 (17,1%)**	**4 (17,4%)**
	nein	65 (78,9%)	42 (82,4%)	14 (70%)	55 (80,9%)	40 (80%)	15 (83,3%)	53 (82,8%)	34 (82,9%)	19 (82,6%)
klinische Befunde										
Vorhof-flimmern*	**ja**	**29 (40,8%)**	**21 (41,2%)**	**8 (40%)**	**26 (38,2%)**	**19 (38%)**	**7 (38,9%)**	**40 (62,5%)**	**22 (53,7%)**	**18 (78,3%)** *p 0,051***
	nein	42 (59,2%)	30 (58,8%)	12 (60%)	42 (61,8%)	31 (62%)	11 (61,1%)	24 (37,5%)	19 (46,3%)	5 (21,7%)
Tachykardie (Hf > 90/min) *	**ja**	**26 (36,6%)**	**20 (39,2%)**	**6 (30%)**	**12 (17,6%)**	**8 (16%)**	**4 (22,2%)**	**15 (23,4%)**	**11 (26,8%)**	**4 (17,4%)**
	nein	45 (63,4%)	31 (60,8%)	14 (70%)	56 (82,4%)	42 (84%)	14 (77,8%)	49 (76,6%)	30 (73,2%)	19 (82,6%)
Unterschenkel-ödeme	**ja**	**18 (25,4%)**	**14 (27,5%)**	**4 (20%)**	**15 (22,1%)**	**13 (26%)**	**2 (11,1%)**	**14 (21,9%)**	**10 (24,4%)**	**4 (17,4%)**
	nein	53 (74,6%)	37 (72,5%)	16 (80%)	53 (77,9%)	37 (74%)	16 (88,9%)	50 (78,1%)	31 (75,6%)	19 (82,6%)
Dyspnoe	**ja**	**20 (28,2%)**	**14 (27,5%)**	**6 (30%)**	**13 (19,1%)**	**11 (22%)**	**2 (11,1%)**	**19 (29,7%)**	**12 (29,3%)**	**7 (30,4%)**
	nein	51 (71,8%)	37 (72,5%)	14 (70%)	55 (80,9%)	39 (78%)	16 (88,9%)	45 (70,3%)	29 (70,7%)	16 (69,6%)
Trockene Schleimhäute	**ja**	**26 (36,6%)**	**20 (39,2%)**	**6 (30%)**	**20 (29,4%)**	**11 (22%)**	**9 (50%)** *p 0,025***	**15 (23,4%)**	**7 (17,1%)**	**8 (34,8%)**
	nein	45 (63,4%)	31 (60,8%)	14 (70%)	48 (70,6%)	39 (78%)	9 (50%)	49 (76,6%)	34 (82,9%)	15 (65,2%)
Diarrhoe	**ja**	**4 (5,6%)**	**2 (3,9%)**	**2 (10%)**	**2 (2,9%)**	**1 (2%)**	**1 (5,6%)**	**6 (9,4%)**	**3 (7,3%)**	**3 (13%)**
	nein	67 (94,4%)	49 (96,1%)	18 (90%)	66 (97,1%)	49 (98%)	17 (94,4%)	58 (90,6%)	38 (92,7%)	20 (87%)
Volämie bei Aufnahme										

n	19	14	5	13	11	2	24	16	8
Hypovolämie	8 (42,1%)	6 (42,9%)	2 (40%)	2 (15,4%)	2 (18,2%)	0 (0%)	8 (33,3%)	6 (37,5%)	2 (25%)
Hypervolämie	11 (57,9%	8 (57,1%)	3 (60%)	11 (84,6%)	9 (81,8%)	2 (100%)	16 (66,7%)	10 (62,5%)	6 (75%)

** Im Aufnahme – EKG ** p = Signifikanz (Vergleich leichte/schwere Hypokaliämie)*

Die Untergruppe der klinischen Befunde kann in dieser Arbeit aufgrund der Fallzahlen eingeschränkt Berücksichtigung finden:

Trockene Schleimhäute waren signifikant häufiger unter Thiaziddiuretikum-Monotherapie bei Patienten mit schwerer Hypokaliämie im Vergleich zu solchen mit leichter Hypokaliämie zu finden (Anzahl n=9 (50%) vs. n=11 (22%); p=0,025). In der Gruppe der sequenziellen Nephronblockade (n=8 (34,8%) vs. n=7 (17,1%); p=0,109) und der Schleifendiuretikum-Monotherapie (n=6 (30%) vs. n=20 (39,2%); p=0,468) war dies nicht nachzuweisen.

Patienten mit sequenzieller Nephronblockade und schwerer Hypokaliämie hatten häufiger Vorhofflimmern im Aufnahme-EKG als Patienten mit sequenzieller Nephronblockade und leichter Hypokaliämie (n=18 (78,3%) vs. n=22 (53,7%); p=0,051). Die Signifikanz wurde knapp verfehlt.

Bei den beiden anderen Diuretikagruppen (Schleifen- bzw. Thiaziddiuretikum-Monotherapie) war dieser Unterschied nicht zu finden.

3.4.1.4 Diuretika und soziale Versorgung

In allen drei Diuretika-Untergruppen waren Patienten mit leichter Hypokaliämie vor stationärer Aufnahme tendenziell häufiger zu Hause und Patienten mit schwerer Hypokaliämie häufiger im Heim versorgt (**Tabelle 37**). Statistisch signifikant war dieser Unterschied nicht.

Tabelle 37 soziale Versorgung und unterschiedliche Diuretikatherapien der Studienkohorte (leichte Hypokaliämie: Kaliumwert 3,0 - 3,4 mmol/l, schwere Hypokaliämie: Kaliumwert < 3,0 mmol/l)

Soziale Versorgung bei Aufnahme	Schleifendiuretikum-Monotherapie			Thiaziddiuretikum-Monotherapie			Sequenzielle Nephronblockade		
	Alle Hypo-kaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypo-kaliämie	Schwere Hypo-kaliämie	Alle Hypo-kaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypo-kaliämie	Schwere Hypo-kaliämie	Alle Hypo-kaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypo-kaliämie	Schwere Hypo-kaliämie
Anzahl n	69	49	20	65	47	18	63	41	22
Zu Hause	32 (46,4%)	25 (51%)	7 (35%)	38 (58,5%)	29 (61,7%)	9 (50%)	36 (57,1%)	26 (63,4%)	10 (45,5%)
Im Heim	37 (53,6%)	24 (49%)	13 (65%) *p 0,226**	27 (41,5%)	18 (38,3%)	9 (50%) *p 0,392**	27 (42,9%)	15 (36,6%)	12 (54,5%) *p 0,170**

** p = Signifikanz (Vergleich leichte/schwere Hypokaliämie)*

3.4.1.5 Aufnahmesituation und soziale Versorgung ohne Diuretikum in der Vormedikation

Vergleicht man die Patienten des Studienkollektivs, welche kein Diuretikum in der Vormedikation hatten (31 der 255 hypokaliämen Patienten = 12,2%), mit denen, die mindestens 1 Diuretikum (egal welches) hatten (224 der 255 hypokaliämen Patienten = 87,8%), so ergaben sich folgende Ergebnisse (**Tabelle 38**):

Patienten ohne Diuretikum in der Vormedikation hatten seltener Vorhofflimmern im Aufnahme-EKG (Anzahl n=5 (16,1%) vs. n=100 (44,6%); p=0,002) und in keinem Fall eine Hypervolämie (n=0 (0%) vs. n=39 (66,1%), p=0,002). Das Fehlen von Dyspnoe (n=2 (6,5%) vs. n=42 (18,75%); p=0,089) oder Unterschenkelödemen (n=3 (9,7%) vs. n=51 (22,8%), p=0,095) bei Aufnahme verfehlte in dieser Gruppe nur jeweils knapp das Signifikanzniveau. Für neu aufgetretenes Vorhofflimmern (n=1 (3,2%) vs. n=15 (6,7%), p=0,455), Synkope bei Aufnahme (n=1 (3,2%) vs. n=21 (9,4%), p=0,253), Sturz ohne Fraktur (n=0 (0%) vs. n=17 (7,6%), p=0,112), hydropische Dekompensation (n=1 (3,2%) vs. n=20 (8,9%), p=0,279), Tachykardie (n=6 (19,4%) vs. n=60 (26,8%), p=0,376) im Aufnahme-EKG zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei den Patienten ohne Diuretika-Vormedikation lag häufiger eine klinische Hypovolämie bei Aufnahme vor (n=6 (100%) vs. n=20 (33,9%); p=0,002), die Anzahl an Sturzereignissen mit Fraktur vor Aufnahme war hingegen höher als bei Patienten mit Diuretikum-Vormedikation (n=6 (19,4%) vs. n=16 (7,1%); p=0,023).

