

Aus der Klinik für Anästhesiologie,
Intensivmedizin und Schmerztherapie
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Thomas Volk

**Vergleichende Untersuchung der Behandlung
der Hypokaliämie auf Intensivstation
mittels Kaliumchlorid gegenüber einer Substitutionslösung mit weiteren Elektrolyten
(INZOLEN®-HK)**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

Vorgelegt von Bent Arne Zigrahn
geboren am 13. Juni 1990 in Bonn

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Zusammenfassung | 5 |
| 1.1 | Zusammenfassung | 5 |
| 1.2 | Summary | 7 |
| 2 | Einleitung | 9 |
| 2.1 | Kaliumhaushalt | 9 |
| 2.1.1 | Allgemeines | 9 |
| 2.1.2 | Bedeutung des Elektrolythaushaltes für die Herzfunktion | 9 |
| 2.2 | Hypokaliämie | 11 |
| 2.2.1 | Definition Hypokaliämie | 11 |
| 2.2.2 | Ursachen einer Hypokaliämie | 12 |
| 2.2.3 | Einfluss der Hypokaliämie auf die Erregung am Herzen | 12 |
| 2.3 | Hintergrund der Dissertation | 13 |
| 2.4 | Relevanz | 13 |
| 2.5 | Ziel der Arbeit | 14 |
| 3 | Material und Methodik | 15 |
| 3.1 | Material | 15 |
| 3.2 | Methodik | 16 |
| 3.2.1 | Ethikvotum | 16 |
| 3.2.2 | Studiendesign | 16 |
| 3.2.3 | Patientenkollektiv und Beobachtungszeiträume | 16 |
| 3.2.4 | (Ziel-)Variablen | 17 |
| 3.2.5 | Datenmanagement | 18 |
| 3.2.6 | Datenübertragung | 18 |
| 3.2.7 | Statistik | 20 |
| 4 | Ergebnisse | 21 |
| 4.1 | Vorbemerkungen | 21 |
| 4.2 | Beschreibung der Charakteristika des Patientenkollektivs | 22 |
| 4.2.1 | Vorerkrankungen in der Anamnese | 22 |
| 4.2.2 | Vormedikation in der Anamnese | 23 |
| 4.3 | Beschreibung der erhobenen Befunde über die beiden Patientenkohorten | 24 |
| 4.3.1 | Neues arrhythmisches Ereignis | 24 |
| 4.3.2 | Ventrikeltachykardien / Kammerflimmern | 24 |
| 4.3.3 | Vorhofflimmern | 24 |
| 4.3.4 | Antiarrhythmika und elektrische Cardioversionen | 26 |
| 4.3.5 | Kalium | 28 |
| 4.3.6 | Katecholamine (insbes. Noradrenalin) | 34 |
| 4.3.7 | Elektrolytkonzentrationen | 37 |
| 4.3.8 | Mortalität | 39 |
| 5 | Diskussion | 41 |
| 5.1 | Kardiale elektrische Stabilität | 41 |
| 5.1.2 | Vorhofflimmern | 42 |
| 5.2 | Effektivität | 42 |
| 5.3 | Hämodynamik | 44 |
| 5.4 | Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse | 45 |
| 5.5 | Interpretation | 45 |
| 6 | Finanzierung | 47 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 49 |
| 8 | Danksagung | 52 |
| 9 | Lebenslauf | 54 |

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Einleitung

Die Hypokaliämie ist im intensivmedizinischen Alltag ein häufiges Phänomen, das einer umgehenden Behandlung bedarf, da eine Hypokaliämie mit einer erhöhten Mortalität einhergehen kann.

Auf Intensivstationen wird je nach Krankenhausstandard entweder ein reines KCl-Infusionskonzentrat oder eine Kaliumchloridlösung mit zusätzlichen Spurenelementen zum Ausgleich des Kaliummangels verwendet.

In dieser Studie wird untersucht, ob eine Kaliumersatztherapie mit einer mit weiteren Elektrolyten angereicherten Lösung (INZOLEN[®]-HK) zu weniger arrhythmischen Ereignissen führt als eine Substitution mit einer reinen KCl-Lösung (KCl-Braun[®]).

Material und Methoden

Im Rahmen einer Nicht-Interventionellen-Vorher-Nachher-Untersuchung (Beobachtungsstudie) wurden insgesamt 1412 Patienten, die zwischen dem 18.07.2011 und dem 12.09.2014 auf der IOI des Universitätsklinikums des Saarlandes eine behandlungsbedürftige Hypokaliämie aufwiesen, über je fünf Tage beobachtet.

Bis zum 01.03.2013 erfolgte die Behandlung mittels eines KCl-Infusionskonzentrats (KCl-Braun[®]), ab dem 02.03.2013 mit einer Kaliumchloridlösung mit weiteren Elektrolyten (INZOLEN[®]-HK).

Mittels einer binären logistischen Regressionsanalyse verglichen wir den Einfluss der Behandlungsmethode auf das Auftreten neuer arrhythmischer Ereignisse. Diese definierten wir in unserer Studie als Auftreten eines vorher unbekanntes Vorhofflimmerns, einer nötigen Kardioversion oder einer neuen Gabe einer antiarrhythmischen Medikation. Als Covariaten wählten wir das Patientenalter, sowie die Komorbiditäten und die entsprechende Vormedikation.

Ergebnisse

Insgesamt trat bei 119 Patienten (16,7%) der INZOLEN-Gruppe ein arrhythmischer Ereignis neu auf, während dies in der KCl-Gruppe bei 106 Patienten (15,2%) der Fall war (OR= 0,886, 95%-KI: 0,666-1,179).

Adjustiert um das Alter als einzigen Unterschied der beiden Gruppen zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich neuer arrhythmischer Ereignisse (adjOR= 0,940, 95%-KI: 0,703-1,258).

Der Parameter Vorhofflimmern trat in der INZOLEN-Gruppe bei 58 der Patienten neu auf, in der KCl-Gruppe hingegen bei 36 der Patienten (OR= 0,609, 95%-KI: 0,397-0,937).

Adjustierte man dieses Ergebnis um das Alter zeigte sich weiterhin ein signifikanter Unterschied (adjOR=0,639, 95%-KI: 0,415-0,985).

In unserer Untersuchung zeigte sich, dass die Patienten, welche eine Therapie mittels einer reinen KCl-Lösung erhalten hatten, signifikant mehr Kalium benötigten.

Erwartungsgemäß waren die Natrium- sowie Magnesiumspiegel in der INZOLEN-Gruppe (Substitutionslösung mit weiteren Elektrolyten) signifikant höher als in der KCl-Gruppe.

Schlussfolgerung

Insgesamt muss die Ausgangshypothese abgelehnt werden, da die Kaliumsubstitution mittels Vollelektrolytlösung nicht zu einer Reduktion von neuen arrhythmischen Ereignissen geführt hat.

Der Ausgleich der Hypokaliämie mittels einer um weitere Elektrolyte angereicherte Substitutionslösung war mit einer geringeren Substitutionsmenge verbunden.

1.2 Summary

Introduction

Hypokalaemia is a common phenomenon in intensive care and requires immediate treatment, as hypokalaemia can be associated with increased mortality.

In intensive care units, depending on the hospital standard, either a pure KCl infusion concentrate or a potassium chloride solution with additional trace elements is used to compensate for potassium deficiency.

This study investigates whether potassium replacement therapy with a solution enriched with other electrolytes (INZOLEN[®]-HK) leads to fewer arrhythmic events than substitution with a pure KCl solution (KCl-Braun[®]).

Material and methods

As part of a non-interventional before-and-after study (observational study), a total of 1412 patients who had hypokalaemia requiring treatment at the IOI of Saarland University Hospital between 18 July 2011 and 12 September 2014 were each observed for five days.

Until 1 March 2013, treatment was carried out using a KCl infusion concentrate (KCl-Braun[®]), from 2 March 2013 with a potassium chloride solution with other electrolytes (INZOLEN[®]-HK).

Using a binary logistic regression analysis, we compared the influence of the treatment method on the occurrence of new arrhythmic events. In our study, we defined these as the occurrence of a previously unknown atrial fibrillation, a necessary cardioversion or a new administration of antiarrhythmic medication. We selected patient age, comorbidities and the corresponding previous medication as covariates.

Results

In total, 119 patients (16.7%) in the INZOLEN group experienced a new arrhythmic event, while this was the case in 106 patients (15.2%) in the KCl group (OR= 0.886, 95%-CI: 0.666-1.179).

Adjusted for age as the only difference between the two groups, there was also no significant difference in new arrhythmic events (adjOR= 0.940, 95%-CI: 0.703-1.258).

The parameter atrial fibrillation occurred in 58 of the patients in the INZOLEN group and in 36 of the patients in the KCl group (OR= 0.609, 95%-CI: 0.397-0.937).

When this result was adjusted for age, there was still a significant difference (adjOR=0.639, 95%-CI: 0.415-0.985).

Our study showed that the patients who had received therapy using a pure KCl solution required significantly more potassium.

As expected, the sodium and magnesium levels in the INZOLEN group (substitution solution with other electrolytes) were significantly higher than in the KCl group.

Conclusion

Overall, the initial hypothesis must be rejected, as potassium substitution using a full electrolyte solution did not lead to a reduction in new arrhythmic events.

The compensation of hypokalaemia by means of a substitution solution enriched with other electrolytes was associated with a lower substitution quantity.

2. Einleitung

2.1 Kaliumhaushalt

2.1.1 Allgemeines

Kalium ist ein essenzieller Mineralstoff, der für die Erhaltung des Lebens unabdingbar ist. Im menschlichen Organismus liegt Kalium als einfach positiv geladenes Kation (K^+) vor. Vor allem intrazellulär wird Kalium gespeichert und weist hier eine Konzentration von ca. 150mmol/l auf, was es zum wichtigsten intrazellulären Kation macht (Silbernagl & Klinker, 2003). Als solches ist es an den physiologischen Vorgängen in jeder Zelle beteiligt, wobei ein besonderes Augenmerk auf die Reizbildung und Reizleitung am Herzen gelegt werden muss (s. 2.1.2). Auch an weiteren physiologischen Prozessen in der Zelle und dem gesamten Körper ist Kalium beteiligt. So sorgt es etwa für die Regulation des Säure-Basen-Haushaltes, die Erhaltung eines normalen Blutdrucks und wirkt auf die Freisetzung verschiedener Hormone, wie beispielsweise des Insulins aus den β -Zellen des Pankreas (Silbernagl & Klinker, 2003). Extrazellulär liegt K^+ mit einer Konzentration von 3,6-4,5 mmol/l vor (Herold, 2016). „Gegenspieler“ des Kaliums ist Natrium, welches ebenfalls als einfach positiv geladenes Kation (Na^+) im menschlichen Organismus vorliegt. Dessen Konzentration beträgt 135-145mmol/l (extrazellulär) und ca. 10mmol/l (intrazellulär). Diese Konzentrationsgradienten bauen ein Ruhepotential von ca. -90mV der Zelle auf (Nernst-Potential). Für die Aufrechterhaltung der Zellfunktion sind diese Konzentrationsgradienten der beiden Kationen von überragender Bedeutung. Elementar an der Aufrechterhaltung der Gradienten ist die Natrium-Kalium-ATPase ($3Na^+/2K^+$ -ATPase) beteiligt (Silbernagl & Klinker, 2003). Dieses Transmembranprotein katalysiert unter Energieverbrauch (ATP wird, unter Beteiligung von Magnesium (Mg^{2+}) (Apell, Hitzler, & Schreiber, 2017; Nayyar, Yusuf, Khan, & Weber, 2017; Rude, 1989; Solomon, 1987), zu ADP hydrolysiert) gegen den chemischen Konzentrationsgradienten und den elektrischen Ladungsgradienten, den Transport von 3 Na^+ -Ionen von intra- nach extrazellulär sowie von 2 K^+ -Ionen in die entgegengesetzte Richtung. Hiermit wirkt sie den passiven Kalium- und Natrium-Kanälen entgegen, die entlang des Konzentrations- und des Spannungsgradienten Kalium-Ionen aus der Zelle heraus und Natrium-Ionen in die Zelle hineinbefördern. Somit sorgt die $3Na^+/2K^+$ -ATPase auch für die Erhaltung des Ruhepotentials der Zelle (Skou & Esmann, 1992).

