

## Eine nicht ganz unerwartete Hyperkaliämie

# Eine potenziell lebensbedrohliche Medikamentenkombination

Dr. med. Manuela Nickler<sup>a</sup>, Dr. med. Stephanie Lüthi<sup>b</sup>, PD Dr. med. Min Jeong Kim<sup>a</sup>

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Aarau, Aarau: <sup>a</sup> Nephrologie; <sup>b</sup> Allgemeine Innere und Notfallmedizin

## Fallbeschreibung

Die notfallmässige Zuweisung des im Pflegeheim wohnhaften 71-jährigen Patienten erfolgte durch den Rettungsdienst bei Allgemeinzustandsreduktion. Der Patient berichtete über Nausea, reduziertes Allgemeinbefinden und verminderte Nahrungsaufnahme seit vier Tagen sowie einmaliges Erbrechen am Eintrittstag. Weitere Beschwerden wurden verneint, allerdings gestaltete sich die Anamnese bei Vigilanzminderung erschwert.

Bei Eintritt präsentierte sich ein somnolenter, desorientierter, afebriler Patient in reduziertem Allgemeinzustand. Auffallend war eine regelmässige Bradykardie um 30/min. bei einem Blutdruck von 95/50 mm Hg. Der Patient zeigte sich hypovoläm mit in Flachlage kollabierenden Halsvenen, fehlenden Ödemen und vermindertem Hautturgor. Ein Infektfokus konnte nicht eruiert werden.

Im Elektrokardiogramm (EKG) war ein atrioventrikulärer (AV-)Block III° mit ventrikulärem Ersatzrhythmus erkennbar (Abb. 1).

In der arteriellen Blutgasanalyse zeigten sich ein Kalium von 8,0 mmol/l, eine metabolische Azidose und ein Kreatinin von 722 µmol/l (Tab. 1).



Manuela Nickler



Abbildung 1: Eintritts-EKG mit AV-Block III° mit bradykardem ventrikulärem Ersatzrhythmus.

## Frage 1: Was gehört nicht zur Akuttherapie?

- Kalzium-Gabe i.v.
- Implantation eines provisorischen Herzschrittmachers
- Insulin/Glukose-Infusion i.v. und inhalatives  $\beta_2$ -Sympathomimetikum
- Natrium-Bikarbonat-Infusion (1,4%) i.v.
- Furosemid i.v.

Der AV-Block III° war durch die schwere Hyperkaliämie hinreichend erklärt, Hinweise für eine kardial-ischämische Genese bestanden nicht. Die Hyperkaliämie mit Rhythmusstörungen ist ein lebensbedrohlicher Notfall, es erfolgte die unmittelbare Kalzium-Gabe i.v. zur Membranstabilisierung der Kardiomyozyten. Zudem verabreichten wir eine Insulin/Glukose-Infusion, ein inhalatives  $\beta_2$ -Sympathomimetikum und, zur Korrektur der metabolischen Azidose, 1,4%iges Natrium-Bikarbonat i.v. zwecks rascher Kalium-Senkung im Blut (durch Kalium-Shift nach intrazellulär). Die Einlage eines Herzschrittmachers war aufgrund der potenziell rasch behebbaren Ursache des AV-Blocks (Hyperkaliämie) nicht akut indiziert. Unter den genannten Massnahmen zeigte sich das Serum-Kalium rasch rückläufig (Abb. 2) und es erfolgte die Konversion in einen Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz um 55/min. Parallel dazu normalisierte sich die Vigilanz («Glasgow Coma Scale» [GCS] 15).

Die Applikation eines Schleifendiuretikums zur Verbesserung der renalen Kalium-Ausscheidung kann – bei hypovolämem Patienten in Kombination mit Volu-

Tabelle 1: Arterielle Blutgasanalyse bei Spitaleintritt.