Tabelle 38 Aufnahmesituation und soziale Versorgung ohne Diuretikavormedikation (p = Signifikanz; Vergleich mit und ohne Duretikum)

		Anzahl n	Diuretikum in Vormedikation		
			Ja (jegliches)	Nein (kein einziges)	*Signifikanz p*
Anzahl n			224 (87,8%)	31(12,2%)	
Aufnahmediagnosen					
Neu aufgetretenes Vorhofflimmern	ja	16	15 (6,7%)	1 (3,2%)	*0,455*
	nein	239	209 (93,3%)	30 (96,8%)	
Synkope bei Aufnahme	ja	22	21 (9,4%)	1 (3,2%)	*0,253*
	nein	233	203 (90,6%)	30 (96,8%)	
Tachyarrhythmia bei Aufnahme	Ja	13	11 (4,9%)	2 (6,5%)	*0,715*

	nein	242	213 (95,1%)	29 (93,5%)	
Sturz bei Aufnahme ohne Fraktur	ja	17	17 (7,6%)	0 (0%)	*0,112*
	nein	238	207 (92,4%)	31 (100%)	
Sturz bei Aufnahme mit Fraktur	ja	22	16 (7,1%)	6 (19,4%)	***0,023***
	nein	233	208 (92,9%)	25 (80,6%)	
Vomitus oder Diarrhoe bei Aufnahme	ja	27	24 (10,7%)	3 (9,7%)	*0,860*
	nein	228	200 (89,3%)	28 (90,3%)	
Hydropische Dekompensation bei Aufnahme	ja	21	20 (8,9%)	1 (3,2%)	*0,279*
	nein	234	204 (91,1%)	30 (96,8%)	
Exsikkose bei Aufnahme	ja	44	37 (16,5%)	7 (22,6%)	*0,402*
	nein	211	187 (83,5%)	24 (77,4%)	
Dyspnoe bei Aufnahme	ja	44	42 (18,75%)	2 (6,5%)	*0,089*
	nein	211	182 (81,25%)	29 (93,5%)	
Klinische Befunde					
Volämie bei Aufnahme Diuretikum ja: n=59; nein: n= 6	Hypovolämie	26	20 (33,9%)	6 (100%)	***0,002***
	Hypervolämie	39	39 (66,1%)	0 (0%)	
Vorhofflimmern im EKG bei Aufnahme	ja	105	100 (44,6%)	5 (16,1%)	***0,002***
	nein	150	124 (55,4%)	26 (83,9%)	
Tachykardie mit Hf > 90/min im EKG bei Aufnahme	ja	66	60 (26,8%)	6 (19,4%)	*0,376*
	nein	189	164 (73,2%)	25 (80,6%)	
Unterschenkelödeme	ja	54	51 (22,8%)	3 (9,7%)	*0,095*
	nein	201	173 (77,2%)	28 (90,3%)	
Dyspnoe	ja	59	55 (24,6%)	4 (12,9%)	*0,149*
	nein	196	169 (75,4%)	27 (87,1%)	
Trockene Schleimhäute	ja	82	68 (30,4%)	14 (45,2%)	*0,098*
	nein	173	156 (69,6%)	17 (54,8%)	
Diarrhoe	ja	17	15 (6,7%)	2 (6,5%)	*0,959*
	nein	238	209 (93,3%)	29 (93,5%)	
Soziale Versorgung					
Soziale Versorgung vor Aufnahme Diuretikum ja: n=217; nein: n=30	Zu Hause	139	118 (54,4%)	21 (70%)	*0,106*
	Im Heim	108	99 (45,6%)	9 (30%)	

3.4.1.6 Diuretika im zeitlichen Verlauf

Um die Veränderungen des Diuretikagebrauchs zu beschreiben, wurden die Dosierungen zu Beginn und am Ende der stationären Behandlung in den einzelnen Hypokaliämie-Gruppen verglichen. Dabei wurde immer der jeweils errechnete Mittelwert der Dosis pro Diuretikum verwendet (**Tabelle 39**).

Tabelle 39 Dosierung der Diuretika zu Beginn und am Ende der stationären Behandlung (Mittelwerte; SD Standardabweichung, p: Signifikanz, Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

		Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l			Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l			Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l		
	Einheit	Erster Wert (SD)	Letzter Wert (SD)	*p*	Erster Wert (SD)	Letzter Wert (SD)	*p*	Erster Wert (SD)	Letzter Wert (SD)	*p*
HCT	*mg*	18,6 (+/-8,5)	10,3 (+/-10,3)	***<0,001***	19,4 (+/- 9,0)	11,6 (+/- 10,8)	***<0,001***	16,2 (+/-6,5)	6,6 (+/-8)	***0,001***
Xipamid	*mg*	18,5 (+/-11)	9,3 (+/-11,2)	***<0,001***	18,5 (+/- 11,2)	10,6 (+/- 11,7)	***0,001***	18,6 (+/- 11,1)	7,5 (+/- 10,6)	***0,003***
Furosemid	*mg*	72,6 (+/- 50,1)	48,3 (+/-80,8)	***<0,001***	64,7 (+/- 42,1)	50,7 (+/- 94,2)	***0,001***	85,9 (+/- 60,4)	44,3 (+/- 51,7)	***0,012***
Torasemid	*mg*	19,9 (+/- 26,0)	13,4 (+/-27,4)	***<0,001***	17,2 (+/- 24,7)	13,0 (+/- 23,8)	***0,001***	26,2 (+/- 28,4)	14,4 (+/- 34,9)	***0,001***
Spirono-lacton	*mg*	35,4 (+/- 16,6)	13,9 (+/-18,1)	***0,041***	32,5 (+/- 16,8)	12,5 (+/- 20,9)	*0,066*	50,0 (+/-0)	16,7 (+/- 14,4)	-

Alle Schleifen- und Thiaziddiuretika wurden während des stationären Aufenthaltes in der Dosis reduziert. Dies gilt für alle Ausprägungen der Hypokaliämie, wobei in der Gruppe der schweren Hypokaliämien die Dosisreduktion jeweils um ungefähr die Hälfte am größten war. Bei HCT (von 16,2 mg im Durchschnitt auf 6,6 mg) und Xipamid (von 18,6 mg im Durchschnitt auf 7,5 mg) wurde die Dosis sogar um ca. 60% reduziert.

3.4.2 Orale Kaliumsubstitution (Kaliumcitrat, Kaliumchlorid)

Zum Aufnahmezeitpunkt war die Anzahl der Patienten mit oraler Kaliumsubstitution in allen Hypokaliämie-Gruppen gering; Kaliumchlorid hatten tendenziell mehr Patienten in der Vormedikation (7 bis 9%) als Kaliumcitrat (3 bis knapp 7%).

Bei Entlassung hatten in allen Hypokaliämie-Untergruppen ungefähr doppelt so viele Patienten Kaliumcitrat in ihrem Medikamentenplan. Die größte Zunahme war bei Kaliumchlorid in der Gruppe der leichten Hypokaliämien zu verzeichnen (von 7% auf

17%, p=0,012); hier wurde das Signifikanzniveau erreicht. Auffällig war, dass in der Untergruppe der schweren Hypokaliämien bei Entlassung weniger Patienten Kaliumchlorid in der Medikation hatten als bei Aufnahme (von 9% auf knapp 7%), siehe **Tabelle 40**.

Tabelle 40 orale Kaliumsubstitution bei Aufnahme und Entlassung (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

		Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signifi-kanz p*
Anzahl n		*255*	*180*	*75*	
Kaliumcitrat	Bei Aufnahme	11 (4,3%)	6 (3,3%)	5 (6,7%)	
	Bei Entlassung	24 (9,4%)	16 (8,9%)	8 (10,7%)	
Kaliumchlorid	Bei Aufnahme	20 (7,8%)	13 (7,2%)	7 (9,3%)	
	Bei Entlassung	36 (14,1%)	31 (17,2%)	5 (6,7%)	***0,012***

Die Dosierungen der oralen Kaliumsubstitution zu Beginn und am Ende der stationären Behandlung sind in **Tabelle 41** aufgeführt.

Tabelle 41 Dosierung der oralen Kaliumsubstitution zu Beginn und am Ende der stationären Behandlung (Mittelwert, p: Signifikanz, Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

		Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l			Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l			Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l		
	Einheit	Erster Wert (SD)	Letzter Wert (SD)	*p*	Erster Wert (SD)	Letzter Wert (SD)	*p*	Erster Wert (SD)	Letzter Wert (SD)	*p*
Kalium-citrat	*mmol/d*	20,7 (34,4)	35,2 (27,1)	***0,016***	11,1 (17,1)	27 (17,5)	*0,056*	36,4 (48,8)	53,3 (36,1)	*0,139*
Kalium-chlorid	*mmol/d*	10 (16,2)	22,5 (22,3)	***0,001***	7,4 (12,7)	19,2 (12,9)	***0,001***	21,6 (25)	42,5 (49,4)	*0,465*

Signifikante Dosissteigerungen fanden sich sowohl bei Kaliumcitrat als auch bei Kaliumchlorid in den Gruppen der Gesamt-Hypokaliämien und der leichten Hypokaliämien (p = 0,001, bzw. p = 0,016).

3.4.3 ACE-Hemmer und Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten

Tabelle 42 listet die Anzahl der Patienten mit ACE-Hemmer oder Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten in der Vormedikation auf.

Tabelle 42 ACE-Hemmer oder AT-1-Rezeptor-Antagonisten (= RAAS-Blockade) bei Aufnahme (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

		Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*Signifi-kanz p*
Anzahl n		*255*	*180*	*75*	
ACE-Hemmer *n=109*	Enalapril	31 (12,2%)	22 (12,2%)	9 (12%)	*0,961*
	Lisinopril	7 (2,7%)	6 (3,3%)	1 (1,3%)	*0,373*
	Ramipril	60 (23,5%)	44 (24,4%)	16 (21,3%)	*0,594*
	Andere ACE-Hemmer	11 (4,3%)	8 (4,4%)	3 (4%)	*0,874*
AT-1-Rezeptor-Blocker *n=20*	Candesartan	8 (3,1%)	7 (3,9%)	1 (1,3%)	*0,286*
	Irbesartan	1 (0,4%)	1 (0,6%)	0 (0%)	*0,518*
	Losartan	6 (2,4%)	5 (2,8%)	1 (1,3%)	*0,488*
	Olmesartan	2 (0,8%)	2 (1,1%)	0 (0%)	*0,359*
	Telmisartan	1 (0,4%)	1 (0,6%)	0 (0%)	*0,518*
	Valsartan	2 (0,8%)	1 (0,6%)	1 (1,3%)	*0,521*
ACE-Hemmer oder AT-1-Rezeptor-Antagonisten (= RAAS-Blockade) insgesamt,		129 (50,6%)	97 (53,9%)	32 (42,7%)	0,102
davon RAAS-Blockade und Diuretikum		53 (20,8%)	41 (22,8%)	12 (16%)	0,238
RAAS-Blockade ohne Diuretikum		76 (29,8%)	56 (31,1%)	20 (26,7%)	
Keine RAAS-Blockade		126 (49,4%)	83 (46,1%)	43 (57,3%)	

In allen Hypokaliämie-Gruppen kamen ACE-Hemmer in der Vormedikation deutlich häufiger zum Einsatz als AT-1-Rezeptor-Antagonisten („alle Hypokaliämien“ 42,7% vs. 7,8%; „leichte Hypokaliämie“ 44,4% vs. 9,4%; „schwere Hypokaliämie“ 38,7% vs. 4%).
Ramipril war das am meisten verordnete Medikament (60; 23,5%). Für keines der Medikamente war eine Korrelation mit dem Schweregrad der Hypokaliämie zu finden.