Die Ausscheidung des Kaliums erfolgt zu ca. 80% renal, wobei 90% des Kaliums in den Nieren resorbiert wird (Alscher, 2016; Mandal, 1997).

2.1.2 Bedeutung des Elektrolythaushaltes für die Herzfunktion

Am Herzen spielen die Elektrolyte, im Besonderen das Kalium, und die Regulation ihrer Konzentrationen in engen Grenzen, für die Reizbildung und die Reizleitung und somit für die gesamte

Funktion des Herzens eine bedeutende Rolle (Friedensohn, Faibel, Bairey, Goldbourt, & Schlesinger, 1991).

Die Erregungsbildung des Herzens erfolgt im Sinusknoten. Im Gegensatz zum Arbeitsmyokard findet im Sinusknoten kein Ausstrom von Kalium-Ionen statt, wodurch das Ruhepotential hier auch bei -60mV anstatt bei -90mV liegt. Dadurch hat die Zellmembran hier eine höhere Permeabilität für Na^+ -Ionen. Die im Sinusknoten vorliegenden sogenannten HCN-Kanäle (Hyperpolarisation activated cyclic nucleotide gates) bewirken einen, entlang des elektrischen Gradienten gerichteten, kontinuierlichen Einstrom von Na^+ - und K^+ -Ionen. Durch diesen Einstrom wird das elektrische Potential der Zelle positiver. Sobald durch diesen kontinuierlichen Einstrom ein Potential von ungefähr -50mV (das sogenannte Schrittmacherpotential) erreicht ist, öffnen sich spannungsabhängige Calcium (Ca^{2+}) - Kanäle, die für einen schnellen Einstrom von Ca^{2+} -Ionen sorgen. Eine Depolarisation wird ausgelöst. Das entstehende positive Potential wird Aktionspotential (AP) genannt. Dadurch öffnen sich K^+ -Kanäle und durch einen Ausstrom von K^+ -Ionen erfolgt die Repolarisation der Zelle. Die HCN-Kanäle öffnen erneut und es kommt, als Besonderheit des Sinusknotens, direkt nach der Repolarisation zu einer nochmaligen Depolarisation. Dieses Aktionspotential löst die Kontraktion des Vorhof-Myokards aus und wird über dieses an die anschließenden Bestandteile des Erregungsleitungssystem (AV-Knoten, His-Bündel, Tawara-Schenkel, Purkinje-Fasern) weitergeleitet. Im Arbeitsmyokard weist das Aktionspotential der Herzmuskelzelle eine deutlich andere Charakteristik auf. Eine Plateau-Phase nach der Depolarisation sowie die gesamte Dauer eines Aktionspotentials von ca. 300ms sind nennenswerte Unterschiede. Der Ablauf der Erregung unterscheidet sich ebenso und ist im Folgenden genauer erklärt.

Das Ruhepotential beträgt in der Herzmuskelzelle konstant -85mV und wird erst durch das Eintreffen eines Schrittmacherpotentials (aus dem Sinusknoten weitergeleitet) verändert. Bei Eintreffen des Reizes aus dem Sinusknoten reagiert die Zelle, wenn das Schwellenpotenzial von ca. -65mV erreicht wird, mit einer raschen Depolarisation. Diese kommt durch eine vorübergehende Öffnung (Aktivierung) der Na^{2+} -Kanäle zustande, da diese Aktivierung einen plötzlichen starken Einstrom von Na^{2+} -Ionen in die Zelle zur Folge hat. Der Einstrom hat eine Dauer von $1\text{-}2\text{ms}$. Er ist in seiner Intensität so ausgeprägt, dass es zu einer Umpolarisierung der Membran auf ca. $+40\text{mV}$ in Form eines „Over-shoot“ kommt. Dadurch werden die Natriumkanäle inaktiviert und sind erst nach der Plateau-Phase, wenn die Membran auf Potentiale von $<-50\text{mV}$ repolarisiert ist, erneut aktivierbar. Die Plateau-Phase ist durch einen langsamen depolarisierenden Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in die Muskelzelle gekennzeichnet, dem eine Erhöhung der Membranleitfähigkeit für Ca^{2+} zugrunde liegt. Die anschließende Repolarisation ist bedingt durch einen K^+ -Ausstrom. Der Ausstrom der Kalium-Ionen liegt darin begründet, dass im Falle von Kalium die nach innen gerichtete elektrische Triebkraft deutlich kleiner ist als die nach außen gerichtete chemische Triebkraft durch den hohen Konzentrationsgradienten (Silbernagl & Klinker, 2003). Auf diesen Konzentrationsgradienten, der wichtig für die Repolarisation der Zelle ist, würde sich nun eine Veränderung der Kalium-

Plasmakonzentration auswirken, was eine Störung in der Herzerregung zur Folge hätte. Diese Folgen einer Hypokaliämie werden unter 2.2.3 genauer physiologisch erklärt.

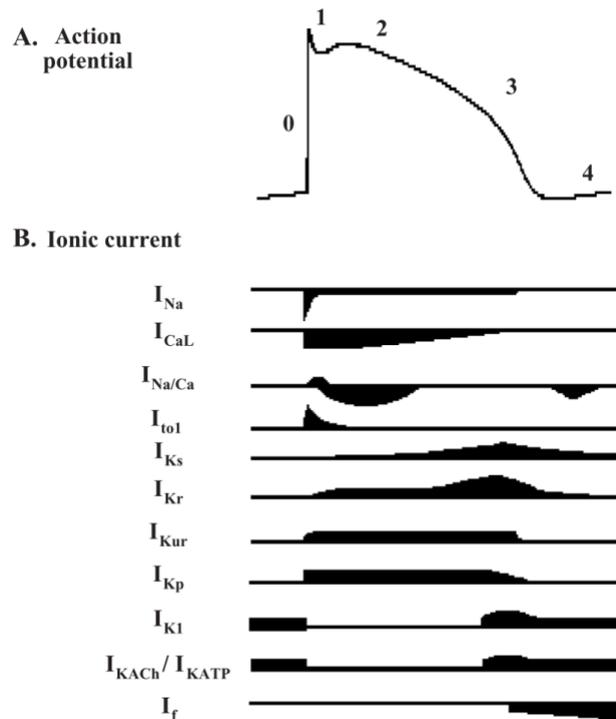


Abbildung 1.: Das kardiale Aktionspotential und die entsprechenden Ionenflüsse.

(Ryu, Hong, & Kang, 2001)

2.2 Hypokaliämie

2.2.1 Definition Hypokaliämie

Von einer Hypokaliämie spricht man, wenn der Kalium-Wert im Blutserum auf unter 3,6mmol/l abfällt (Gennari, 1998). Bei einem zu starken Absinken der K^+ -Konzentration kann es zu teils lebensbedrohlichen Zuständen kommen, die durch eine Kalium-Substitution behandelt werden müssen. Insgesamt ist die Hypokaliämie ein relevantes Problem in Krankenhäusern und insbesondere auf Intensivstationen, da man davon ausgehen kann, dass etwa 20% der hospitalisierten Patienten (Elliott & Braun, 2017; Janko, Seier, & Zazgornik, 1992; Marti et al., 2014; Paice, Paterson, Donnelly, Gray, & Lawson, 1986), abhängig vom Alter und der Aufenthaltsdauer, im Verlaufe ihrer Hospitalisierung eine Hypokaliämie entwickeln. Daher ist eine regelmäßige Messung der Kaliumspiegel indiziert (Nilsson et al., 2017). Die Ursachen sowie die Folgen und die pathophysiologischen Vorgänge einer Hypokaliämie am Herzen werden im Folgenden genauer erläutert.

2.2.2 Ursachen einer Hypokaliämie

Die Ursachen einer Hypokaliämie können unterschiedlicher Natur sein. So kann eine Hypokaliämie durch zu wenig Zufuhr oder durch erhöhten Kaliumverlust ausgelöst werden. Für die schweren Formen und die v.a. auf Intensivstationen auftretenden Fälle von Hypokaliämien ist besonders ein hoher Kaliumverlust von Bedeutung. Dieser Kaliumverlust geht zumeist mit einem erhöhten Wasserverlust einher. So kann es bei starkem Durchfall oder Erbrechen auch zu einem hohen Kaliumverlust kommen, der klinisch relevant werden kann (Alscher, 2016). Ebenso kann eine erhöhte Kaliumausscheidung über die Niere zu einer Hypokaliämie führen (Kraft, Btaiche, Sacks, & Kudsk, 2005). Diese erhöhte Kaliumausscheidung kann entweder durch verschiedene Krankheiten, wie das Conn-Syndrom oder eine „Kaliumverlustniere“, oder durch Medikamente, wie v.a. Schleifendiuretika (z.B. Furosemid) oder Abführmittel, bedingt sein. Ein weiterer Grund für eine Hypokaliämie kann eine Verschiebung der Kalium-Ionen in den Intrazellularraum sein. Gründe für diese Verschiebung können eine Insulintherapie oder eine Alkalose sein. Bei einer Alkalose ist der Körper bestrebt, den Mangel an H^+ -Ionen auszugleichen. Der einfachste Weg, um H^+ -Ionen ins Blut zu bekommen, ist es, diese aus dem Intrazellularraum zu beziehen. Da dies über einen $H^+/-K^+$ -Antiporter funktioniert, kommt es konsekutiv zu einer Verschiebung von Kalium-Ionen in den Intrazellularraum und somit zu einer Hypokaliämie (Silbernagl & Klinker, 2003). Ebenso kann auch ein erhöhter Verbrauch von Kalium, beispielsweise durch Erythropoese nach starkem Blutverlust, zu einem Kaliummangel führen.