Laborwert (Referenz)	Resultat
pO <sub>2</sub> (83–108 mm Hg)	77 mm Hg
pCO <sub>2</sub> (35–48 mm Hg)	29 mm Hg
Bikarbonat (22–25 mmol/l)	16 mmol/l
Kalium (3,6–5,0 mmol/l)	8,0 mmol/l
Kreatinin (63–106 µmol/l)	722 µmol/l
Natrium (136–146 mmol/l)	128 mmol/l

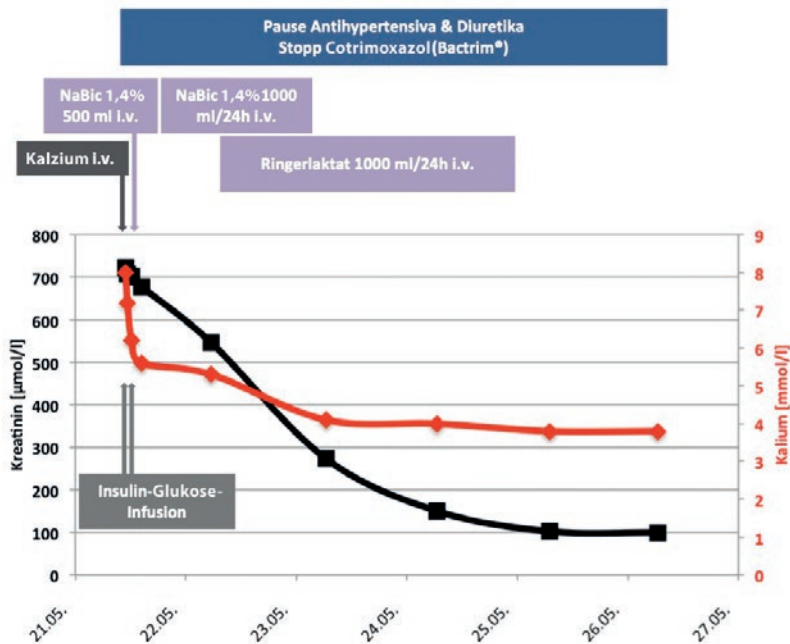


Abbildung 2: Kreatininverlauf (schwarze Kurve) und Kaliumverlauf (rote Kurve) während der Hospitalisation. NaBic: Natrium-Bikarbonat.

mengabe – evaluiert werden. Bei unserem Patienten haben wir aufgrund unter Natrium-Bikarbonat-Infusion bereits guter Diurese (100–150 ml/h) und rasch rückläufigem Kalium bei zudem bestehender Hypovolämie auf die Furosemid-Gabe verzichtet.

#### Frage 2: Welche Massnahme ist für die weitere Ursachenklärung der Niereninsuffizienz und Hyperkaliämie nicht vordergründig?

- Medikamentenanamnese
- Einholen der Kreatinin-Vorwerte
- Eruiierung der Komorbiditäten
- Toxikologische Analyse
- Fremdanamnese

Aus der Vorgeschichte des Patienten geht hervor, dass er bis vor zwei Wochen hospitalisiert war aufgrund einer *Staphylococcus-aureus*-Infektion mit möglicher Nativklappen-Endokarditis und multiplen septischen Streuherden: Omarthritis, Hüft-Totalprothesen-Infektion, Spondylodiszitis mit Epiduralabszess im Bereich der Halswirbelkörper (HWK) 2–4 und Lendenwirbelkörper (LWK) 4–5. Es erfolgte die operative Sanierung der Infektfoci und eine vierwöchige antibiotische Therapie i.v. mit Flucloxacillin, danach Cefazolin, gefolgt von einer zehntägigen Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam (aufgrund einer im Verlauf aufgetretenen Pyelonephritis mit nachgewiesenem *Pseudomonas aeruginosa*). Bei Spitalaustritt – 13 Tage vor dem aktuellen Eintritt – wurde die Therapie auf Cotrimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazol) p.o. umgestellt. An weiteren Vorerkrankungen sind eine koronare Dreifäusserkrankung mit mittelschwer eingeschränkter

Tabelle 2: Medikamente bei Spitaleintritt.