Knapp die Hälfte der Patienten mit Hypokaliämien < 3,5 mmol/l (49,4%) hatten keine RAAS-Blockade (d.h. weder ACE-Hemmer noch AT-1-Blocker) in der Vormedikation, von den restlichen 129 Patienten (50,6%) mit ACE-Hemmer oder AT-1-Rezeptor-Antagonisten in der Vormedikation hatten 53 eine RAAS-Blockade kombiniert mit einem Diuretikum (was einem Anteil von ca. 40% entspricht). Damit hatte etwa jeder fünfte Patient (20,8%) der Studienkohorte bei Aufnahme eine RAAS-Blockade kombiniert mit einem Diuretikum. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Schweregrade der Hypokaliämie konnte keine Signifikanz gefunden werden (p=0,238).

Betrachtet man die verschiedenen Schweregrade der Hypokaliämie einzeln, so ergibt sich folgendes Bild:

- „leichte Hypokaliämie“: 83 Patienten (46,1%) ohne RAAS-Blockade, 56 Patienten (31,1%) mit einer RAAS-Blockade und 41 Patienten (22,8%) mit einer Kombination aus RAAS-Blockade und Diuretikum.
- „schwere Hypokaliämie“: 43 Patienten (57,3%) ohne RAAS-Blockade, 20 Patienten (26,7%) mit einer RAAS-Blockade und 12 Patienten (16%) mit einer Kombination aus RAAS-Blockade und Diuretikum.

3.4.4 Andere Medikamente bei Aufnahme

Die untersuchten Patienten hatten noch eine Reihe anderer Medikamente in der Vormedikation, welche in **Tabelle 43** zusammenfassend dargestellt sind.

Tabelle 43 sonstige Medikamente bei Aufnahme (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

		Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l	Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l	Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l	*p Signifi-kanz*
Anzahl n		*255*	*180*	*75*	
Betablocker	Bisoprolol	12 (4,7%)	2 (1,1%)	10 (13,3%)	***<0,001***
	Metoprolol	2 (0,8%)	0 (0%)	2 (2,7%)	***0,028***
Calcium-antagonisten	Amlodipin	11 (4,3%)	2 (1,1%)	9 (12%)	***<0,001***
	Lercandipin	1 (0,4%)	1 (0,6%)	0 (0%)	*0,518*
Antikoagulanzien	Marcumar	39 (15,3%)	29 (16,1%)	10 (13,3%)	*0,574*
	DOAK	5 (2%)	4 (2,2%)	1 (1,3%)	*0,641*
	Nieder-molekulare Heparine	15 (5,9%)	9 (5%)	6 (8%)	*0,354*
Aggregations-hemmer	ASS	99 (38,8%)	73 (40,6%)	26 (34,7%)	*0,379*
	Clopidogrel	9 (3,5%)	4 (2,2%)	5 (6,7%)	*0,080*
Analgetika	Metamizol	80 (31,4%)	58 (32,2%)	22 (29,3%)	*0,651*
	Tilidin/Naloxon	30 (11,8%)	19 (10,6%)	11 (14,7%)	*0,353*
Statine		40 (15,7%)	30 (16,7%)	10 (13,3%)	*0,505*
NSAR	Ibuprofen	17 (6,7%)	12 (6,7%)	5 (6,7%)	*1*
Antidepressivum	Citalopram	20 (7,8%)	15 (8,3%)	5 (6,7%)	*0,652*
Schilddrüsen-hormon	Levothyroxin	45 (17,6%)	32 (17,8%)	13 (17,3%)	*0,932*
Anzahl n		*112*	*80*	*32*	
Steroide per os	Oberhalb Schwellendosis	3 (2,7%)	3 (3,7%)	0 (0%)	*0,267*
Steroide per os	Unterhalb Schwellendosis	11 (9,8%)	7 (8,7%)	4 (12,5%)	*0,547*
Steroide inhalativ		11 (9,8%)	9 (11,2%)	2 (6,2%)	*0,422*
Inhalative Betasympathomimetika		15 (13,4%)	12 (15%)	3 (9,4%)	*0,430*

Patienten mit schwerer Hypokaliämie hatten signifikant häufiger Betablocker (Bisoprolol p<0,001; Metoprolol p=0,028) sowie den Calciumantagonisten Amlodipin (p<0,001) in der Vormedikation.

3.5 Outcome

3.5.1 Veränderungen der klinischen Parameter im zeitlichen Verlauf von stationärer Aufnahme bis zur Entlassung

Während des stationären Aufenthaltes veränderten sich sowohl die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte als auch das Gewicht der einzelnen untersuchten Patienten. Die jeweils in diesem Zeitraum erhobenen ersten und letzten Werte sind nochmals zusammenfassend in **Tabelle 44** dargestellt.

Tabelle 44 klinische Parameter im zeitlichen Verlauf (Mittelwerte; SD: Standardabweichung, p: Signifikanz, Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

		Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l			Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l			Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l		
	Einheit	Erster Wert (SD)	Letzter Wert (SD)	*p*	Erster Wert (SD)	Letzter Wert (SD)	*p*	Erster Wert (SD)	Letzter Wert (SD)	*p*
Systolischer Blutdruck	*mmHg*	134,6 (+/- 26)	124,6 (+/- 38,3)	***0,001***	135,7 (+/- 24,6)	125 (+/- 38,8)	***0,002***	132,2 (+/- 29,3)	123,8 (+/- 37,3)	*0,143*
Diastolischer Blutdruck	*mmHg*	72,2 (+/- 16,6)	69,5 (+/- 20,9)	*0,556*	73,5 (+/- 15,9)	70 (+/- 21,3)	*0,352*	69 (+/- 17,7)	68,1 (+/- 20,1)	*0,748*
Gewicht	*kg*	67,1 (+/- 12,2)	66,5 (+/- 14,5)	*0,066*	67,3 (+/- 11,1)	66,1 (+/- 14,3)	*0,068*	66,4 (+/- 14,9)	67,4 (+/- 15,2)	*0,531*

In der Gruppe aller Hypokaliämien < 3,5 mmol/l sowie der leichten Hypokaliämie reduzierte sich der systolische Blutdruck hoch signifikant (von ca. 135 mmHg auf 125 mmHg bei Entlassung), in der Gruppe der schweren Hypokaliämie war nur ein Trend erkennbar (132 mmHg auf 124 mmHg). Der durchschnittliche diastolische Blutdruck lag in allen Gruppen schon bei Aufnahme im Normbereich (zwischen 69 mmHg und 73 mmHg) und wurde im Verlauf jeweils nur leicht reduziert (auf Werte zwischen 68 mmHg und 70 mmHg).

3.5.2 Veränderungen der Laborparameter im zeitlichen Verlauf von stationärer Aufnahme bis zur Entlassung

Im zeitlichen Verlauf des stationären Aufenthaltes ergaben sich für die untersuchten Laborwerte Veränderungen, welche in **Tabelle 45** zusammengefasst dargestellt sind. Es wurde der jeweils erste Wert bei Aufnahme und der letzte Wert bei Entlassung verwendet.

Tabelle 45 Laborparameter (im Serum) bei Aufnahme und Entlassung (Mittelwerte; SD Standardabweichung; p: Signifikanz, Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)

		Alle Hypokaliämien < 3,5 mmol/l			Leichte Hypokaliämie 3,0 – 3,4 mmol/l			Schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l		
	Einheit	Erster Wert (SD)	Letzter Wert (SD)	*p*	Erster Wert (SD)	Letzter Wert (SD)	*p*	Erster Wert (SD)	Letzter Wert (SD)	*p*
Leukozyten	*/nl*	10,6 (+/- 5,3)	8,2 (+/-4,3)	***<0,001***	9,9 (+/-4,1)	7,8 (+/-2,7)	***<0,001***	12 (+/-7,3)	9,3 (+/-6,5)	***<0,001***
Hämoglobin	*g/dl*	12,6 (+/- 1,9)	11,9 (+/-1,9)	***<0,001***	12,5 (+/-1,9)	11,9 (+/-1,8)	***<0,001***	12,8 (+/-2)	11,8 (+/-2,1)	***<0,001***
Hämatokrit	*%*	37,6 (+/- 5,5)	35,8 (+/-5,4)	***<0,001***	37,6 (+/-5,4)	36 (+/-5,1)	***<0,001***	37,65 (+/-5,7)	35,5 (+/-6,1)	***<0,001***
Thrombozyten	*/nl*	257,5 (+/- 99,7)	250,6 (+/- 100)	*0,735*	251,1 (+/- 98,4)	247,4 (+/- 95,9)	*0,667*	284,5 (+/- 101,7)	263,5 (+/- 115,5)	*0,159*
Glucose	*mg/dl*	139,4 (+/- 46,7)	142,7 (+/- 45,9)	*0,108*	135,9 (+/- 41,6)	147,1 (+/- 42,7)	*0,395*	147,9 (+/- 56,5)	126,6 (+/-57,2)	*0,091*
CRP	*mg/l*	49,7 (+/- 69,9)	40,5 (+/- 51,2)	***0,033***	48,1 (+/- 69,9)	39,9 (+/- 54,2)	*0,211*	53,6 (+/- 70,2)	41,6 (+/-44,4)	*0,057*
Kalium	*mmol/l*	3,05 (+/- 0,3)	3,87 (+/- 0,7)	***<0,001***	3,21 (+/- 0,15)	3,85 (+/-0,6)	***<0,001***	2,66 (+/-0,2)	3,92 (+/-0,9)	***<0,001***
Calcium	*mmol/l*	2,25 (+/- 0,2)	2,2 (+/-0,2)	*0,495*	2,2 (+/-0,2)	2,2 (+/-0,2)	*0,865*	2,3 (+/-0,2)	2,3 (+/-0,3)	*0,164*
Phosphat	*mmol/l*	1,1 (+/- 0,3)	0,95 (+/-0,5)	*0,180*	1,2 (+/-0,4)	1,1 (+/-0,7)	-	0,98 (+/-0,3)	0,8 (+/-0,1)	-
Harnstoff	*mg/dl*	67,35 (+/- 60,1)	61,7 (+/-54)	***<0,001***	60,3 (+/- 47,6)	57,8 (+/- 49,5)	***0,002***	84,3 (+/- 80,6)	69,7 (+/-61,9)	***0,013***
Kreatinin	*mg/dl*	1,27 (+/- 0,7)	1,23 (+/-0,9)	***<0,001***	1,195 (+/-0,7)	1,18 (+/-0,8)	***0,002***	1,45 (+/-0,9)	1,35 (+/-0,95)	***0,006***
eGFR	*ml/min*	57,5 (+/- 23,4)	60,5 (+/- 24,3)	***<0,001***	59,4 (+/- 22,7)	62,2 (+/- 23,4)	***<0,001***	53 (+/- 24,4)	56,9 (+/-25,9)	***0,009***