2.2.3 Einfluss der Hypokaliämie auf die Erregung am Herzen

Der Einfluss einer Hypokaliämie am Herzen ist dadurch bedingt, dass die zur Repolarisation der Zelle benötigten Kaliumkanäle [die Repolarisation erfolgt durch einen Kaliumausstrom (s. 2.1.2)], an ihrer Außenseite Kalium-Ionen binden müssen, um sich zu öffnen. Bei einer Hypokaliämie besteht nun eine Kaliummangelsituation an der Zellaußenseite (Silbernagl & Klinker, 2003). Dies führt dazu, dass nicht genug Kalium an die Kanäle gebunden werden kann. Dadurch nimmt deren Offenwahrscheinlichkeit ab. Aufgrund dessen kann sich die Zelle nicht mehr in der erforderlichen Geschwindigkeit repolarisieren und auch absolut kommt es zu einer Änderung des Nernst-Potentials hin zu weniger negativen Werten. Da das neue Ruhepotential der Zelle nun deutlich näher am Schwellenpotential liegt, welches ein Aktionspotential auslöst, reicht ein geringerer Reiz aus, um die Herzmuskelzelle zur Depolarisation zu bringen (Friedensohn et al., 1991). Da diese Depolarisation nicht in den normalen Erregungsablauf des Herzens passt, entstehen Extrasystolen, also Kammerkontraktionen, welche außerhalb der Reihe stattfinden. Einzelne Extrasystolen sind für sich genommen zumeist nicht gefährlich. Kommt es jedoch durch eine ausgeprägte Hypokaliämie vermehrt zu Extrasystolen, können diese in ein lebensbedrohliches Kammerflimmern übergehen (Fisch, 1973; Tongyoo, Viarasilpa, & Permpikul, 2018). Ebenso kann es durch die fehlende Möglichkeit zur Repolarisation dazu kommen, dass die Zelle im aktivierten Zustand verbleibt. Für das Herz würde dies bedeuten, dass es quasi in der

Systole stecken bleibt. Es kommt zu einem Herzstillstand. Infolgedessen kann eine nicht behandelte Hypokaliämie zum Tode des Patienten führen.

Einen anderen Einfluss hat der Kaliummangel an den Schrittmacherzellen im Vorhof. Auch hier führt eine Mangelsituation extrazellulär zu einem niedrigeren (=negativeren) Nernst-Potential. Die spannungsgesteuerten Kationenkanäle („Funny Channels“) reagieren darauf überschießend und öffnen stärker (Silbernagl & Klinker, 2003). Hierdurch steigt das Schrittmacher-Aktionspotential steiler an und der Schrittmacher gibt häufiger sein Signal ab, was zum Vorhofflimmern führen kann. Dieses kann eine Tachyarrhythmia absoluta auslösen, welche ebenfalls lebensbedrohlich sein kann.

2.3 Hintergrund der Dissertation

Die Hypokaliämie ist im intensivmedizinischen Alltag ein häufiges Phänomen, das lebensbedrohliche Folgen hat und einer umgehenden Behandlung bedarf, da eine Hypokaliämie mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Pitt & Rossignol, 2017; Weisberg, Szerlip, & Cox, 1987). Auf deutschen Intensivstationen wird je nach Krankenhausstandard entweder ein reines KCl-Infusionskonzentrat oder eine Kaliumchloridlösung mit zusätzlichen Spurenelementen zum Ausgleich des Kaliummangels verwendet.

Dabei stellt sich die Frage, ob sich einer der beiden Behandlungsstandards als vorteilhaft herausstellen könnte, insbesondere in Bezug auf das Auftreten von arrhythmischen Ereignissen (wie beispielsweise Vorhof-, beziehungsweise Kammerflimmern) und den dauerhaften Ausgleich der Kaliumwerte.

2.4 Relevanz

Tatsächlich gibt es kaum Studien, die einen Vergleich der beiden Behandlungsstandards zum Inhalt haben. Dieser Vergleich der Effektivität und der unerwünschten Nebenwirkungen, die im Verlauf einer Behandlung auftreten können, kann zu einem einheitlicheren Standard der Behandlung einer behandlungsbedürftigen Hypokaliämie im intensivmedizinischen Alltag führen.

Ein einheitlicherer Standard kann zu einer besseren Behandlung der Patienten führen, sowohl in der Effektivität als auch in der Behandlungssicherheit.

Die hier zugrunde liegende Annahme ist, dass eine Vollelektrolytlösung ein geringeres Risiko für arrhythmische Ereignisse und eine höhere Effektivität als eine reine Kaliumsubstitution hat.

2.5 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist einen Vergleich der KCl-Gruppe mit der INZOLEN-Gruppe abzubilden, der die Einführung eines einheitlicheren Behandlungsstandards ermöglicht. In dieser Arbeit untersuchten wir

1. Die kardiale elektrische Stabilität
2. die Effektivität
3. die Kreislaufstabilität
4. die Auswirkungen auf den Elektrolythaushalt

in den beiden Gruppen und ihre Unterschiede.

3 Material und Methodik

3.1 Material

Die zu vergleichenden Medikamente zur Behandlung einer Hypokaliämie waren zum einen ein KCl-Infusionskonzentrat (KCl-Braun®) der Firma Braun (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und zum anderen eine Kaliumchloridlösung mit weiteren Elektrolyten (INZOLEN®-HK) der Dr. Franz Köhler Chemie GmbH (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Deutschland). Bei beiden Produkten handelt es sich um Infusionslösungen, welche intravenös appliziert werden. Die Zusammensetzung der beiden Infusionslösungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

| Inhaltsstoffe [mmol/l] | Produkt | |
|------------------------|------------|-------------|
| | KCl-Braun® | INZOLEN®-HK |
| K ⁺ | 1000 | 1000 |
| Mg ²⁺ | - | 500 |
| Zn ²⁺ | - | 2,5 |
| Cu ²⁺ | - | 1,5 |
| Mn ²⁺ | - | 0,9 |
| Co ²⁺ | - | 0,6 |
| Na ⁺ | - | 1027 |
| Cl ⁻ | 1000 | 1027 |
| Aspartat ⁻ | - | 2011 |

Tab1: Die verwendeten Kaliumsubstitutionslösungen und ihre Zusammensetzung

3.2 Methodik

3.2.1 Ethikvotum

Das erstellte Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes zur Begutachtung eingereicht. Das positive Votum wurde am 29.11.2012 erteilt (Kenn-Nummer: 204/12).

3.2.2 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung wurde als nicht-interventionelle Vorher-Nachher-Untersuchung (Beobachtungsstudie) durchgeführt. Abhängig vom Zeitpunkt der Patientenaufnahme wurden die Patienten bis zum Stichtag 01.03.2013 bei Hypokaliämie anders behandelt als danach.

Die Untersuchung stellten wir unter die Ausgangshypothese, dass unter einer Substitution mit KCl signifikant häufiger arrhythmische Ereignisse auftreten als unter einer Substitution mittels Vollelektrolytlösung (INZOLEN-HK[®]).

Unseren primären Zielparameter der kardialen elektrischen Stabilität legten wir als kombiniertes Outcome von elektrischen Kardioversionen, neu aufgetretenem Vorhofflimmern und einer neu eingesetzten medikamentösen antiarrhythmischen Therapie fest.

Zum Zeitpunkt des Studiendesigns lagen in der Literatur viele verschiedene Angaben zur Häufigkeit von neu aufgetretenen arrhythmischen Ereignissen im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung vor. Hier schwanken die Angaben zwischen 5 und 40 % auch abhängig vom Schwerpunkt der jeweiligen Intensivstation (ARTUCIO & PEREIRA, 1990; Knotzer et al., 2000; Reinelt, Karth, Geppert, & Heinz, 2001).

Bei der Planung der Studiengröße gingen wir von einer generell einseitigen Testung mit einem Alpha-Fehler von 5% und einem Beta-Fehler von 10% aus. In einer Stichprobenanalyse der vorhandenen Dokumentation lag die erwartete Häufigkeit von neu behandelten Arrhythmien nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen bei 28%. Für den Nachweis einer signifikanten Reduktion auf 21% waren n=673 Patienten pro Gruppe erforderlich.

3.2.3 Patientenkollektiv und Beobachtungszeiträume

Das Patientenkollektiv umfasst die Patienten der Interdisziplinären Operativen Intensivstation (IOI) des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS), die vom 18.07.2011 bis zum 12.09.2014 aufgrund einer Hypokaliämie mit einer der beiden zu vergleichenden Kaliumsubstitutionslösungen behandelt wurden. Zunächst wurden alle Patienten, die im Untersuchungszeitraum auf der IOI behandelt worden waren, erfasst. Mit Beginn einer Kaliumsubstitution erfolgte der Einschluss in die Studie. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche bei Behandlungsbeginn das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten. Ebenso wurden alle Patienten ausgeschlossen, welche die IOI weniger als 24 Stunden

nach Beginn der Kaliumsubstitution wieder verließen, wobei der Grund keine Rolle spielte (Tod, Verlegung auf Normalstation).

Die Zuteilung der Patienten in das jeweilige Patientenkollektiv und die damit einhergehende Behandlung der hypokaliämischen Patienten mit KCl-Braun® auf der einen und INZOLEN®-HK auf der anderen Seite erfolgte nach dem Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten auf der IOI.

Die Patienten, die zwischen dem 18.07.2011 und dem 01.03.2013 auf der IOI aufgenommen wurden, wurden bei Hypokaliämie standardmäßig mit KCl-Braun® (KCl-Gruppe) behandelt. Diese Gruppe wurde retrospektiv aus den vorhandenen Daten untersucht. Zwischen dem 02.03.2013 und dem 12.09.2014 aufgenommene Patienten wurden bei Hypokaliämie standardmäßig mit INZOLEN-HK® (INZOLEN-Gruppe) behandelt. Diese Gruppe wurde begleitend beobachtet.

3.2.4 (Ziel-)Variablen

Die zu untersuchenden Unterschiede der beiden Gruppen ließen sich in primäre und sekundäre Zielparameter unterteilen. Als primären Zielparameter definierten wir die kardiale elektrische Stabilität, die sich hier als kombiniertes Outcome an der Häufigkeit elektrischer Kardioversionen, der Häufigkeit eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns, sowie an der Anzahl der neu durchgeführten antiarrhythmischen Therapien mit Amiodaron, Glykosiden oder Adenosin während des intensivstationären Aufenthalts bemaß.

Als sekundäre Zielparameter wurden festgelegt:

- Effektivität: Menge des gegebenen Kaliums über die ersten 5 Tage (in mmol/L*d), Dauer bis zum Fehlen der Substitution, Häufigkeit von Unterschreitungen der Untergrenze von 4,0 mmol K⁺.
- Kreislaufstabilität: Menge der verabreichten Katecholamine über die Dauer der Kaliumsubstitution.
- Elektrolythaushalt: Auswirkung der unterschiedlichen Substitutionsstandards auf die Blutkonzentrationen der Elektrolyte Natrium, Chlorid, Magnesium und Phosphat.

Die relevanten Patientendaten werden standardmäßig in die elektronischen Krankenakten (COPRA®) und das Krankenhausinformationssystem (SAP) eingespeist.