Medikament	Dosis	
Diovan®	160 mg	1-0-0 Stk. p.o.
Amlodipin	5 mg	1-0-0 Stk. p.o.
Concor®	2,5 mg	1-0-0 Stk. p.o.
Esidrex®	25 mg	0,5-0-0 Stk. p.o.
Torem®	10 mg	2-0-0 Stk. p.o.
Kaliumchlorid	10 mmol	1-1-1 Stk. p.o.
Bactrim® forte (Cotrimoxazol)	800/160 mg	1-1-1 Stk. p.o.
Aspirin® cardio	100 mg	1-0-0 Stk. p.o.
Xarelto®	20 mg	1-0-0 Stk. p.o.
Rosuvastatin	10 mg	1-0-0 Stk. p.o.
Biktarvy®	50/200/25 mg	1-0-0 Stk. p.o.

linksventrikulärer Ejektionsfraktion, eine medikamentös behandelte arterielle Hypertonie, eine HIV-1-Infektion und ein Status nach Lungenembolien zu nennen. Die Medikamentenliste bei Eintritt ist in Tabelle 2 zu finden. Fremdanamnestic wurde im Pflegeheim eine regelmässige Medikamenteneinnahme bestätigt.

Das Kreatinin lag 13 Tage vor Eintritt bei 105 µmol/l, entsprechend einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach CKD-EPI von 61 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Seither erfolgten bis zum notfallmässigen Wiedereintritt keine Laborkontrollen mehr.

Eine toxikologische Analyse war bei anamnestisch/fremdanamnestisch fehlendem Anhalt für eine Intoxikation nicht vordergründig indiziert. Bei Konstellation einer Bradykardie, Hyperkaliämie und Vigilanzminderung ist unter anderem an eine Intoxikation mit Digoxin oder anderen Herzglykosiden zu denken, diese führen durch reversible Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase in den Skelett- und Herzmuskelzellen zu einem Anstieg der extrazellulären Kalium-Konzentration [1]. Da bei unserem Patienten keine Hinweise für eine Herzglykosid-Einnahme bestanden, und die Hyperkaliämie durch das schwere Nierenversagen in Kombination mit der bestehenden Medikation (Tab. 2) hinreichend erklärt war, verzichteten wir auf diesbezügliche toxikologische Abklärungen.

#### Frage 3: Was gehört nicht zu den Basisabklärungen bei akutem Nierenversagen?

- Mikroskopische Urinanalyse
- Sonographie Nieren/Harnwege
- Proteinprofil im Urin
- Duplexsonographie der Nierenarterien
- Urinstatus

Eine Sonographie der Nieren/Harnwege zur Suche eines Harnstaus als potenziell rasch behebbare Ursache einer akuten Niereninsuffizienz sollte zeitnah erfolgen. Bei unserem Patienten ergab sich sonographisch kein Anhalt für eine Hydronephrose. Im Urinstatus

zeigte sich eine diskrete Leukozyturie, der mikroskopische Urinbefund (Sediment) war unauffällig, insbesondere zeigten sich keine Hämaturie, keine pathologischen Zylinder und keine Zeichen einer tubulären Schädigung. Die Protein/Kreatinin-Ratio im Spoturin lag bei 87 mg/mmol, entsprechend einer Proteinurie von ca. 870 mg/24 h; in der Proteindifferenzierung (Proteinprofil) zeigte sich eine überwiegend unselektiv glomeruläre (davon Albuminurie ca. 430 mg/24 h) und leichtgradig tubuläre Proteinurie. Die Duplexsonographie der Nierenarterien ist als Basisabklärung bei akutem Nierenversagen in der Regel nicht indiziert, ausser es besteht der Verdacht auf einen akuten Niereninfarkt, was bei unserem Patienten bei normaler Laktatdehydrogenase (LDH) nicht der Fall war.