Der Kaliumwert stieg bei allen Schweregraden der Hypokaliämie hoch signifikant an (p <0,001), und zwar in der Gruppe aller Hypokaliämien < 3,5 mmol/l von

durchschnittlich 3,05 mmol/l (3,05 +/- 0,3, Spannweite 2,1 – 3,4 mmol/l) auf 3,9 mmol/l (3,87 +/- 0,7, Spannweite 2,5 – 8,2 mmol/l); in der Gruppe der leichten Hypokaliämien von durchschnittlich 3,2 mmol/l (3,21 +/- 0,15, Spannweite 3,0 – 3,4 mmol/l) auf 3,85 mmol/l (3,85 +/- 0,6, Spannweite 2,7 – 6,8 mmol/l) und in der Gruppe der schweren Hypokaliämien von durchschnittlich 2,7 mmol/l (2,66 +/- 0,2; Spannweite 2,1 – 2,9 mmol/l) auf 3,9 mmol/l (3,92 +/- 0,9, Spannweiter 2,5 – 8,2 mmol/l).

Die übrigen Elektrolyte Calcium und Phosphat sowie Glucose änderten sich kaum.

Leukozyten, Hämoglobin und Hämatokrit sanken bis zur Entlassung in allen Gruppen der unterschiedlich stark ausgeprägten Hypokaliämie.

Harnstoff (p-Wert <0,001 - 0,013) und Kreatinin (p-Wert <0,001 - 0,006) sanken im Verlauf, entsprechend stieg die eGFR (p-Wert <0,001 - 0,009) unabhängig von der Ausprägung der Hypokaliämie.

4 Diskussion

In der Literatur sind bis dato nur wenige Studien zu finden, welche sich mit Hypokaliämie bei betagten bis hochbetagten Patienten beschäftigen. Liamis et al. (18) untersuchten Elektrolytstörungen der Allgemeinbevölkerung ab einem Lebensalter von 55 Jahren (Durchschnittsalter 70,27 Jahre) und fanden eine Hypokaliämie - Rate von 2,4%, in der Studie von Elliott und Braun (37), die sich nur auf gesunde Individuen jeden Alters bezieht, wird eine Hypokalämie - Prävalenz von weniger als 1% angegeben.

Untersuchungen von hospitalisierten Patienten finden sich häufiger: die Arbeitsgruppe von Kleinfeld (39) beschreibt eine Hypokaliämie bei 12,61% der im Durchschnitt 66,6 Jahre alten Patienten, Paice und Kollegen (40) eine Rate von 21% (Altersdurchschnitt 60 Jahre).

In unserer Studie betrug die Prävalenz der Hypokaliämie 13,1% (554 von 4213 Patienten), das untersuchte Patientenkollektiv war mit einem Durchschnittsalter von 88,67 Jahren deutlich älter; 70,6% (180 von 255 Patienten) hatten eine leichte und 29,4% (75 von 255 Patienten) eine schwere Hypokaliämie, wobei die Patienten mit schwerer im Vergleich zu leichter Hypokaliämie nochmals älter waren (88,91 Jahre vs. 88,57 Jahre). In der Arbeit von Crop und Kollegen (21) betrug der Anteil an schweren Hypokaliämien im Krankenhauskollektiv knapp 5%; hier lag der Altersdurchschnitt jedoch deutlich niedriger bei 57 Jahren. Vergleicht man auch die Ergebnisse mit der Studie von Arampatzis et al. (8), in der 11% aller Notfallzentrumpatienten mit Durchschnittsalter von 52 Jahren eine Hypokaliämie aufwiesen, kann zusammengefasst werden, dass zum einen die Prävalenz der Hypokaliämie in der Gesamtbevölkerung gering ist und mit dem Alter zunimmt (18).

Der Anteil mit knapp einem Drittel an schweren Hypokaliämien in unserem Patientenkollektiv erscheint relativ hoch, kann aber zum einen durch altersassoziierte Besonderheiten (32) als auch durch die Tatsache erklärt werden, dass unsere Individuen sich aufgrund einer akuten Erkrankung in einem Notfallzentrum vorstellten. Nicht selten war der Grund für die Vorstellung direkt kausal mit einer Elektrolytstörung verknüpft.

Vergleicht man das Geschlechterverhältnis unserer Studienkohorte (knapp 74% der Patienten waren Frauen) in der Literatur, entsprechen unsere Ergebnisse den Beobachtungen von Hawkins (47), Kleinfeld (39) und Flynn (38): Höheres Alter und weibliches Geschlecht scheinen häufiger mit einer Hypokaliämie einherzugehen. Allerdings nimmt der Anteil von Frauen in der Gesamtbevölkerung bei Hochbetagten aufgrund ihrer im Vergleich zu Männern höheren Lebenserwartung ebenfalls zu, was die Aussagekraft unserer Daten zur Prävalenz einschränkt.

Auch der hohe Anteil an gesetzlich betreuten Patienten von rund ein Drittel (34,5%) spiegelt den schlechten Allgemeinzustand unserer Patientenkohorte wider. Bei differenzierter Betrachtung der Hypokaliämie – Untergruppen hinsichtlich der sozialen Versorgung waren mehr Patienten mit schwerer Hypokaliämie vor Aufnahme im Pflegeheim untergebracht (52,1%), Patienten mit leichter Hypokaliämie mehr zu Hause versorgt (59,8%), wobei die häusliche Versorgung größtenteils nur durch Unterstützung von Angehörigen oder Pflegedienst möglich war. Dies war auch unter Einbeziehung der unterschiedlichen Diuretika-Vormedikationen festzustellen. Möglicherweise stehen diese Ergebnisse in Zusammenhang mit der Multimorbidität und Hilfsbedürftigkeit des im Alter fortgeschrittenen Patientenkollektivs mit oft zunehmend vorhandener Polypharmazie.

Hinsichtlich der Komorbiditäten zeigte sich, dass Erkrankungen aus dem kardiovaskulären Formenkreis bei Patienten mit Hypokaliämie < 3,5 mmol/l dominierten, führend die arterielle Hypertonie und chronisches Vorhofflimmern gefolgt von KHK, chronischer Herzinsuffizienz und Zustand nach Apoplex.

Eine Korrelation dieser Begleiterkrankungen mit der Schwere der Hypokaliämie konnte nicht beschrieben werden. Paice (40) konnte in seiner Untersuchung hospitalisierter Patienten (Diuretikumtherapie inbegriffen) ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der Schwere der Hypokaliämie und kardiovaskulären Erkrankungen finden.

Diese Ergebnisse waren zu erwarten, zumal kardiovaskuläre Erkrankungen auch in der Allgemeinbevölkerung am häufigsten sind (48).

Die im Vergleich mit der Literatur (18) höheren Prävalenzen sind darauf zurückzuführen, dass unser hochbetagtes Patientenkollektiv älter und polymorbider war. Zirka ein Drittel des untersuchten Kollektivs hatte eine Demenz (33,7%), insgesamt hatte jeder Patient im Durchschnitt mindestens drei Begleiterkrankungen. Dies unterstreicht die Multimorbidität unseres Studienkollektivs. Diese Ergebnisse

decken sich mit den in der Literatur beschriebenen Arbeiten über Multimorbidität bei Älteren und Polypharmazie (49), (50), (51), (52).

Die chronische Niereninsuffizienz als Vorerkrankung war mit 40,8% vertreten, führend die chronische Niereninsuffizienz im Stadium 3 (eGFR 30-59 ml/min) mit einer Prävalenz von 30%. Knapp 60% des Patientenkollektivs hatten jedoch eine klinisch normale Nierenfunktion. Signifikant häufiger waren leichte Hypokaliämien bei normaler Nierenfunktion bzw. leichter Niereninsuffizienz zu finden. Schwere Hypokaliämien lagen häufiger bei schwerer Niereninsuffizienz vor.

Erklärbar ist dies durch die renalen Kompensationsmechanismen, welche bei leichter Niereninsuffizienz erhalten sind (21) und bei schwerer Niereninsuffizienz nur mehr eingeschränkt funktionieren (18) sowie durch die höhere Dosis an Diuretika in höheren Stadien der Niereninsuffizienz. Im Vergleich der aktuellen Nierenfunktion (eGFR, Kreatinin, Harnstoff) bei Aufnahme und Entlassung waren die Retentionsparameter bei Aufnahme unabhängig der Schweregrade der Hypokaliämie höher und bis zur Krankenhausentlassung signifikant rückläufig. Ebenso sanken die Leukozyten-, Hämoglobin- und Hämatokritwerte in allen Gruppen hochsignifikant. Diese Ergebnisse legen den Rückschluss nahe, dass durch Flüssigkeitssubstitutionen initiale Dehydratationszustände im Sinne einer prärenalen Nierenfunktionsverschlechterung ausgeglichen werden konnten. Hierfür spricht auch, dass in unserer Studie am häufigsten eine Diagnose aus der Gruppe des „Volumenmangels“ zur stationären Aufnahme geführt hatte: in 19,2% der Fälle Vigilanzminderung, in 17,3% Exsikkose und in 10,6% Erbrechen/Durchfall, hierzu passend fanden sich bei annährend jedem dritten Patienten „trockene Schleimhäute“ (32,2%) als häufigster klinischer Aufnahmebefund. Im Vergleich der beiden Hypokaliämie – Gruppen lag bei Patienten mit schwerer Hypokaliämie signifikant häufiger eine Exsikkose vor, in dieser Untergruppe war Exsikkose sogar der häufigste Aufnahmegrund.