Durch das festgelegte Datum, an dem die Behandlungsstandards zur Kaliumsubstitution geändert wurden, sollte dem Einfluss von möglichen Störfaktoren (hier insbesondere einem Selektions-Bias) entgegengewirkt werden. Dadurch, dass die Studie monozentrisch durchgeführt wurde, war gewährleistet, dass sich die sonstigen Behandlungsstandards, sowie die Datenerfassung und deren Genauigkeit zwischen den Gruppen möglichst wenig unterschieden.

3.2.5 Datenmanagement

Die für unsere Untersuchungen benötigten Parameter wurden aus COPRA[®] und SAP übernommen und in ein CRF (Case Report Form) in Form eines Excel-Spreadsheet übertragen. Diese Übertragung erfolgte manuell in der retrospektiven KCl-Gruppe durch Frau Siegmund und mich, in der anschließenden INZOLEN-Gruppe durch die Study Nurses Frau Meiers und Frau Salm. Die übertragenen Daten wurden nur mit Initialen und Fallnummer in das CRF eingegeben, sodass für Außenstehende eine Zuordnung zu den Patienten nicht möglich ist.

3.2.6 Datenübertragung

Den Beginn der Datenerfassung und –auswertung stellte für jeden einzelnen Patienten der Tag der ersten Kaliumgabe dar. Dies war unabhängig davon, wie lange der Patient bereits zuvor auf der IOI behandelt wurde. Als einen Tag erfassten wir jeweils die Zeitspanne von 6:00 Uhr morgens bis zum selben Zeitpunkt am folgenden Tag. Den Tag der ersten Kaliumgabe nannten wir hierbei T0. Die darauf folgenden Tage nannten wir entsprechend T1 bis T5. Nach dem Tag T5 schlossen wir noch einen Tag Tpost an. Danach endete die Erfassung der Daten.

Für jede der beiden Patientengruppen legten wir eine Excel-Tabelle an, die beide identisch aufgebaut waren. Auf dem ersten Blatt („Stammdaten“) gaben wir den Patienten entsprechend dem Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie eine eigene ID. Hier wurden auch die biometrischen Daten sowie die aufnehmende Fachabteilung sowie Studieneinschluss und Studienende erfasst (vgl. hierzu Tab4).

Auf den drei folgenden Blättern erfassten wir jeweils gesondert die notwendige Gabe von Kalium („K“), Noradrenalin („NA“) und Insulin („Ins“). Hierzu wurde zu jedem einzelnen Patienten die Laufrate der jeweiligen Spritzenpumpe sowie jede Änderung und jede Bolus-Gabe erfasst. Diese Werte wurden im Anschluss an die Datenerfassung, zu Beginn der Auswertung, in eine gesonderte Excel-Tabelle so übertragen, dass man zu jeder vollen Stunde der Beobachtung genau einen Wert pro Patienten und Medikament angeben konnte, welcher der jeweilig gegebenen Medikamenten-Dosis in dieser Stunde entsprach.

Auf dem folgenden Blatt („BGA“) sammelten wir für jeden Patienten die Ergebnisse jeder genommenen Blutgasanalyse (BGA), unabhängig davon, wann die vorhergegangene BGA erfolgt war. Die erste übernommene BGA war, wenn vorhanden, die letzte BGA, die vor der ersten Kaliumgabe genommen worden war und somit vor dem Studieneinschluss. Der hierbei erhobene Kaliumwert stellte hiermit zumeist die Indikation für die folgende Kaliumgabe dar. Die letzte übernommene BGA war die erste, die nach Ablauf der 120 Stunden Beobachtungszeitraum entnommen worden war, wenn der Patient nicht bereits vor Ablauf der 120 Stunden verstorben oder entlassen worden war. In jeder BGA erfassten wir die Werte für Natrium [mmol/l], Kalium [mmol/l], Calcium [mmol/l], Glucose [mg/dl], Lactat [mmol/l] sowie den Base-Excess [mmol/l]. Zur Auswertung erfassten wir die hierbei erhobenen Werte in einer gesonderten Tabelle, sodass für jeden Patienten und jeden erhobenen Parameter alle sechs Stunden ein Wert stand, den wir dann zur Auswertung nutzten.

Auf den folgenden Blättern erfassten wir die im Labor aus täglich abgenommenen Blutproben erhobenen Parameter. Um welche Parameter es sich dabei genau handelte, lässt sich aus Tabelle 2 entnehmen. Als Erstes erfassten wir das Labor, welches vor der Aufnahme auf IOI bzw. vor einer gegebenenfalls stattfindenden Operation genommen worden war („Lab Prä“). Dieses war somit unabhängig vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Das darauf folgende Blatt („Lab0“) enthielt die Laborparameter, mit denen der Patient in den Tag T0 startete. Diese waren um 5:00 Uhr morgens und somit eine Stunde vor Beginn des Tages T0 erfasst worden. Ebenso erfolgte die Erfassung der Labore Lab1 bis Lab5 (auf den jeweiligen Blättern „Lab1“ bis „Lab5“) jeweils eine Stunde vor Beginn des entsprechenden Tages T1 bis T5. Das abschließende Labor wurde auf dem Blatt „Lab Post“ erfasst. Hierbei handelte es sich um das erste Labor, welches beim jeweiligen Patienten nach Studienende abgenommen worden war. Es stellte somit das Abschlusslabor dar. Problematisch gestaltete sich hier, dass nicht jeder Laborparameter bei jedem Patienten und jedem Labor bestimmt worden war, so dass jeweils unterschiedliche Datenmengen zur Verfügung standen. Die entsprechende Anzahl der Daten ist dann jeweils aufgeführt.

| Labor-Parameter [Einheit] | | |
|----------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Leukozyten [/nl] | CK-MB [U/l] | PCT [mg/dl] |
| Hämoglobin [g/dl] | GOT (ASAT) [U/l] | Chlorid [mmol/l] |
| Thrombozyten [/nl] | GPT (ALAT) [U/l] | Gesamt-Calcium [mmol/l] |
| INR | γ -GT [U/l] | Magnesium [mmol/l] |
| Kreatinin [mg/dl] | Bilirubin [mg/dl] | Phosphat [mg/dl] |
| Harnstoff [mg/dl] | CPR [mg/dl] | arterieller pH |
| CK [U/l] | | |

Tab2: In den Laboren erfasste Parameter und ihre Einheiten.

Auf dem folgenden Blatt („Prä“) erfassten wir die uns bekannten Vorerkrankungen und die Vormedikation der jeweiligen Patienten. Um welche Vorerkrankungen und welche Medikamente es sich hierbei genau handelte, lässt sich aus Tabelle 3 entnehmen.

| Vorerkrankungen und Vormedikation | | | |
|--|-------------------|--------------------------------|------------|
| Vorerkrankungen | | Vormedikation | |
| KHK | Malignität | Beta-Blocker | Amiodaron |
| Klappenvitium | COPD | ACE-Hemmer | Digitalis |
| Herzinfarkt | Diabetes mellitus | AT-1-Blocker | Metformin |
| Vorhofflimmern | Raucher | Ca ²⁺ -Antagonisten | Insulin |
| Apoplex | C2-Abusus | Diuretika | L-Thyroxin |
| Art. Hypertonie | | ASS | Statin |
| Hämodialyse | | Marcumar | |

Tab3: Vorerkrankungen und die Vormedikation der Patienten, die wir aus der Anamnese erfassten.

Daraufhin schlossen sich die Blätter „T0“ bis „Tpost“ an, auf denen wir Ereignisse an den entsprechenden Tagen erfassten.

Die Blätter unterteilten wir jeweils noch in die drei Unterpunkte „Komplikationen“, „Therapie“ und „VP, Scores“. Unter dem Unterpunkt „Komplikationen“ erfassten wir, ob es bei dem Patienten an jenem Tag zu einem Herzinfarkt, zu Vorhofflimmern, zu einer Ventrikeltachykardie, zu einer Asystolie oder zu einem Apoplex gekommen war. Ebenso erfassten wir hier, ob eine Hämodialyse durchgeführt wurde, ob es zu einem Keimnachweis in einer Blutkultur kam sowie den Waterlow-Score des Patienten. Unter dem Unterpunkt „Therapie“ erfassten wir, ob der Patient am entsprechenden Tag eines der folgenden Medikamente erhalten hatte: Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin, Vasopressin, Beta-Blocker, Adenosin, Digitalis, L-Thyroxin und Insulin. Bei den im Weiteren folgenden Medikamenten erfassten wir dabei auch die exakte gegebene Menge: Amiodaron [mg], Calcium [g], Torasemid i.v. [mg], Glucose [g], Erythrozyten-Konzentrate [n], Kolloide [ml] und Humanalbumin [ml]. Unter dem letzten Unterpunkt „VP, Scores“ erfassten wir die ungefähren Tages-Mittelwerte des Mittleren Blutdrucks [mmHg] und der Herzfrequenz [/min]. Ebenso erfassten wir hier die maximale Körpertemperatur [°C], die der Patient an diesem Tag zeigte, sowie seine Diurese [ml] und die Gesamtbilanz der Flüssigkeit [ml]. Ergänzend erfassten wir für jeden Tag noch die Werte des SAPS- und des TISS-Score.

3.2.7 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte über die in Excel vorhandenen Funktionen sowie mittels SPSS. Hierbei berechneten wir mittels der binär logistischen Regression die jeweilige Odds Ratio mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall und adjustierten diese um das Patientenalter.

Für kontinuierliche Variablen wurden die Unterschiede in beiden Gruppen mit dem unverbundenen t-Test auf statistische Signifikanz getestet.

Beim Vergleich von Häufigkeiten wurde der Chi²-Test zur Prüfung auf statistische Signifikanz genutzt.

Der p-Wert für statistische Signifikanz (α -Level) ist 0,05.

Durch die hohe Anzahl in die Studie eingeschlossener Patienten konnte der Verlust einzelner Patienten durch Tod oder Verlegung auf Normalstation ausgeglichen werden.

4 Ergebnisse

4.1 Vorbemerkungen

Der Untersuchungszeitraum startete in der KCl-Gruppe mit 701 Patienten und in der INZOLEN-Gruppe mit 711 Patienten. Diese Zahl reduzierte sich aus verschiedenen Gründen im Verlauf des Untersuchungszeitraums kontinuierlich. Die im Folgenden immer wieder erscheinenden Prozentzahlen beziehen sich auf die zum jeweiligen Zeitpunkt auf IOI verbliebenen Patienten (s. Abb. 2).