Zusammenfassend lag bei Eintritt eine akute Niereninsuffizienz KDIGO-Stadium 3 vor. Ätiologisch standen zwei Differentialdiagnosen im Vordergrund: Einerseits kam bei reduzierter Nahrungsaufnahme, Hypovolämie und fortgeführter antihypertensiver und diuretischer Medikation (Sartan, Kalziumantagonist, Thiazid, Schleifendiuretikum) eine systemische und intraglomeruläre hämodynamische Ursache infrage. Andererseits war bei passendem zeitlichem Verlauf eine Medikamenten-induzierte akute interstitielle Nephritis (AIN) unter Cotrimoxazol denkbar.

**Frage 4: Bei welchem Medikament gehört die Hyperkaliämie nicht zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen?**

- a) Sartan
- b) Schleifendiuretikum
- c) Aldosteronantagonist
- d) Cotrimoxazol
- e) ACE-Hemmer

Bei unserem Patienten resultierte die lebensbedrohliche Hyperkaliämie als Komplikation des akuten Nierenversagens und zusätzlich infolge Co-Medikation mit Sartan, Cotrimoxazol und fortgeführter Kalium-Substitution.

ACE-Hemmer, Sartane, Aldosteron-Antagonisten und Cotrimoxazol bewirken eine Verminderung der renalen Kalium-Exkretion: die ersten drei Substanzklassen durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) auf verschiedenen Ebenen mit konsekutivem Hypoaldosteronismus; Cotrimoxazol durch direkte Inhibition des epithelialen Natrium-Kanals (ENaC) im distalen Tubulus/Sammelrohr. Schleifen- und Thiaziddiuretika führen klassischerweise zu einer Hypokaliämie, haben bei unserem Patienten aber möglicherweise via Hypovolämie zu einer hämodynamisch bedingten Aggravierung der Niereninsuffizienz beigetragen.

Nebst der genannten Akuttherapie erfolgte ein Pausieren aller Antihypertensiva und Diuretika, ein Stopp des

Cotrimoxazols und der Kalium-Substitution sowie eine Volumenexpansion mit initial Natrium-Bikarbonat 1,4%, im Verlauf Ringerlaktat-Lösung i.v. Eine grossvolumige Infusion von Ringerlaktat sollte bei schwerer Hyperkaliämie aufgrund des Kalium-Gehaltes vermieden werden. Bei unserem Patienten entschieden wir uns aufgrund der raschen deutlichen Kaliumregredienz für die im Vergleich zu NaCl 0,9% physiologischere Ringerlaktat-Lösung, die eine wesentlich geringere Chlorid-Konzentration enthält. In drei intraoperativen randomisierten kontrollierten Studien konnte ein signifikant höheres Serum-Kalium nach i.v.-Gabe von NaCl 0,9% im Vergleich zur Ringerlaktat-Lösung gezeigt werden, Letztere war nicht mit einer Zunahme der Kalium-Konzentration assoziiert [2–4]. Unter den genannten Massnahmen zeigte sich bereits in den ersten 24 Stunden eine Kreatinin-Regredienz und ein Abfall des Kaliums auf 5–5,5 mmol/l. Eine Erholung der Nierenfunktion auf die Baseline-Werte war innert vier Tagen zu verzeichnen, parallel dazu Normalisierung des Serum-Kaliums (Abb. 2) und Besserung des Allgemeinbefindens. Die rasche Erholung bestätigte die systemische und intraglomeruläre hämodynamische Ursache der akuten Niereninsuffizienz, und passte nicht zu einer AIN unter Cotrimoxazol.

Die Ursache der überwiegend unselektiv glomerulären Proteinurie blieb unklar. Wir interpretierten diese bei unauffälligem mikroskopischem Urinbefund (Sediment) am ehesten im Rahmen einer vorbestehenden chronischen Nierenerkrankung, wobei ätiologisch bei erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil eine vaskuläre Nephropathie mit sekundärer fokal-segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) denkbar wäre.