Die Hypokaliämie wurde in allen Gruppen adäquat behandelt, die Kaliumwerte stiegen jeweils hochsignifikant an.

Diese Ergebnisse sprechen für einen Zusammenhang zwischen Flüssigkeits- und Elektrolytdefizit und decken sich mit der Literatur (21): Hydratationsmangelzustände, oft gastrointestinal bedingt, sind häufiger mit Hypokaliämien, insbesondere schweren Hypokaliämien, assoziiert.

Weitere häufige Aufnahmegründe waren Unterschenkelödeme, Dyspnoe und Stürze (mit oder ohne Fraktur). Diese Symptome sind jedoch im hohen Alter zunehmend unspezifisch und erlauben keine Korrelation zum Elektrolytstatus.
Die Analyse der sono- und echokardiografisch erhobenen Befunde bei Aufnahme konnte keine zusätzliche Information zur Einschätzung des Flüssigkeitshaushaltes oder Korrelation zum Schweregrad der Hypokaliämie bzw. zu den Diuretikaklassen liefern. Die Mehrheit der Patienten zeigte eine euvoläme Vena cava inferior (33,3%) und eine normale linksventrikuläre Pumpfunktion (EF > 60%; 28,2%). Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass überhaupt bei nur knapp 60% der Studienkohorte eine Abdomensonografie und bei knapp 44% eine Echokardiografie bei Aufnahme durchgeführt worden waren.
Im EKG bei Aufnahme zeigte sich in über 40% Vorhofflimmern, knapp 26% Tachykardien > 90/min. Dies steht im Einklang mit den Studienergebnissen von Crop und Kollegen (21): Tachykardien bzw. Arrhythmien korrelieren zwar mit dem Vorhandensein einer Hypokaliämie, in unserer Studie allerdings nicht mit dem Schweregrad. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks oder des Körpergewichts mit dem Ausmaß der Hypokaliämie war nicht zu beobachten.
Erwartungsgemäß wurde mit knapp 90% (87,5%) die große Mehrheit unseres (hoch-) betagten Patientenkollektivs in konservative Krankenhausabteilungen, führend in die Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Geriatrie, aufgenommen, was aktuellen Empfehlungen zur Behandlung hochbetagter Patienten mit Multimorbidität (28) und den einhergehenden Besonderheiten des Alters (29) (33) entspricht.
10,6% unserer untersuchten Patienten mussten auf eine Intensivstation aufgenommen werden. Eine signifikante Korrelation zum Ausmaß der Hypokaliämie war nicht festzustellen, was dafürspricht, dass die Indikation zur intensivmedizinischen Behandlung vor allem durch die im Vordergrund stehende Grunderkrankung und andere Kriterien bedingt war. Nicht zuletzt dürfte das teils hohe Lebensalter der untersuchten Patientinnen und Patienten in Kombination mit individuellem Patientenwillen erheblichen Einfluss auf diese Entscheidung gehabt haben.
Während unseres Beobachtungszeitraumes verstarben knapp 10% (9,8%) der Patienten. Ein Vergleich mit der Literatur liefert sehr unterschiedliche Ergebnisse: bei Paice und Kollegen (40) lag die Wahrscheinlichkeit bei Vorliegen einer Hypokaliämie, während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben mit 20,7% relativ hoch,

Arampatzis (8) beschreibt eine Mortalität von nur 4,5%. Collins et al. (53) errechneten in ihrer Arbeit für die kleine Untergruppe der Hypokaliämie < 3,5 mmol/l (nur 4% der untersuchten Patienten) eine Mortalitätsrate von 45,5%. Der wahrscheinlichste Grund für diese hohe Varianz ist die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienkohorten, vor allem ihre unterschiedlichen Altersstrukturen.
In unserer Arbeit war die Schwere der Hypokaliämie assoziiert mit der Mortalität (14,7% bei Patienten mit schwerer Hypokaliämie, 7,8% bei Patienten mit leichter Hypokaliämie), wenngleich das Signifikanzniveau knapp verfehlt wurde (p=0,092). Diese Ergebnisse decken sich mit aktuellen Daten: Krogager und Kollegen (54) beschreiben eine Mortalität von 14,4% in der Gruppe der schweren bzw. 7% in der Gruppe der leichten Hypokaliämien, in der Arbeit von Paice (40) beträgt die Mortalitätsrate 24,9% bzw. 11%. In den Untersuchungen von Jensen et al. (55) konnte eine erhöhte 7-Tage und 30-Tage Mortalität berechnet werden, wenn eine schwere Hypokaliämie (Kalium < 2,9 mmol/l) vorlag.
Weitere Arbeiten ((56), (43), (57), (45)) wiesen eine erhöhte Mortalität bei Hypokaliämie auch in einzelnen Subgruppen von Patienten mit chronischer Nierenkrankheit oder Herzinsuffizienz nach.

Ein wesentlicher Teil unserer retrospektiven Analyse beschäftigte sich mit der Frage, inwieweit die Einnahme verschiedener Diuretika oder medikamentöser Kombinationstherapien bei hochbetagten Patienten mit einer Hypokaliämie von kleiner 3,5 mmol/l assoziiert war und ob Rückschlüsse auf die Multimorbidität, Hilfsbedürftigkeit und Mortalität gewonnen werden konnten.
Die große Mehrheit von 87,8% der mindestens 85 Jahre alten Patienten, die bei Aufnahme einen Serum-Kaliumwert kleiner 3,5 mmol/l hatten, hatte mindestens ein Diuretikum in der Vormedikation. Bei einem Drittel der Patienten (33,3%) fanden sich mindestens zwei Diuretika bei Aufnahme. Nur 12,2% des Kollektivs kamen mit Hypokaliämie ohne Diuretikum zur Aufnahme.
Im direkten Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Diuretikum zeigte sich - konform mit der Literatur (32) - eine signifikante Assoziation des Diuretikumeinsatzes mit chronischem Vorhofflimmern.

Es ist zu erwähnen, dass die Gruppe der Patienten ohne Diuretikamedikation sehr klein war (12,2% des Kollektivs), was eine verallgemeinernde Formulierung der Eigenschaften nur eingeschränkt zulässt.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Diuretikagebrauch und Mortalität konnte in unserer Studie nicht aufgezeigt werden, wenngleich die Letalitätsrate bei Patienten mit Diuretikum im Vergleich zur Gesamt-Studienkohorte leicht erhöht war (10,7% vs. 9,8%) und das Fehlen eines Diuretikums in der Vormedikation tendenziell mit einem häufigeren Überleben assoziiert war (96,8% vs. 89,3%).

Ohashi (58) und Guzzini (59) beschreiben in ihren Arbeiten fatale kardiale Arrhythmien durch schwere Indapamid-induzierte Hypokaliämien, Costache und Kollegen (19) untersuchten Patienten mit Herzinsuffizienz und kamen zu dem Schluss, dass diuretika-induzierte Hypokaliämien eine sehr wichtige Rolle bei der Entwicklung lebensbedrohlicher Herzrhythmussstörungen spielen können.

Eine diesbezüglich signifikante Korrelation konnte in unserer Analyse nicht herausgearbeitet werden. Ein Grund liegt möglicherweise in den teils sehr kleinen Fallzahlen der Untergruppen mit entsprechend eingeschränkter statistischer Aussagekraft.

Ob eine diuretika-induzierte Hypokaliämie das kardiovaskuläre Risiko erhöht, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (60). Bei Liamis und Kollegen (18) hatten 60% der Hypokaliämie-Patienten eine Diuretikamedikation, in der Studie von Crop et al. (21) waren es 36%. Bei Arampatzis und Kollegen (8) trat eine Hypokaliämie signifikant häufiger bei Patienten mit Diuretikamedikation auf (17% vs. 11%). Das untersuchte Kollektiv war jedoch jeweils deutlich jünger (70 Jahre bzw. 57 Jahre bzw. 52 Jahre im Durchschnitt). Auch Paice (40), Janko (61) und Lawson (62) kommen in ihren Studien hospitalisierter Patienten zu dem Ergebnis, dass Diuretika eine der häufigsten Gründe für Hypokaliämien sind.

Auch unsere Studie legt diesen Rückschluss nahe und bezieht sich dabei erstmals nur auf hochaltrige Patienten.

Diuretika werden bei älteren Patienten häufig eingesetzt. Eine Studie von Kubesova und Kollegen (32) konnte aufzeigen, dass 40% der Patienten über 75 Jahre mit akutem Koronarsyndrom und 40% der älteren Patienten ohne entsprechende Dauerdiagnose ebenfalls Diuretika in der Medikamentenliste angeführt hatten. Auch hier zeigte sich eine höhere Prävalenz für Hypokaliämie.

Ruedinger et al. (34) untersuchte betagte Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 82 Jahren hinsichtlich der Aufnahmediagnosen im Notfallzentrum. Fast jeder zweite Patient (47,2%) hatte mindestens ein Diuretikum in der Vormedikation; von diesen wurden zwei Drittel (65,6%) mit ernsten Beschwerden (z.B. generalisierte Schwäche) aufgenommen, vor allem, wenn eine Vortherapie mit mindestens zwei Diuretika oder einer Kombinationstherapie von RAAS-Blockern und Diuretika vorlag. Die bei alten Menschen häufig vorliegende Inappetenz mit konsekutiv verminderter Kaliumaufnahme kann dann bei unverändert fortgeführtem Einsatz von Thiaziden oder Schleifendiuretika zu einer sich selbst verstärkenden Hypokaliämie führen, da Volumendepletion und Hypotonie wiederum einen sekundären Aldosteronanstieg mit Kaliurese bewirken (63), (64), (58) (8), (65).
Wehling (20) beschreibt den übermäßigen und auch inadäquaten Einsatz von Diuretika vor allem in der älteren Bevölkerung als „Morbus diuretikus“, welcher zu schweren Elektrolytstörungen (Hypokaliämien werden in bis zu 8% angegeben) führen kann. In Statistiken tauchen Diuretika unter den fünf häufigsten Medikamentengruppen auf, die aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen zur Krankenhauseinweisung führen. Als Gründe für die Verordnung werden unter anderem niedrige Kosten angeführt (20).