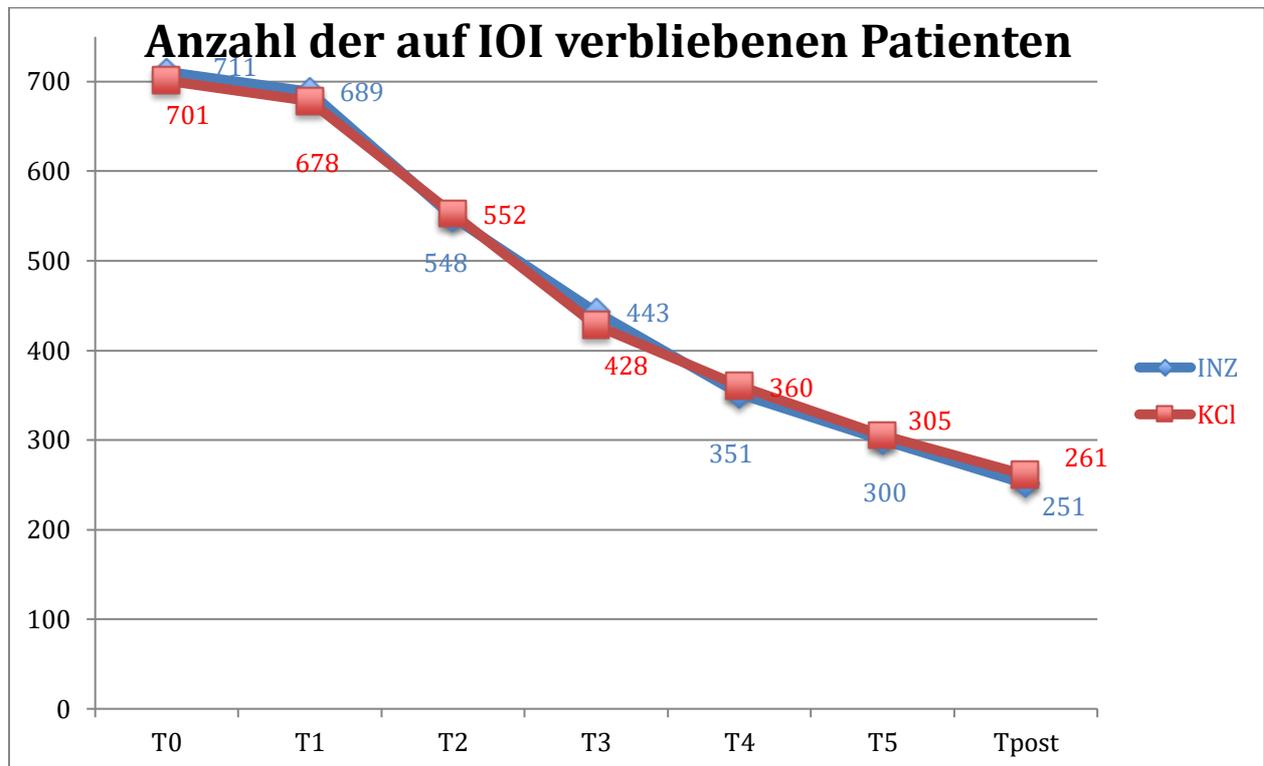


Abbildung 2: Verlauf der Anzahl der auf IOI befindlichen Patienten in beiden Gruppen über alle Tage. Die Anzahl der Patienten ist im Folgenden die Bezugsgröße für die immer wieder erscheinenden Prozentzahlen.

4.2 Beschreibung der Charakteristika des Patientenkollektivs

Die beiden Patientenkohorten unterschieden sich in ihren biometrischen Daten und ihren Aufnahmegründen nur geringfügig. Ebenso zeigten sich nur minimale Unterschiede in der Medikation, welche die Patienten bereits vor Aufnahme auf die IOI erhielten, und den in der Vorgeschichte bekannt gewordenen Erkrankungen, die jedoch zumeist nicht signifikant waren (s.u.).

Signifikante Unterschiede zeigten sich hinsichtlich des Alters der aufgenommenen Patienten sowie in der Häufigkeit von Notfallaufnahmen auf die IOI.

Die zu einem späteren Zeitpunkt auf die IOI aufgenommene Patientenkohorte der INZOLEN-Gruppe war im Schnitt 68,0 ($\pm 15,2$) Jahre alt, während die zu vergleichenden Patienten der KCl-Gruppe mit einem Alter von durchschnittlich 66,4 ($\pm 14,8$) Jahren signifikant jünger waren (p -Wert=0,04996).

| Patientencharakteristika | | | |
|--|---------------------|---------------------|---------------|
| | INZ | KCl | p-Wert |
| n | 711 | 701 | |
| Frauen [%] | 40 | 45 | 0,065 |
| Alter [Jahre]* | 68,0 ($\pm 15,2$) | 66,4 ($\pm 14,8$) | 0,04996 |
| Größe [cm] | 170 (± 9) | 170 (± 10) | 0,187 |
| Gewicht [kg] | 79 (± 19) | 78 (± 19) | 0,449 |
| Abdominalchirurgie [%] | 48 | 51 | 0,222 |
| Traumatologie [%] | 16 | 16 | 0,979 |
| Neurochirurgie [%] | 3 | 4 | 0,166 |
| Lebereingriffe [%] | 8 | 8 | 0,988 |
| Notfallaufnahmen [%]* | 64 | 58 | 0,026 |
| Beobachtungsdauer [h] | 79 \pm 41 | 79 \pm 40 | 0,853 |
| Tab4: Patientencharakteristika der beiden Gruppen im Vergleich (Standardabweichung) | | | |
| * $p < 0,05$ | | | |

4.2.1 Vorerkrankungen in der Anamnese

Auch hinsichtlich der Vorerkrankungen der Patienten unterschieden sich die beiden Patientenkohorten kaum. Lediglich bezüglich eines vorbekannten Diabetes mellitus zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bei den Patienten der INZOLEN-Gruppe war signifikant häufiger ein Diabetes mellitus vorbekannt (p -Wert=0,043). Die genauen Zahlen, auch für die anderen Vorerkrankungen, lassen sich der Tabelle 5 entnehmen.

| Vorerkrankungen [Anzahl (Häufigkeit in Prozent)] | | | |
|---|-------------|-------------|---------------|
| | INZ | KCI | p-Wert |
| KHK | 154 (21,7%) | 128 (18,3%) | 0,110 |
| Vitium | 107 (15,0%) | 114 (16,3%) | 0,530 |
| Herzinfarkt | 73 (10,3%) | 70 (10,0%) | 0,861 |
| Vorhofflimmern | 156 (21,9%) | 157 (22,4%) | 0,837 |
| Apoplex | 93 (13,1%) | 69 (9,8%) | 0,056 |
| Art. Hypertonie | 361 (50,8%) | 365 (52,1%) | 0,626 |
| Hämodialyse | 17 (2,4%) | 9 (1,3%) | 0,122 |
| Malignität | 247 (34,7%) | 244 (34,8%) | 0,979 |
| COPD | 100 (14,1%) | 91 (13,0%) | 0,552 |
| Diabetes mellitus* | 196 (27,5%) | 160 (22,8%) | 0,043 |

Tab5: Vorerkrankungen der beiden Gruppen im Vergleich
* p<0,05

4.2.2 Vormedikation in der Anamnese

Die Vormedikation der beiden Patientenkohorten unterschied sich bei fünf der erfassten Medikamente signifikant. Die Patienten der KCI-Gruppe nahmen in der Vorgeschichte signifikant häufiger AT-1-Blocker, Diuretika, Marcumar und Digitalis als die Patienten der INZOLEN-Gruppe. Diese nahmen hingegen signifikant häufiger Metformin ein (s. Tab6). Bei allen anderen erfassten Medikamenten zeigten sich bezüglich der Vormedikation keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

| Vormedikation [Anzahl (Häufigkeit in Prozent)] | | | |
|---|-------------|-------------|---------------|
| | INZ | KCI | p-Wert |
| Beta-Blocker | 326 (45,9%) | 326 (46,5%) | 0,805 |
| ACE-Hemmer | 209 (29,4%) | 213 (30,4%) | 0,685 |
| AT-1-Blocker* | 11 (1,5%) | 85 (12,1%) | <0,001 |
| Calcium-Antag. | 128 (18,0%) | 108 (15,4%) | 0,191 |
| Diuretika * | 239 (33,6%) | 332 (47,4%) | <0,001 |
| ASS | 215 (30,2%) | 191 (27,2%) | 0,214 |
| Marcumar* | 36 (5,1%) | 56 (8,0%) | 0,026 |
| Amiodaron | 24 (3,4%) | 19 (2,7%) | 0,467 |
| Digitalis* | 17 (2,4%) | 34 (4,9%) | 0,013 |
| Metformin * | 71 (10,0%) | 40 (5,7%) | 0,003 |
| Insulin | 81 (11,4%) | 64 (9,1%) | 0,161 |
| L-Thyroxin | 107 (15,0%) | 128 (18,3%) | 0,105 |
| Statin | 187 (26,3%) | 179 (25,5%) | 0,743 |

Tab6: Vormedikation der beiden Gruppen im Vergleich
* p<0,05

4.3 Beschreibung der erhobenen Befunde über die beiden Patientenkohorten

4.3.1 Neues arrhythmisches Ereignis

Insgesamt trat bei 119 Patienten (16,7%) der INZOLEN-Gruppe ein arrhythmisches Ereignis als Zeichen der kardialen elektrischen Instabilität neu auf, während dies in der KCl-Gruppe bei 106 Patienten (15,2%) der Fall war (OR= 0,886, 95%-KI: 0,666-1,179).

Um das Patientenalter adjustiert ergab sich eine adjOR von 0,940 (95%KI: 0,703-1,258)

Die Ausgangshypothese ist hier abzulehnen.

4.3.2 Ventrikeltachykardien / Kammerflimmern

Während der sieben ausgewerteten Tage (T0, T1, T2, T3, T4, T5, Tpost) zeigten sich insgesamt fünf Herzinfarkte, die sich mit zwei in der KCl-Gruppe und drei in der INZOLEN-Gruppe auch gleichmäßig verteilten, sodass hier kein signifikanter Unterschied zu erkennen war.

Ebenso ergab sich eine gleichmäßige Verteilung des Auftretens von Kammerflimmern ohne signifikante Unterschiede (s. Tab7).

| Auftreten von ventrikulären Tachykardien/Kammerflimmern | | | | | | | |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| [Anzahl (Häufigkeit in Prozent)] | | | | | | | |
| | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | Tpost |
| INZ | 4 (0,6%) | 1 (0,1%) | 1 (0,1%) | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| KCl | 5 (0,7%) | 1 (0,1%) | 3 (0,5%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0) | 1 (0,3%) | 0 (0,0%) |

Tab7: Anzahl sowie prozentuelle Häufigkeit der beobachteten Patienten, die am Untersuchungstag mindestens ein Ereignis an ventrikulären Tachykardien/Kammerflimmern aufwiesen, über den Beobachtungszeitraum in den beiden Gruppen. Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.
*p<0,05

Ähnlich verhielt es sich sowohl mit Asystolie- als auch mit Apoplex-Ereignissen. Beide traten über die Gruppen und Tage nur vereinzelt und isoliert auf, sodass zwischen den Gruppen kein Unterschied zu erkennen war.

4.3.3 Vorhofflimmern

In der Anamnese der Patienten zeigte sich im Vergleich der beiden Gruppen kein Unterschied bezüglich bereits vorbekannten Vorhofflimmerns (s. Tab5).