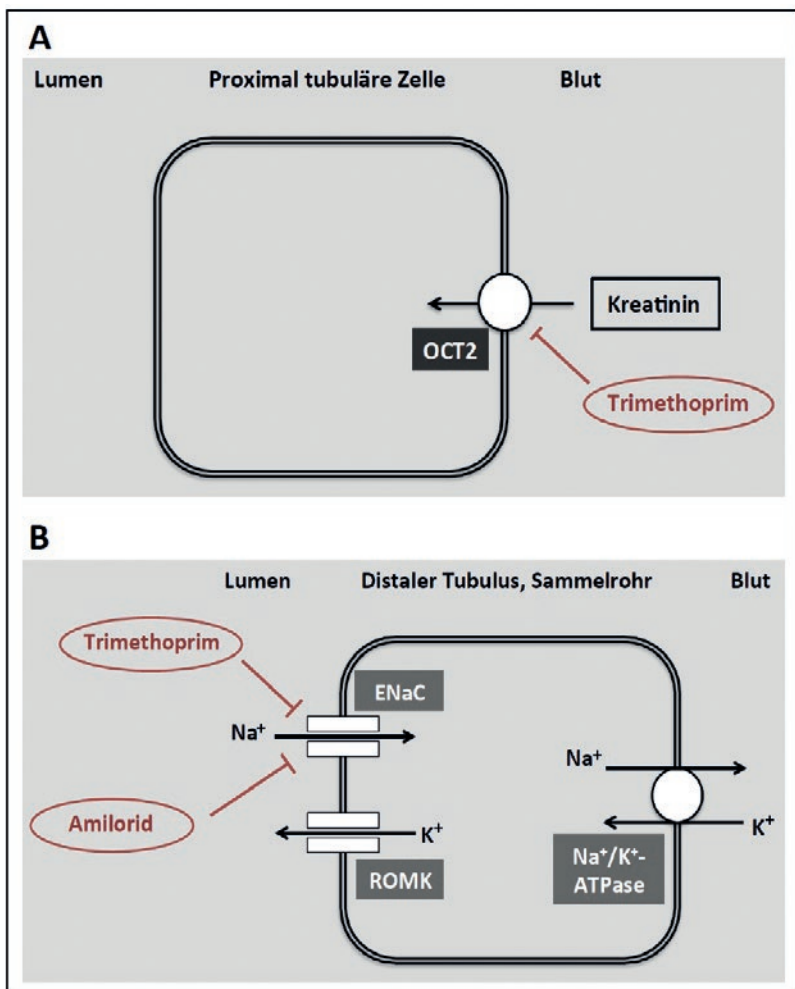
## Diskussion

Cotrimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazol) stellt ein Kombinationspräparat zweier synergistisch wirkender antimikrobieller Substanzen dar, die beide die bakterielle Synthese der Tetrahydrofolsäure hemmen. Die Folge ist eine Inhibition der bakteriellen DNA-Synthese mit bakterizidem Effekt [5, 6].

Im Folgenden legen wir den Fokus auf die potenziellen renalen Effekte von Cotrimoxazol.

**Frage 5: Wobei handelt es sich nicht um einen möglichen Effekt von Cotrimoxazol?**

- a) Inhibition des ENaC im distalen Tubulus / Sammelrohr
- b) Kreatinin-Sekretionsstörung
- c) Interstitielle Nephritis
- d) Inhibition des Natrium-Glucose-Cotransporters im proximalen Tubulus
- e) Inhibition der bakteriellen DNA-Synthese



**Abbildung 3:** A) OCT2-Transporter im proximalen Tubulus. B) Hemmung des ENaC im distalen Tubulus und im Sammelrohr durch Trimethoprim. ENaC: epithelialer Natriumkanal; OCT: organischer Kationentransporter; ROMK: «renal outer medullary potassium (K<sup>+</sup>) channel» (kaliumselektiver Ionenkanal). [8, 11].