In unserer Arbeit waren am häufigsten Schleifen- (54,2%) und Thiaziddiuretika (52,6%) in der Vormedikation zu finden. Diese Ergebnisse decken sich mit der gängigen Literatur (8), (32), (66), (67).
Die unterschiedlichen Diuretika-Regime waren im Patientenkollektiv relativ gleich verteilt.
In der quantitativen Auswertung fiel auf, dass in der Gruppe der schweren Hypokaliämien die Dosis an Schleifendiuretika (Furosemid und Torasemid) bei Aufnahme deutlich höher war als in der Gruppe der leichten Hypokaliämien, was eine Korrelation der Schleifendiuretikumdosis mit dem Ausmaß der Hypokaliämie nahelegt.
Unter dem Thiazid Xipamid war signifikant häufiger eine schwere Hypokaliämie (24% vs. 12,8%) festzustellen. Zudem konnte eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der Hypokaliämie, dem Vorhandensein eines Volumenmangels (trockene Schleimhäute, Exsikkose, Vomitus und/oder Diarrhoe) bei Aufnahme und dem Einsatz eines Thiazides hergestellt werden.

Bei Clayton et al. (67) wiesen 8,5% der Patienten unter Thiazidmedikation eine Hypokaliämie auf und es war zudem eine signifikante Assoziation mit der Dosishöhe festzustellen. Die ALLHAT-Studie (68) beschrieb bei 12,7% der Patienten unter Langzeit-Thiazid-Therapie die Entwicklung einer Hypokaliämie in einem Zweijahreszeitraum.
Auch Sandhofer und Kollegen (69) fanden bei älteren Patienten schwere Nebenwirkungen unter dem Thiazid Xipamid. Unklar ist, warum dieser Effekt nicht alle Diuretika betrifft.
Palmer et al. (65) stufen Schleifendiuretika potenter ein hinsichtlich Diureseeffektivität und Dehydratation, zumal die Transportsysteme, die Thiazide inhibieren, eine geringere Transportkapazität besitzen.
Es bleibt einschränkend anzumerken, dass Furosemid eine sehr variable Bioverfügbarkeit (12 – 112%) besitzt, das heißt, die Absorption sehr unterschiedlich ist (Sica et al. (29)) und mit dem Alter weiter abnimmt.

Alle untersuchten Diuretika wurden während des stationären Aufenthaltes hochsignifikant in der Dosis reduziert. Wie auch Arampatzis (8), Kubesova (32), Liamis (18) und Siegel (66) kommen wir in unserer retrospektiven Analyse zu dem Schluss, dass besonders bei betagten Patienten die Verordnung eines Diuretikums gut überlegt und die Dosierung ebenso wie die Elektrolyte engmaschig kontrolliert und an die jeweilige klinische Situation angepasst werden müssen, um Komplikationen zu vermeiden. Die frühzeitige Kaliumsupplementation bei Patienten unter diuretischer Therapie ist zu erwägen.

Bei Analyse der weiteren Vormedikation zeigte sich in unserer Studie, dass Patienten mit schwerer Hypokaliämie signifikant häufiger den Betablocker Bisoprolol oder Metoprolol bzw. den Calciumantagonisten Amlodipin einnahmen, ansonsten ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Medikamenten und der Schwere der Hypokaliämie. ACE-Hemmer waren – nach Diuretika - die am zweithäufigsten verordneten Medikamente. Etwa jeder zweite Patient hatte eine RAAS-Blockade bei Aufnahme (50,6%).
Die Stärke unserer retrospektiven Analyse lag in der umfassenden Charakterisierung von hochbetagten Patienten mit Hypokaliämien. Unsere Analyse ging dabei über das sonst in Studien übliche Maß an Datenerhebung hinaus und umfasste neben einfach

messbaren Parametern und Diagnosen auch umfangreiche demografische und soziale Daten. Die von uns erhobenen Daten entsprechen dem realen klinischen Alltag und wurden nicht durch in Studien häufig vorhandene Selektion von Probanden, Ausschlusskriterien oder artifizielle Studienbedingungen beeinflusst.

Wie alle retrospektiven Analysen leidet unsere Studie unter den strukturellen Nachteilen eines retrospektiven Studiendesigns. Eine Stratifizierung oder Randomisierung fand naturgemäß nicht statt. Während laborchemische Parameter standardisiert erhoben wurden, unterlagen die erhobenen klinischen Daten den Unwägbarkeiten des klinischen Alltags, etwa durch unterschiedliche Untersucher.

5 Zusammenfassung

Wir untersuchten mittels retrospektiver Analyse 255 zufällig ausgewählte Patienten ab einem Alter von 85 Jahren, die sich im Notfallzentrum des Krankenhauses Barmherzige Brüder Regensburg vorstellten und eine Hypokaliämie aufwiesen. Die Charakterisierung der untersuchten Patienten ergab ein durchschnittliches Alter von 88,7 Jahren, eine relativ hohe Prävalenz einer Hypokaliämie (13,1% aller über 85-Jährigen im Notfallzentrum) und ein hohes Maß an Multimorbidität. Knapp ein Drittel der Hypokaliämien war schwergradig. Eine schwere Hypokaliämie war dabei mit dem Alter, einer Versorgung im Pflegeheim, dem klinischen Aufnahmebild „Exsikkose“ und einer schlechteren Nierenfunktion bei Aufnahme assoziiert. Die Mortalität betrug insgesamt etwa 10% und war bei schwerer Hypokaliämie signifikant höher als bei leichter. Fast alle Patienten mit Hypokaliämie (87,8%) nahmen Diuretika, ein Drittel sogar mehrere gleichzeitig. Der Einsatz von Diuretika war assoziiert mit Vorhofflimmern. Die Einnahme von Xipamid und Kombinationen aus Diuretika waren im Vergleich zu anderen Monotherapien mit mehr schweren Hypokaliämien und Zeichen des Volumenmangels verbunden, bei sequenzieller Nephronblockade bestand zudem mehr Vorhofflimmern im Aufnahme-EKG und eine höhere Letalität.

Unsere Arbeit zeigt, dass die Hypokaliämie bei Hochbetagten eine häufige Aufnahmediagnose im Krankenhaus ist. Assoziationen hiermit fanden sich nicht nur in der Multimorbidität hochbetagter Menschen, sondern auch mit der Einnahme von weit verbreiteten und vielfach eingesetzten Medikamenten wie Diuretika. Unsere Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit einer sorgfältig abgewogenen Pharmakotherapie älterer Patienten auf – angepasst an sinnvolle Therapieziele und die besonderen physiologischen Besonderheiten im höheren Lebensalter.

6 Anhang

6.1 Tabellen

Tabelle 1 Ursachen einer Hyperkaliämie (angepasst nach (6)) 7
Tabelle 2 Ursachen einer Hypokaliämie (angepasst nach (6))..... 8
Tabelle 3 Elektrolytausscheidung im Harn im Vergleich zum Normalzustand ohne Diuretikum (angepasst nach (6)) 11
Tabelle 4 Klinische Manifestationen bei Störungen des Kaliumhaushaltes (zusammengefasst aus (17), (18), (19), (20), (21)) 11
Tabelle 5 Begleiterkrankungen 18
Tabelle 6 Medikamente bei Aufnahme (Vormedikation)..... 19
Tabelle 7 Aufnahmediagnosen 20
Tabelle 8 klinische Daten 21
Tabelle 9 Untersuchungsmethoden: Laborbestimmungen im Blut 23
Tabelle 10 Untersuchungsmethoden: Bestimmungen im Urin mittels Urinstreifentest 24
Tabelle 11 Untersuchungsmethoden: Bestimmung im Spontanurin 25
Tabelle 12 Untersuchungsmethoden: Urinkultur 25
Tabelle 13 Untersuchungsmethoden der Blutgasanalysegeräte IL - GEM premier 3500 und 4000..... 26
Tabelle 14 Häufigkeitsverteilung der erniedrigten Plasma-Kaliumwerte bei Aufnahme 30
Tabelle 15 Patientendaten: Alter, Geschlecht und mittlere Plasma-Kaliumkonzentration (Mittelwert +/- Standardabweichung (SD), kleinster (min) und höchster (max) Wert)..... 33
Tabelle 16 Daten der Studienkohorte (n=255): Alter, Geschlecht und mittlere Plasma-Kaliumkonzentration (Mittelwert +/- Standardabweichung (SD), kleinster (min) und höchster (max) Wert)..... 33
Tabelle 17 Studienkohorte: gesetzliche Betreuung 34
Tabelle 18 Studienkohorte: Soziale Versorgung der Patienten vor Aufnahme 34
Tabelle 19 Soziale Versorgung vor Aufnahme (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie) 35

Tabelle 20 chronische Begleiterkrankungen (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie) 36
Tabelle 21 vorbestehende chronische Niereninsuffizienz (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)..... 37
Tabelle 22 Aufnahmediagnosen (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)..... 38
Tabelle 23 klinischer Körperstatus (Mehrfachnennungen waren möglich; p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)..... 39
Tabelle 24 durch Abdomensonografie erhobener Flüssigkeitsstatus (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)..... 39
Tabelle 25 Befunde der kardialen Diagnostik (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie) 40
Tabelle 26 Vitalwerte 41
Tabelle 27 Laborwerte bei Aufnahme..... 42
Tabelle 28 Aufnahme des Patientenkollektivs in Fachabteilungen (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)..... 43
Tabelle 29 Intensivaufenthalt (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)..... 44
Tabelle 30 Letalität (Anzahl n; p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)..... 46
Tabelle 31 Diuretika bei Aufnahme (Patientenzahl n; p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie) 47
Tabelle 32 Dosisangaben der Diuretika bei Aufnahme (quantitative Auswertung) ... 49
Tabelle 33 Diuretikum und Letalität 50
Tabelle 34 Letalität ohne und mit Diuretikum 51
Tabelle 35 Letalität (p = Vergleich zwischen Diuretikagruppen und Schweregrad der Hypokaliämie)..... 51
Tabelle 36 Aufnahmediagnosen, klinische Befunde und unterschiedliche Diuretikatherapien der Studienkohorte, (leichte Hypokaliämie: Kaliumwert 3,0 - 3,4 mmol/l, schwere Hypokaliämie: Kaliumwert < 3,0 mmol/l) 52
Tabelle 37 soziale Versorgung und unterschiedliche Diuretikatherapien der Studienkohorte (leichte Hypokaliämie: Kaliumwert 3,0 - 3,4 mmol/l, schwere Hypokaliämie: Kaliumwert < 3,0 mmol/l) 53