Die Häufigkeit von Vorhofflimmern war über nahezu alle untersuchten Tage in der INZOLEN-Gruppe signifikant höher (s. Abb. 3).

Auch über den gesamten Aufenthalt gesehen trat in der INZOLEN-Gruppe bei signifikant mehr Patienten Vorhofflimmern auf, nämlich 167 (23,5%) gegenüber 130 (18,5%) in der KCl-Gruppe (p-Wert=0,024).

Auch nachdem die Patienten herausgerechnet waren, bei denen in der Vorgeschichte bereits Vorhofflimmern bekannt gewesen war, zeigte sich, dass bei signifikant mehr Patienten in der INZOLEN-Gruppe Vorhofflimmern neu aufgetreten war. Dies war bei 58 von 555 vorher anamnestisch unauffälligen Patienten (10,5%) in der INZOLEN-Gruppe gegenüber 36 von 544 vorher unauffälligen Patienten (6,6%) in der KCl-Gruppe der Fall (p-Wert=0,023).

Im Vergleich zur Substitution mit KCl kam es im bei der INZOLEN-Gruppe zu einer absoluten Risiko-Erhöhung von 3,8 % für das Entstehen eines neuen Vorhofflimmerns (NNH: 26,1).

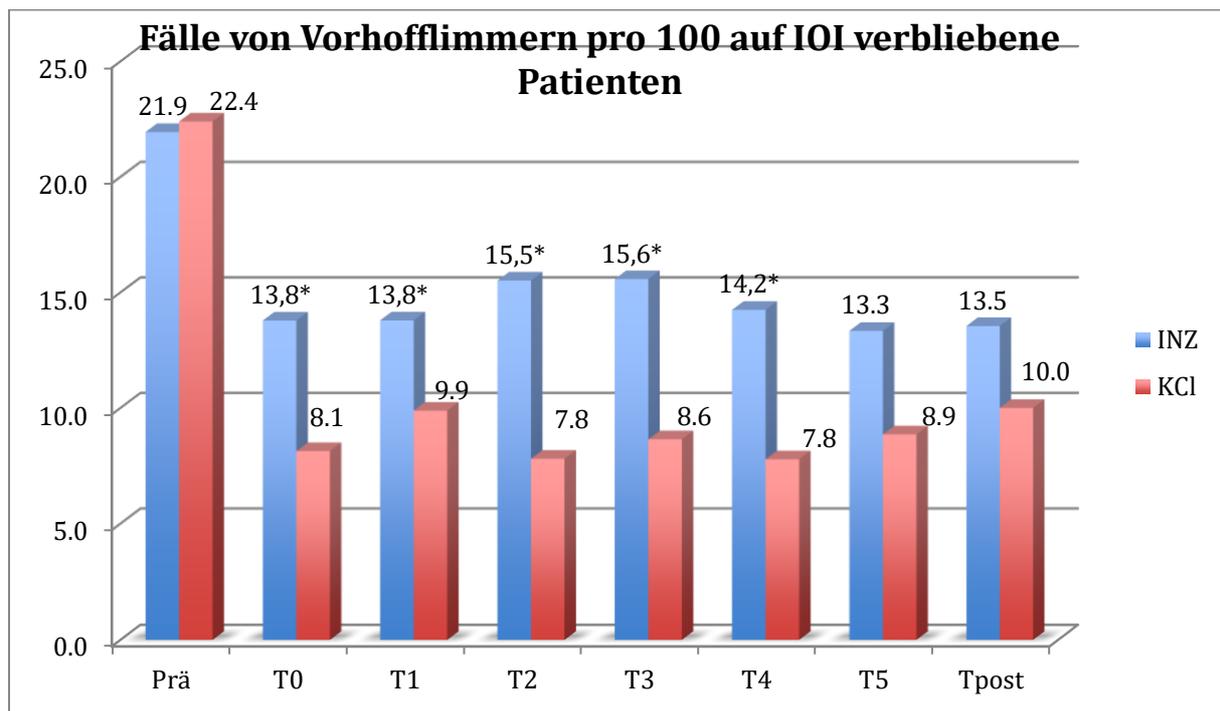


Abbildung 3: Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Vorhofflimmern in den beiden Gruppen über die untersuchten Tage im Vergleich zum Auftreten in der Anamnese pro 100 auf IOI verbliebene Patienten. Es zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von Vorhofflimmern in der INZOLEN-Gruppe an den Tagen T0, T1, T2, T3 und T4 (hervorgehoben mit *). Die absolut Zahlen können der Tab. 8 entnommen werden.

| Auftreten von Vorhofflimmern [Anzahl (Häufigkeit in Prozent)] | | | | | | | |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | T0* | T1* | T2* | T3* | T4* | T5 | Tpost |
| INZ | 98 (13,8%) | 95 (13,8%) | 85 (15,5%) | 69 (15,6%) | 50 (14,2%) | 40 (13,3%) | 34 (13,5%) |
| KCl | 57 (8,1%) | 67 (9,9%) | 43 (7,8%) | 37 (8,6%) | 28 (7,8) | 27 (8,9%) | 26 (10,0%) |

Tab8: Anzahl sowie prozentuelle Häufigkeit der beobachteten Patienten, die am Untersuchungstag mindestens ein Ereignis an Vorhofflimmern aufwiesen, über den Beobachtungszeitraum in den beiden Gruppen.
*p<0,05

4.3.4 Antiarrhythmika und elektrische Cardioversionen

Bei den Antiarrhythmika untersuchten wir wie häufig die Patienten eine Gabe von Adenosin, dem Herzglykosid Digitalis sowie von Amiodaron benötigten. Bezüglich der Amiodarongabe untersuchten wir neben der Häufigkeit auch die gegebene Dosis.

Insgesamt zeigte sich, dass sich sowohl die Anzahl der Patienten, die in ihrer Vormedikation bereits Amiodaron bekamen, als auch die Häufigkeit der Gabe von Amiodaron, im Verlauf der beobachteten Tage über die beiden Patientenkohorten, nicht voneinander unterschieden (s. Tab8).

Über den gesamten Aufenthalt gesehen bedurften in der INZOLEN-Gruppe 9,6% (n=68) und in der KCl-Gruppe 11,4% (n=80) der Patienten eine Therapie mit Amiodaron. Auch die Anzahl der Patienten, bei denen Amiodaron neu angesetzt werden musste, unterschied sich nicht signifikant.

| Patienten mit mindestens einer Gabe von Amiodaron [Anzahl (Häufigkeit in Prozent)] | | | | | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | Tpost |
| INZ | 52 (7,3%) | 51 (7,4%) | 47 (8,6%) | 42 (9,5%) | 29 (8,3%) | 24 (8,0%) | 18 (7,2%) |
| KCl | 48 (6,8%) | 58 (8,6%) | 53 (9,6%) | 45 (10,5%) | 37 (10,3%) | 28 (9,2%) | 25 (9,6%) |

Tab9: Anzahl sowie prozentuelle Häufigkeit der beobachteten Patienten, die am Untersuchungstag mindestens eine Gabe Amiodaron erhielten, über den Beobachtungszeitraum in den beiden Gruppen. Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.
*p<0,05

Die Untersuchung der gegebenen Menge unterschied sich über die beiden Gruppen gesehen nicht signifikant. Wenn man jedoch die beiden Gruppen jeweils auf die Patienten reduzierte, die in dem Aufenthalt mindestens einmal Amiodaron erhalten hatten, dann zeigte sich, dass am Tag T0 die Patienten der INZOLEN-Gruppe signifikant mehr Amiodaron erhalten hatten als die Patienten der KCl-Gruppe (p-Wert=0,019).

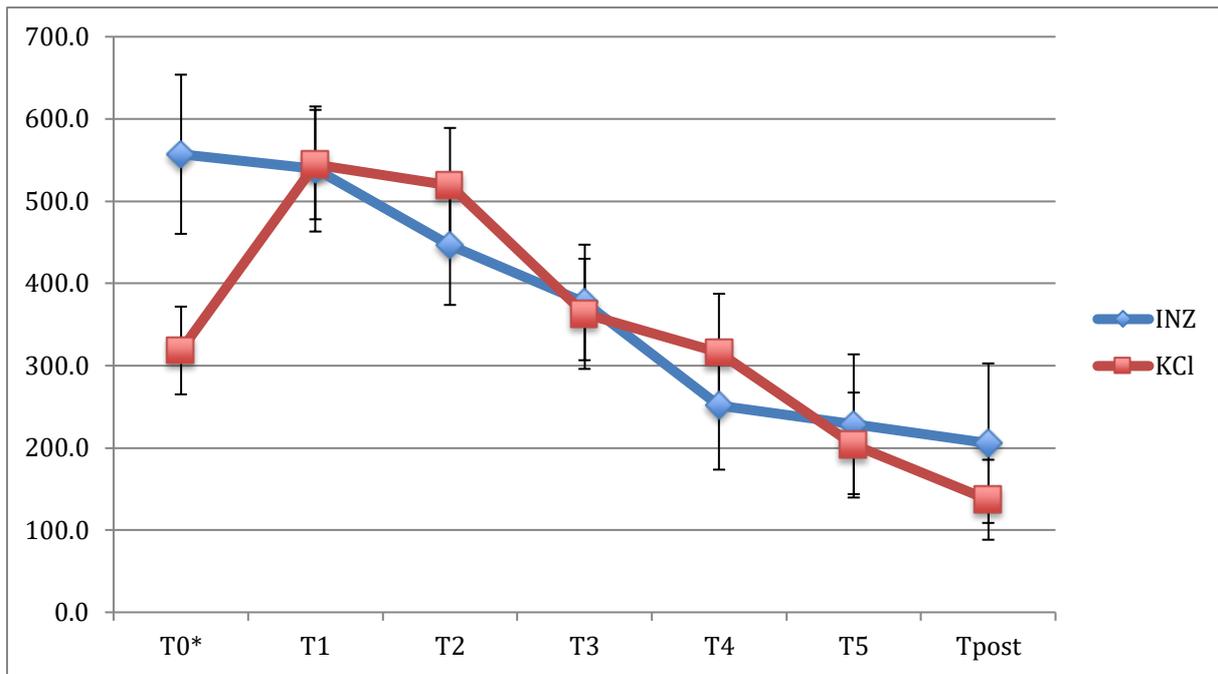


Abbildung 4: Vergleich der gegebenen Mengen Amiodaron (mg) unter Einschluss der Patienten, die in ihrem Aufenthalt mindestens eine Gabe benötigten. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied an Tag T0. Die insgesamt gegebene Menge unterschied sich nicht signifikant.