### Kreatinin-Sekretionsstörung

Das Kreatinin wird nicht nur glomerulär filtriert, sondern auch tubulär sezerniert. Trimethoprim führt zu einer Verminderung der tubulären Kreatinin-Sekretion durch kompetitive Hemmung des organischen Kationen-Transporters (OCT2) an der basolateralen Membran im proximalen Tubulus (Abb. 3A). Die Folge ist ein rasch auftretender, reversibler Serum-Kreatinin-Anstieg ohne Beeinflussung der Nierenfunktion [7, 8]. Bei normaler Nierenfunktion ist hierbei eine milde Kreatinin-Erhöhung um ca. 10% zu erwarten [7].

Der Kreatinin-Peak bei unserem Patienten betrug mehr als das Dreifache des Ausgangswertes, was nicht

alleine durch eine Kreatinin-Sekretionshemmung erklärbar war. Zudem wäre bei einer isolierten Kreatinin-Sekretionsstörung kein gleichzeitiger Serum-Harnstoff-Anstieg zu erwarten (unser Patient wies einen erhöhten Harnstoff auf).

### Diuretische Wirkung und Hyperkaliämie

Trimethoprim besitzt strukturelle Ähnlichkeit mit dem Kalium-sparenden Diuretikum Amilorid und blockiert den ENaC im distalen Tubulus und im Sammelrohr (Abb. 3B). Dies führt zu einer reduzierten luminalen Natrium-Resorption in die Zellen und folglich milder diuretischer Wirkung sowie verminderter renaler Kaliumexkretion via kaliumselektive Ionenkanäle («renal outer medullary potassium channel» [ROMK]) mit konsekutiv Hyperkaliämie [9–11]. Die Assoziation der Cotrimoxazol-Therapie mit Hyperkaliämien wurde in mehreren Studien gezeigt [12, 13].

Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie unter Cotrimoxazol stellen die hochdosierte Behandlung, die Niereninsuffizienz, die gleichzeitige Medikation mit RAAS-Inhibitoren und das höhere Alter dar; in diesen Situationen ist ein engmaschiges Serum-Kalium- und -Kreatinin-Monitoring zwingend. Eine Laborkontrolle nach Beginn des Cotrimoxazols hätte bei unserem Patienten zu einem raschen Stopp der Kalium-Substitution und Pausieren des Sartans geführt, und somit diese gefährliche Komplikation wahrscheinlich verhindern können.

### Akute interstitielle Nephritis

Schliesslich bleibt noch die Medikamenten-induzierte AIN unter Sulfamethoxazol zu nennen. Es handelt sich um eine wahrscheinlich seltene Hypersensitivitätsreaktion, die dosisunabhängig klassischerweise sieben bis zehn Tage nach Erstexposition gegenüber dem auslösenden Agens auftritt (bei Re-Exposition Beginn früher möglich). Nach Stopp des Auslösers ist eine Stabilisierung bzw. Verbesserung der Nierenfunktion innert drei bis sieben Tagen zu erwarten. Beweisend für die AIN ist die Nierenbiopsie mit interstitiellem Entzündungsinfiltrat, Tubulitis und interstitiellem Ödem. Der Verlauf bei unserem Patienten mit deutlicher Kreatinin-Regredienz bereits innert der ersten 24 Stunden passte nicht zu einer AIN unter Cotrimoxazol.

### Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08838>.

Korrespondenz:  
Dr. med. Manuela Nickler  
Transplantationsimmunologie & Nephrologie  
Universitätsspital Basel  
CH-4031 Basel  
manuela\_nickler[at]  
bluewin.ch

### Antworten:

Frage 1: b. Frage 2: d. Frage 3: d. Frage 4: b. Frage 5: d.