Tabelle 38 Aufnahmesituation und soziale Versorgung ohne Diuretikavormedikation (p = Signifikanz; Vergleich mit und ohne Duretikum)..... 54
Tabelle 39 Dosierung der Diuretika zu Beginn und am Ende der stationären Behandlung (Mittelwerte; SD Standardabweichung, p: Signifikanz, Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)..... 56
Tabelle 40 orale Kaliumsubstitution bei Aufnahme und Entlassung (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)..... 57
Tabelle 41 Dosierung der oralen Kaliumsubstitution zu Beginn und am Ende der stationären Behandlung (Mittelwert, p: Signifikanz, Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie) 57
Tabelle 42 ACE-Hemmer oder AT-1-Rezeptor-Antagonisten (= RAAS-Blockade) bei Aufnahme (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie) 58
Tabelle 43 sonstige Medikamente bei Aufnahme (p: Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie) 60
Tabelle 44 klinische Parameter im zeitlichen Verlauf (Mittelwerte; SD: Standardabweichung, p: Signifikanz, Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)..... 61
Tabelle 45 Laborparameter (im Serum) bei Aufnahme und Entlassung (Mittelwerte; SD Standardabweichung; p: Signifikanz, Vergleich zwischen leichter und schwerer Hypokaliämie)..... 63

6.2 Abbildungen

Abbildung 1 Instrumentation Laboratory - GEM premier 3500 (Instrumentation Laboratory GmbH, 2009) 26
Abbildung 2 Instrumentation Laboratory - GEM premier 4000 (Instrumentation Laboratory GmbH, 2009) 26
Abbildung 3 Blutentnahmesystem für Blutgasanalysen 27
Abbildung 4 Verteilung der Plasma-Kaliumwerte aller Patienten ≥ 85 Jahre (n= 4213; 100%). Prozentzahlen in Klammern beziehen sich auf alle Patienten ≥ 85 Jahre. ... 29
Abbildung 5 Altersverteilung der Studienkohorte 30
Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung der erniedrigten Plasma-Kaliumwerte bei Aufnahme 31
Abbildung 7 Altersabhängige Verteilung der leichten (blau) und schweren (grün) Hypokaliämien in der Studienkohorte 32
Abbildung 8 aufnehmende Abteilungen aller Patienten mit Hypokaliämie < 3,5 mmol/l 44
Abbildung 9 Verteilung der unterschiedlichen Diuretika in den einzelnen Hypokaliämie-Gruppen 47
Abbildung 10 Patienten mit Hypokaliämie < 3,5 mmol/l und mindestens 1 Diuretikum in der Vormedikation 49

6.3 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AT1	Angiotensin1
ATP	Adenosintriphosphat
BAPTA	1,2-bis(o-Aminophenoxy)ethan-N,N,N´,N´-tetraester
BE	Basenabweichung
BMI	Body-Mass-Index
ca.	circa
CK	Creatinkinase
CKD	Chronic Kidney Disease
Cl^-	Chloridion
CLED-Agar	Cystine Lactose Electrolyte Deficient-Agar
cm	Zentimeter
CPS	Calcium-Polystyrol-Sulfonat
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
DOAK	Direktes orales Antikoagulanz
ECLIA	ElektroChemiLumineszenzImmuno-Assay
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Estimated glomeruläre Filatrationsrate
EKG	Elektrokardiografie
et al.	lateinisch: et alteri
fT3	freies T3
fT4	freies T4
g/dl	Gramm pro Deziliter
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HbA1c	Hämoglobin A1c, glykosylliertes Hämoglobin
$HCO3^-$	Hydrogencarbonationen bei aktuellem pH
HDL	High density Lipoprotein
HGB	Hämoglobinkonzentration
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IQR	Interquartile range
I.U.	International Unities
i.v.	intravenös
K^+	Kaliumion
KBE	Keimbildende Einheiten
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
kg	Kilogramm
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low density Lipoprotein
Li-Heparin-Plasma	Lithium-Heparin-Plasma

LV-Funktion	Linksventrikuläre Funktion
mg/l	Milligramm pro Liter
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
ml/min	Milliliter pro Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
mmol/mol	Millimol pro Mol
mOsmol/l	Milliosmol pro Liter
Na^+	Natriumion
NaF	Natriumfluorid
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
p	Signifikanz
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pH	lateinisch: potentia hydrogenii
pmol/l	Pikomol pro Liter
p.o.	per os
prim.	primär
PVC	Polyvinylchlorid
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
s.	siehe
SD	Standardabweichung
sek.	sekundär
SLS	Sodium-Lauryl-Sulfate
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTE	Transthorakale Echokardiografie
u.a.	unter anderem
VCI	Vena cava inferior
WBC	White Blood Cells
µIU/ml	Mikro International Units pro Milliliter
/µl	pro Mikroliter
/min	pro Minute
/nl	pro Nanoliter
≤	kleiner/gleich
<	kleiner
≥	größer/gleich
>	größer
=	gleich
⇑⇑	deutliche Zunahme
⇑	Zunahme
⇓	Abnahme
%	Prozent
°C	Grad Celsius

7 Literaturverzeichnis

1. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. Adv Physiol Educ. 2016;40(4):480-90.

2. Schmidt RF, Thews, G. . Physiologie des Menschen. 27. Auflage ed: Springer Verlag; 1997.

3. Youn JH, McDonough AA. Recent advances in understanding integrative control of potassium homeostasis. Annu Rev Physiol. 2009;71:381-401.

4. Rabelink TJ, Koomans HA, Hené RJ, Dorhout Mees EJ. Early and late adjustment to potassium loading in humans. Kidney Int. 1990;38(5):942-7.

5. Giebisch GH, Wang WH. Potassium transport--an update. J Nephrol. 2010;23 Suppl 16:S97-104.

6. Karrow T, Lang, R. . Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 7. Auflage ed1999.

7. Gallen IW, Rosa RM, Esparaz DY, Young JB, Robertson GL, Batlle D, et al. On the mechanism of the effects of potassium restriction on blood pressure and renal sodium retention. Am J Kidney Dis. 1998;31(1):19-27.

8. Arampatzis S, Funk GC, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, Zimmermann H, et al. Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. BMC Med. 2013;11:83.

9. Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med. 1998;339(6):387-95.

10. Wile D. Diuretics: a review. Ann Clin Biochem. 2012;49(Pt 5):419-31.

11. Bronner F. Renal calcium transport: mechanisms and regulation--an overview. Am J Physiol. 1989;257(5 Pt 2):F707-11.

12. Hropot M, Fowler N, Karlmark B, Giebisch G. Tubular action of diuretics: distal effects on electrolyte transport and acidification. Kidney Int. 1985;28(3):477-89.

13. Salvetti A, Ghiadoni L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update. J Am Soc Nephrol. 2006;17(4 Suppl 2):S25-9.

14. Skvortsov AA, Mareev VY, Chelmakina SM, Baklanova NA, Belenkov Iu N. [Efficacy and safety of long-term application of spironolactone in patients with

moderate and severe chronic heart failure receiving optimal therapy]. Kardiologiia. 2007;47(10):12-23.

15. Heshka J, Ruzicka M, Hiremath S, McCormick BB. Spironolactone for difficult to control hypertension in chronic kidney disease: an analysis of safety and efficacy. J Am Soc Hypertens. 2010;4(6):295-301.

16. Wozakowska-Kapłon B, Janowska-Molenda I. Iatrogenic hyperkalemia as a serious problem in therapy of cardiovascular diseases in elderly patients. Pol Arch Med Wewn. 2009;119(3):141-7.

17. John SK, Rangan Y, Block CA, Koff MD. Life-threatening hyperkalemia from nutritional supplements: uncommon or undiagnosed? Am J Emerg Med. 2011;29(9):1237.e1-2.

18. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. Am J Med. 2013;126(3):256-63.

19. Costache, II, Cimpoeşu D, Petriş O, Petriş AO. Electrolyte disturbances in patients with chronic heart failure--clinical, evolutive and therapeutic implications. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2012;116(3):708-13.

20. Wehling M. Morbus diureticus in the elderly: epidemic overuse of a widely applied group of drugs. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(6):437-42.

21. Crop MJ, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. Nephrol Dial Transplant. 2007;22(12):3471-7.

22. Edwards NC, Steeds RP, Chue CD, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. The safety and tolerability of spironolactone in patients with mild to moderate chronic kidney disease. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(3):447-54.

23. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, Eiam-ong S, Madias NE, Jaber BL. Efficacy and safety of combined vs. single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: a meta-analysis. Am J Hypertens. 2013;26(3):424-41.

24. Surabenjawong U, Thunpiphat N, Chatsiricharoenkul S, Monsomboon A. Prevalence of hyperkalemia in adult patients taking spironolactone and angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. J Med Assoc Thai. 2013;96(8):905-10.