Insgesamt zeigte sich bezüglich der Gabe von Adenosin, dass sich die Häufigkeit der Gabe im Verlauf der beobachteten Tage über die beiden Patientenkohorten nicht signifikant voneinander unterschied. Insgesamt wurde nur sehr selten Adenosin gegeben (maximal bei zwei Personen pro Tag pro Gruppe). Dies war gleichmäßig über beide Gruppen verteilt. Es zeigte sich für die einzelnen Tage kein signifikanter Unterschied. Insgesamt wurde in der INZOLEN-Gruppe über alle Tage viermal Adenosin gegeben. Im selben Zeitraum war dies in der KCl-Gruppe ebenfalls viermal der Fall. Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Auch bezüglich elektrischer Cardioversionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Diese wurden in der INZOLEN-Gruppe insgesamt zwölfmal und in der KCl-Gruppe neunmal nötig.

Signifikante Unterschiede waren bezüglich der Häufigkeit der Gabe des Herzglykosids Digitalis zu erkennen. Hier zeigte sich sowohl in der Vormedikation als auch über den gesamten Verlauf der beobachteten Tage eine signifikant häufigere Gabe von Digitalis in der KCl-Gruppe (s. Tab10).

Über den gesamten Aufenthalt gesehen bedurften in der INZOLEN-Gruppe 2,7% (n=19) und in der KCl-Gruppe 5,8% (n=41) der Patienten eine Therapie mit Digitalis. Dies stellte mit einem p-Wert von 0,003 einen signifikanten Unterschied dar. Rechnet man jedoch die Patienten raus, die bereits in ihrer Vormedikation Digitalis erhalten hatten, so zeigte sich, dass in der KCl-Gruppe mit 1,7% (n=12) nicht signifikant mehr Patienten eine neu angesetzte Therapie mit Digitalis brauchten als in der INZOLEN-Gruppe, wo dies bei 1,1% (n=8) der Patienten der Fall war (p-Wert=0,351).

| Patienten mit mindestens einer Gabe von Digitalis [Anzahl (Häufigkeit in Prozent)] | | | | | | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| | Prä* | T0* | T1* | T2* | T3* | T4* | T5* | Tpost* |
| INZ | 17 (2,4%) | 7 (1,0%) | 12 (1,7%) | 12 (2,2%) | 11 (2,5%) | 8 (2,3%) | 9 (3,0%) | 7 (2,8%) |
| KCl | 34 (4,9%) | 24 (3,4%) | 28 (4,1%) | 30 (5,4%) | 25 (5,8%) | 24 (6,7%) | 20 (6,6%) | 17 (6,5%) |
| p-Wert | 0,013 | 0,002 | 0,009 | 0,005 | 0,013 | 0,005 | 0,041 | 0,046 |

Tab10: Anzahl sowie prozentuale Häufigkeit der Gabe von Digitalis über den Beobachtungszeitraum in den beiden Gruppen. Eine neu angesetzte Digitalis-Therapie fand allerdings nur bei 1,7% (n=12) der Patienten der KCl-Gruppe und bei 1,1% (n=8) der Patienten der INZOLEN-Gruppe statt. Dies stellte keinen signifikanten Unterschied dar (p-Wert=0,351).
*p<0,05

4.3.5 Kalium

4.3.5.1 Kaliumkonzentration im Blut

Bei unserer Auswertung zeigte sich, dass die Patienten der INZOLEN-Gruppe mit einer signifikant höheren Kaliumkonzentration im Blut in den Beobachtungszeitraum starteten. In der INZOLEN-Gruppe lag die Konzentration bei 3,60 ($\pm 0,01$) mmol/l und in der KCl-Gruppe bei 3,56 ($\pm 0,01$) mmol/l. In den abgenommenen BGAs der Stunden 6, 12, 18 und 24 stiegen die Werte der Kaliumkonzentration in beiden Gruppen an. Danach blieben sie zwischen Werten von 4,16 ($\pm 0,02$) und 4,24 ($\pm 0,02$) mmol/l in der INZOLEN-Gruppe sowie 4,10 ($\pm 0,02$) und 4,20 ($\pm 0,02$) mmol/l in der KCl-Gruppe (s. Abb. 5).

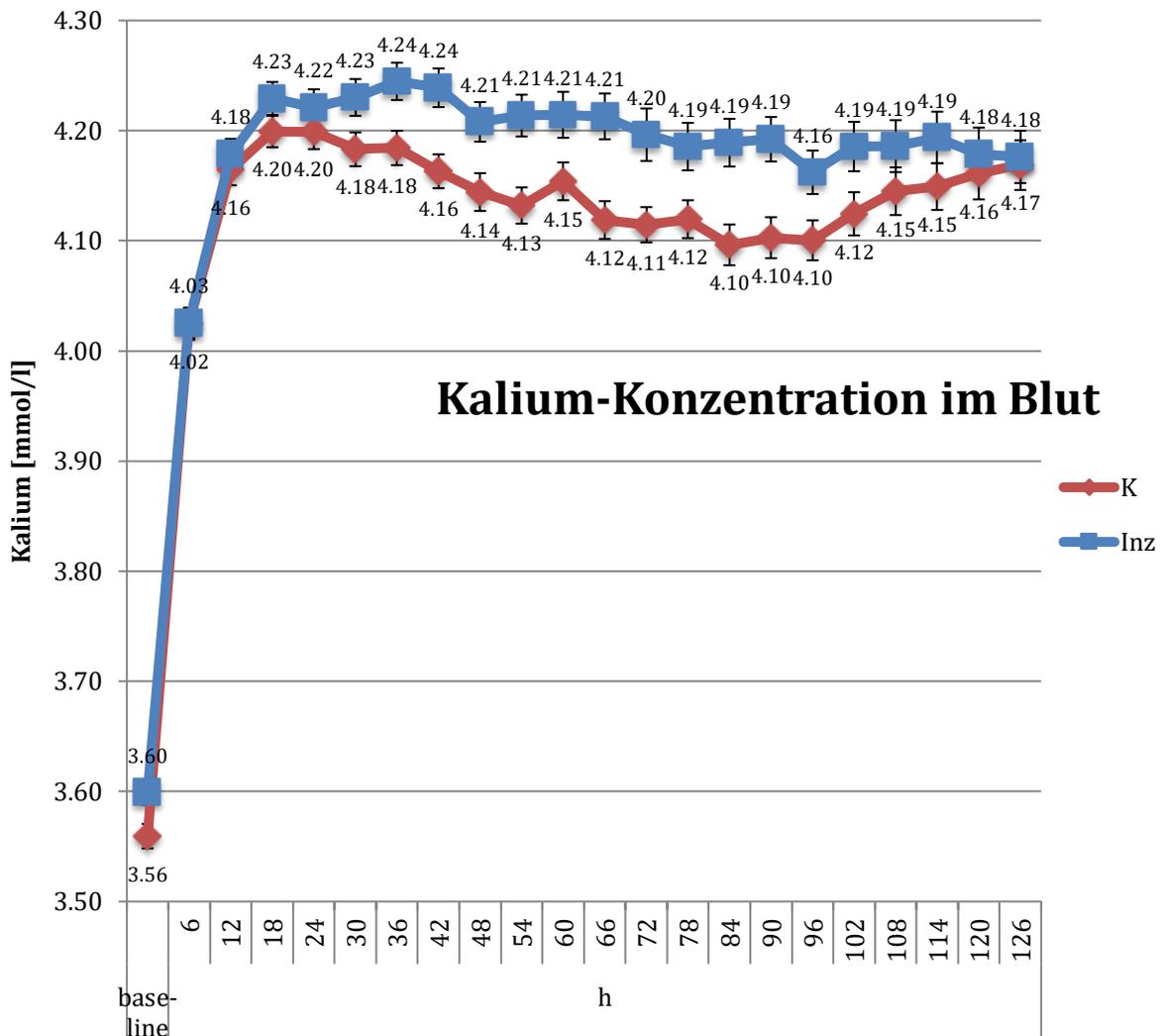


Abbildung 5: In der BGA gemessene Kaliumkonzentrationen im Blut über den gesamten Beobachtungszeitraum in den beiden Gruppen. Hier zeigten sich in der INZOLEN-Gruppe sowohl ein signifikant höherer baseline-Wert als auch signifikant höhere Werte im Beobachtungszeitraum zwischen h30 und h102.

4.3.5.2 Kaliumgabe

Beim Vergleich der in beiden Gruppen gegebenen Mengen an Kalium konnte man erkennen, dass zunächst signifikant mehr Kalium in der INZOLEN-Gruppe gegeben wurde. Dieser Unterschied verschwand dann im Verlauf des ersten Tages. Zwischen h27 und h41 wurden fast identische Mengen an Kalium gegeben. Danach, also zwischen h42 und h120 wurde dann signifikant mehr Kalium in der KCl-Gruppe verabreicht, bei insgesamt jeweils sinkender Menge. Auch bei der kumulierten Gesamtmenge an gegebenem Kalium zeigte sich eine signifikant höhere Summe für die KCl-Gruppe (s. Abb. 6 u. 7). Insgesamt wurde in der INZOLEN-Gruppe 250,38mmol Kalium und in der KCl-Gruppe 298,46mmol Kalium pro Patient gegeben (p-Wert=0,001).

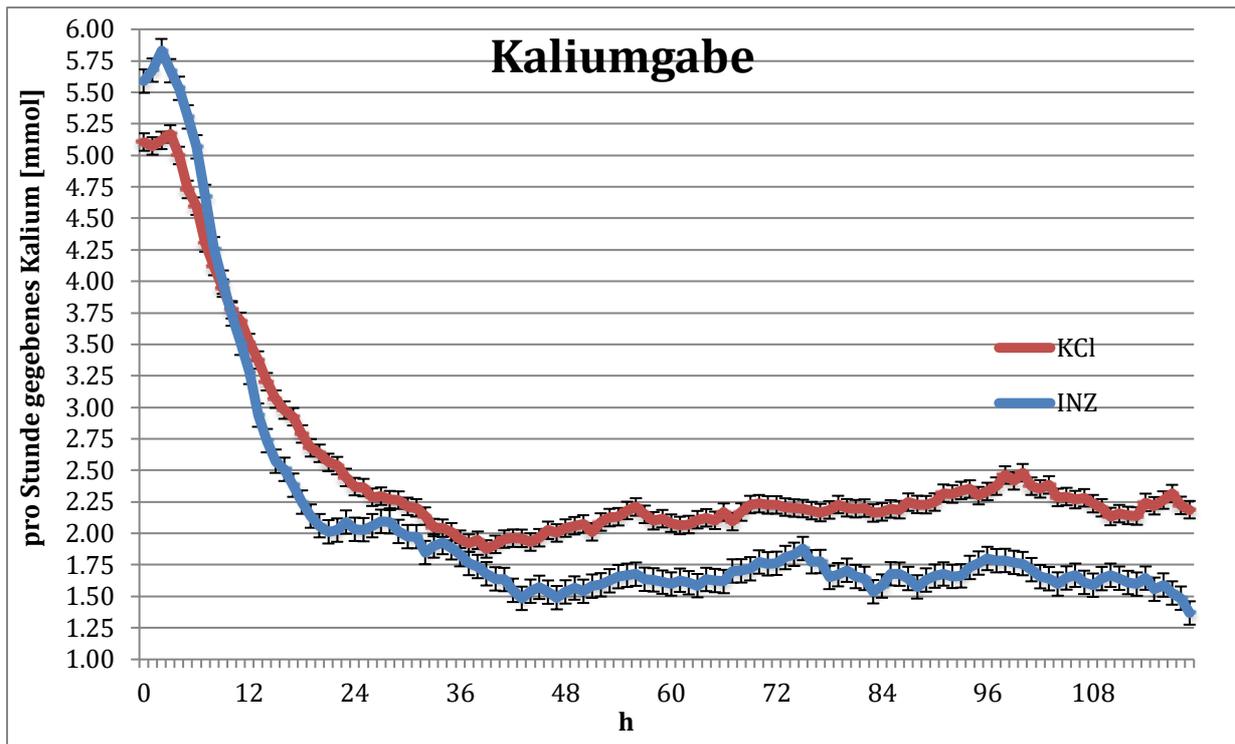


Abbildung 6: Pro Stunde gegebene Menge Kalium in mmol in den beiden Gruppen über die 120 beobachteten Stunden. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen h1 und h8, wo in der INZOLEN-Gruppe signifikant mehr Kalium gegeben wurde. Danach wurde in den Zeiträumen h14-h26, h42-h73, h77 und h79-h120 in der KCl-Gruppe signifikant mehr Kalium gegeben.