25. United Nations - Department of Economic and Social Affairs PD. World Population Prospects: The 2017 Revision. 2017.

26. Hoßmann I. Die demografische Zukunft von Europa. Berlin: Berlin-Institut2008.
27. Bundesamt S. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2019.
28. Turgut F, Balogun RA, Abdel-Rahman EM. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade effects on the kidney in the elderly: benefits and limitations. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(7):1330-9.
29. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13(9):639-43.
30. Schröder M, Telschow C. Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J, editors. Arzneiverordnungs-Report 2017: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 783-92.
31. Dalakishvili S, Bakuradze N, Gugunishvili M, Djodjua R, Areshidze E. Treatment characteristics in elderly. Georgian Med News. 2010(187):48-51.
32. Kubesova HM, Weber P, Meluzinova H, Bielakova K, Matejovsky J. Benefits and pitfalls of cardiovascular medication in seniors. Wien Klin Wochenschr. 2013;125(15-16):425-36.
33. Alcázar Arroyo R. [Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease]. Nefrologia. 2008;28 Suppl 3:87-93.
34. Ruedinger JM, Nickel CH, Maile S, Bodmer M, Kressig RW, Bingisser R. Diuretic use, RAAS blockade and morbidity in elderly patients presenting to the Emergency Department with non-specific complaints. Swiss Med Wkly. 2012;142:w13568.
35. Gennari FJ. Hypokalemia. N Engl J Med. 1998;339(7):451-8.
36. Halperin ML, Kamel KS. Potassium. Lancet. 1998;352(9122):135-40.
37. Elliott TL, Braun M. Electrolytes: Potassium Disorders. FP Essent. 2017;459:21-8.
38. Flynn MA, Nolph GB, Baker AS, Martin WM, Krause G. Total body potassium in aging humans: a longitudinal study. Am J Clin Nutr. 1989;50(4):713-7.
39. Kleinfeld M, Borra S, Gavani S, Corcoran A. Hypokalemia: are elderly females more vulnerable? J Natl Med Assoc. 1993;85(11):861-4.

40. Paice BJ, Paterson KR, Onyanga-Omara F, Donnelly T, Gray JM, Lawson DH. Record linkage study of hypokalaemia in hospitalized patients. Postgrad Med J. 1986;62(725):187-91.
41. Alderman MH, Piller LB, Ford CE, Probstfield JL, Oparil S, Cushman WC, et al. Clinical significance of incident hypokalemia and hyperkalemia in treated hypertensive patients in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Hypertension. 2012;59(5):926-33.
42. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. Jama. 2012;307(2):157-64.
43. Ahmed A, Zannad F, Love TE, Tallaj J, Gheorghiade M, Ekundayo OJ, et al. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. Eur Heart J. 2007;28(11):1334-43.
44. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med. 2004;351(6):543-51.
45. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, Kiser M, Eisele G, Finkelstein F, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(5):762-9.
46. KDIGO Leitlinien zur klinischen Diagnostik, Bewertung, Vorbeugung und Behandlung von Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei chronischer Nierenerkrankung., (Jun 2009).
47. Hawkins RC. Gender and age as risk factors for hypokalemia and hyperkalemia in a multiethnic Asian population. Clin Chim Acta. 2003;331(1-2):171-2.
48. Herzstiftung D. 32. Deutscher Herzbericht 20202021. 32-5 p.
49. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. Jama. 2005;293(11):1348-58.
50. Kubesová H, Holik J, Bogrova I. The influence of new scientific information on the treatment of elderly patients in general practice. Acta Med Austriaca. 2001;28(2):52-5.
51. Kubesová H, Holík J, Weber P, Polcarová V, Matejovský J, Mazalová K, et al. [Drug consumption and risks of polypharmacotherapy in elderly population]. Cas Lek Cesk. 2006;145(9):708-11.

52. Zed PJ, Abu-Laban RB, Balen RM, Loewen PS, Hohl CM, Brubacher JR, et al. Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. Cmaj. 2008;178(12):1563-9.
53. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. Am J Nephrol. 2017;46(3):213-21.
54. Krogager ML, Søgaard P, Torp-Pedersen C, Bøggild H, Lee CJ, Bonde A, et al. Impact of plasma potassium normalization on short-term mortality in patients with hypertension and hypokalemia or low normal potassium. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1):386.
55. Jensen HK, Brabrand M, Vinholt PJ, Hallas J, Lassen AT. Hypokalemia in acute medical patients: risk factors and prognosis. Am J Med. 2015;128(1):60-7.e1.
56. Wojtaszek E, Matuszkiewicz-Rowińska J. [Hypokalemia]. Wiad Lek. 2013;66(4):290-3.
57. Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(5):315-8.
58. Ohashi N, Minemura S, Togawa A, Ohyama K. A case of hypokalemia-induced fatal arrhythmia caused by indapamide in an anorexic elderly patient. Clin Exp Nephrol. 2011;15(5):761-4.
59. Guzzini F, Baroffio R, Coppetti D, Gasparini P. [Severe ventricular arrhythmia secondary to indapamide-induced hypopotassemia]. Clin Ter. 1990;135(4):283-7.
60. Greenberg A. Diuretic complications. Am J Med Sci. 2000;319(1):10-24.
61. Janko O, Seier J, Zazgornik J. [Hypokalemia--incidence and severity in a general hospital]. Wien Med Wochenschr. 1992;142(4):78-81.
62. Lawson DH, Henry DA, Lowe JM, Gray JM, Morgan HG. Severe hypokalemia in hospitalized patients. Arch Intern Med. 1979;139(9):978-80.
63. Ellison DHW, C. S. . Diuretics. 8th edition ed. Brenner and Rector´s The Kidney: Elsevier, Philadelphia; 2016. Chapter 46 p.
64. Satlin LM, Carattino MD, Liu W, Kleyman TR. Regulation of cation transport in the distal nephron by mechanical forces. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;291(5):F923-31.
65. Palmer BF. Metabolic complications associated with use of diuretics. Semin Nephrol. 2011;31(6):542-52.

66. Siegel D, Hulley SB, Black DM, Cheitlin MD, Sebastian A, Seeley DG, et al. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive men. Jama. 1992;267(8):1083-9.
67. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. Br J Clin Pharmacol. 2006;61(1):87-95.
68. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Jama. 2002;288(23):2981-97.
69. Sandhofer A, Kähler C, Heininger D, Bellmann R, Wiedermann CJ, Joannidis M. Severe electrolyte disturbances and renal failure in elderly patients with combined diuretic therapy including xipamid. Wien Klin Wochenschr. 2002;114(21-22):938-42.

8 Danksagung

Ich möchte mich hiermit herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Ute Hoffmann für die Bereitstellung des überaus interessanten Themas bedanken. Ihre hervorragende Kompetenz und ihre wertvollen Erfahrungen in diesem Fachgebiet waren mir immer ein Vorbild.

Herrn Dr. med. Christian Weingart danke ich von Herzen für die hervorragende Betreuung, seine Geduld, seine konstruktive Kritik und die vielen Aufmunterungen. Der mühevollen Arbeit des Korrekturlesens gebührt ebenso ein besonderer Dank.

Auch möchte ich Frau Annemarie Volkmann für die reibungslose Organisation und ihre stete Freundlichkeit sowie allen Freunden für die große moralische Unterstützung meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinen Eltern – bei meiner Mutter Veronika, die mir immer Halt und Sicherheit gegeben hat und bei meinem Vater Andreas, der leider viel zu früh verstorben ist aber mir dieses Ziel hinterlassen hat.

Meinen beiden großen Lieben – Stefan und Valentin – danke ich von Herzen für ihre emotionale Unterstützung und ihre schier unendliche Geduld.

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben	
Name:	Birgit Großmann
Geburtsname:	Panzer
Geburtsdatum:	17.07.1977
Geburtsort:	Cham
Adresse:	Zur Tränke 5a 93186 Pettendorf
Schulbildung	
1983 - 1987	Grundschule Dalking
1987 - 1996	Joseph-von-Fraunhofer-Gymnasium Cham
1996	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Studium	
11/1996 - 04/2002	Studium der Humanmedizin Universität Regensburg
08/1998	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
08/1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2002 - 03/2003	Praktisches Jahr
04/2002 - 08/2002	Erstes Tertial: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin St. Hedwig Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg
08/2002 - 10/2002	Erste Hälfte des zweiten Tertials: Klinik und Poliklinik für Chirurgie Klinikum der Universität Regensburg
10/2002 - 12/2002	Zweite Hälfte des zweiten Tertials: Klinik für Chirurgie Kantonspital Liestal der Universität Basel, Schweiz
12/2002 - 03/2003	Drittes Tertial: Klinik für Innere Medizin Klinikum der Universität Regensburg
04/2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Ärztliche Tätigkeit	
01.11.2003 - 30.9.2004	Ärztin im Praktikum III. Medizinische Klinik Schwerpunkt Rheumatologie Zentralklinikum Augsburg
01.10.2004	Approbation als Ärztin
01.10.2004 - 31.03.2005	Assistenzärztin III. Medizinische Klinik Schwerpunkt Gastroenterologie Zentralklinikum Augsburg
15.04.2005 - 31.05.2011	Assistenzärztin Klinik für Innere Medizin I

	Caritas Krankenhaus St. Josef Regensburg
Seit 10.06.2010	Fachärztin für Innere Medizin
01.06.2011 - 30.11.2011	Fachärztin für Innere Medizin I. Medizinische Klinik Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg
01.12.2011 - 31.07.2014	Fachärztin für Innere Medizin Internistische Intensivmedizin Konservative Intensivstation, Abteilung Pneumologie Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg
Seit 23.10.2013	Zusatzbezeichnung Spezielle Internistische Intensivmedizin
01.08.2014 - 31.12.2014	Fachärztin für Innere Medizin Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Geriatrie, Abteilung Nephrologie Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg
01.01.2015 – 31.07.2015	Weiterbildungsassistentin Allgemeinmedizin Gemeinschaftspraxis Dr. Hoppenthaller und Kollegen, Siegenburg
01.09.2015 – 31.01.2017	Hausärztlich internistische Tätigkeit in Gemeinschaftspraxis Drs. Rieder/Pfefferkorn/Piberger, Tegernheim
01.02.2017 28.02.2019	Elternzeit
Seit 01.03.2019	Hausärztlich internistische Tätigkeit in Praxis Dr. F. von Beckedorff, Regensburg

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beraterdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Pettendorf, 17.09.2021

……

Birgit Großmann