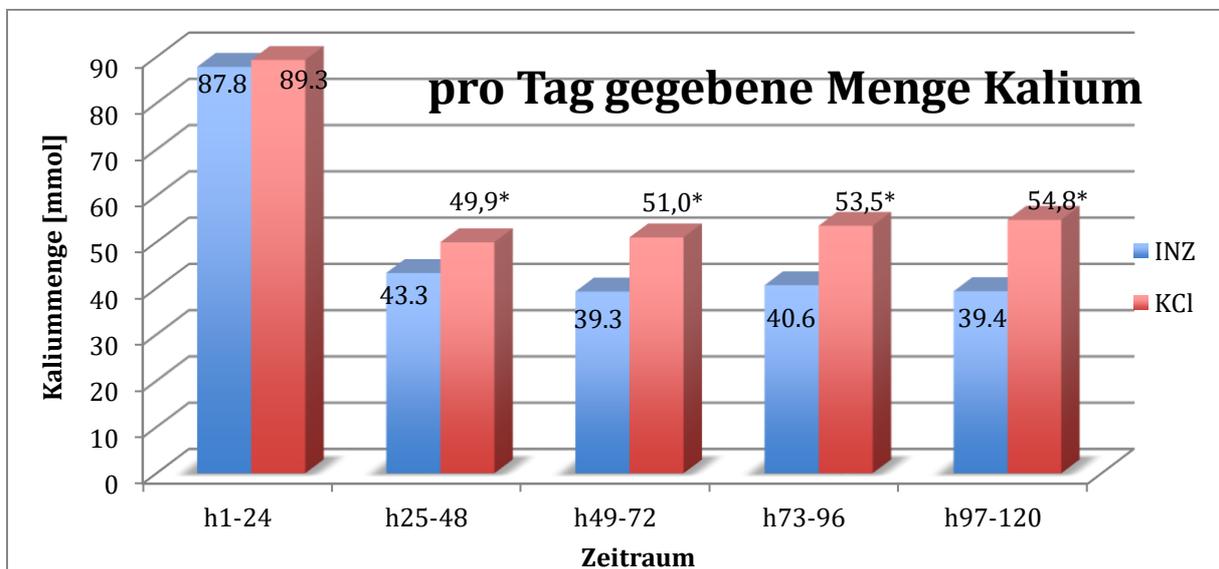


Abbildung 7: Menge der in 24 Stunden gegebenen Menge Kalium pro Patient in mmol für beide Gruppen. Man erkennt, dass an den Tagen 2-5 in der KCl-Gruppe signifikant mehr Kalium gegeben wurde (hervorgehoben mit *).

4.3.5.3 Ende der ersten Kaliumgabe

Ausgehend von der erstmaligen Beendigung der Kaliumgabe mittels Spritzenpumpe zeigte sich, dass diese in der INZOLEN-Gruppe signifikant früher ausgeschaltet werden konnte als in der KCl-Gruppe (s. Tab11 u. Abb. 8).

Die Spritzenpumpe konnte in der INZOLEN-Gruppe durchschnittlich nach 20,55 Stunden erstmalig ausgeschaltet werden, während sie in der KCl-Gruppe im Schnitt erst nach 27,09 Stunden ausgeschaltet werden konnte (p-Wert=0,033).

Auch konnte die Spritzenpumpe bei signifikant mehr Patienten in der KCl-Gruppe innerhalb der 120 untersuchten Stunden zu keinem Zeitpunkt ausgeschaltet werden (2 (INZOLEN-Gruppe) v. 16 (KCl-Gruppe)).

| Erstmalige Beendigung der Kaliumgabe an welchem Tag | | | | | | | |
|---|-------|--------|--------|--------|---------|-------|--------------|
| | h1-24 | h25-48 | h49-72 | h73-96 | H97-120 | übrig | Durchschnitt |
| INZ | 528 | 132 | 27 | 16 | 7 | 2 | 20,55h |
| KCl | 415 | 177 | 59 | 22 | 14 | 16 | 27,09h |

Tab11: Die Tabelle zeigt, in welchem Zeitraum nach der ersten Gabe es erstmalig zu einer Beendigung der Kalium-Gabe mittels Spritzenpumpe kam. Es zeigt sich, dass in der INZ-Gruppe mehr Patienten bereits innerhalb der ersten 24 Stunden keine Gabe mehr benötigten. Ebenso waren in der KCl-Gruppe mehr Patienten, bei denen die Spritzenpumpe über alle 120 Stunden durchgängig lief. Die Spalte „Durchschnitt“ gibt an, wann die Spritzenpumpe durchschnittlich das erste Mal ausgeschaltet wurde. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert=0,033).

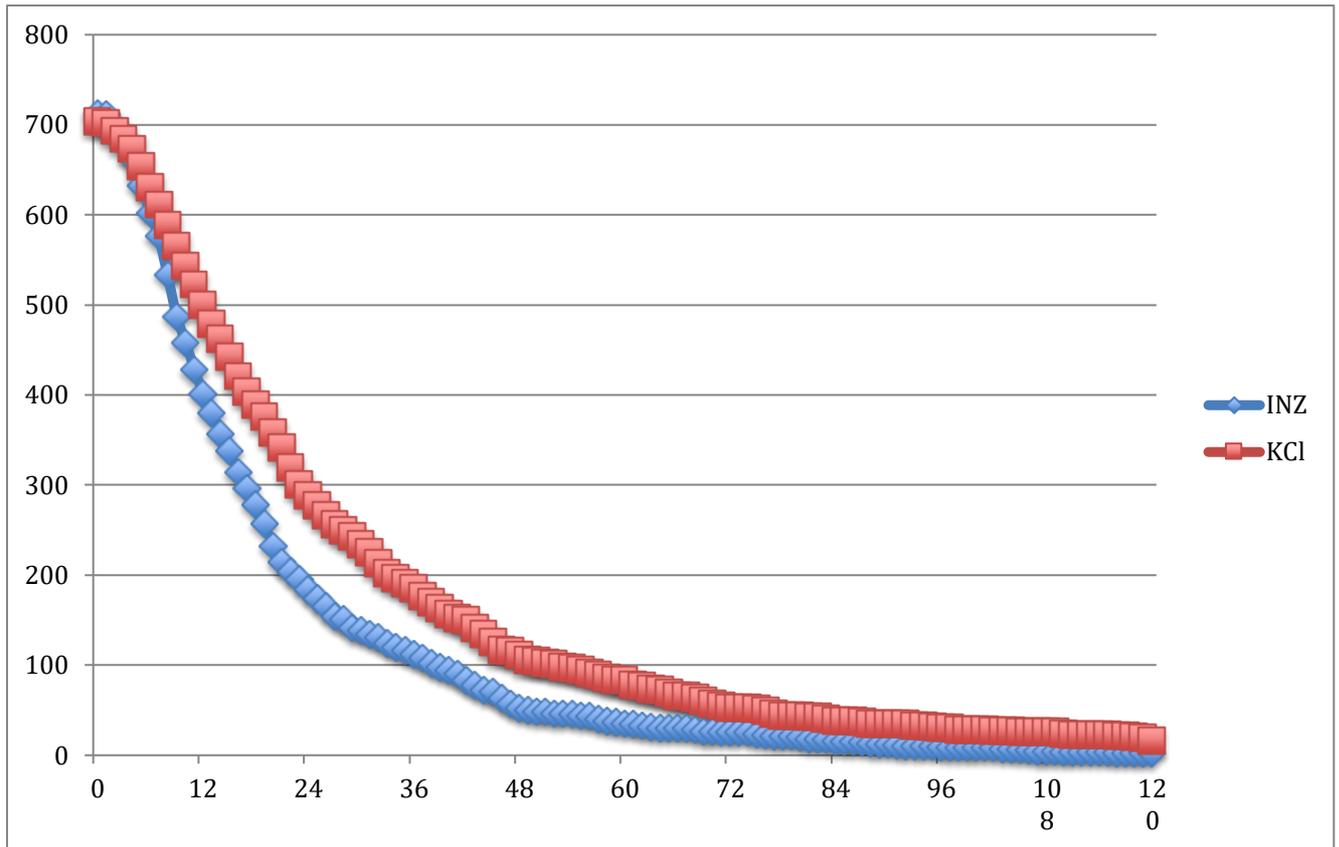


Abbildung 8: Verbliebene Anzahl an Patienten, bei denen die Kalium-Spritzenpumpe noch nicht abgeschaltet/pausiert werden konnte.

4.3.5.4 Häufigkeit der Unterschreitung des Zielwertes

Wir untersuchten, wie oft der ärztlich festgelegte Zielwert von mindestens 4,0mmol/l Kalium im Blut unterschritten wurde.

Insgesamt konnte hier kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Die Zielwertunterschreitungen verteilten sich über beide Gruppen sehr inkonstant, sodass an manchen Punkten der Untersuchung der Zielwert in der INZOLEN-Gruppe häufiger unterschritten wurde, während dies direkt am nächsten Untersuchungspunkt in der KCL-Gruppe der Fall war.

Der für multiples Testen (mittels Bonferroni-Holm-Korrektur) adjustierte p-Wert zeigte zu keinem Zeitpunkt eine Signifikanz an.

Die ohne Korrektur gemessenen scheinbaren Signifikanzen nach 42 (99 [INZ] vs. 129 [KCl]) und 48 (116 [INZ] vs. 138 [KCl]) Stunden müssen unter diesem Gesichtspunkt als zufällige Ergebnisse im Rahmen der Anzahl der verschiedenen Untersuchungszeitpunkte gesehen werden.

Auch untersuchten wir, wann es zu einer erstmaligen Unterschreitung nach erfolgter Einstellung kam. Hier zeigte sich mit einem p-Wert von 0,716 ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (s. Abb. 9).

| Häufigkeit der Unterschreitung des ärztlich festgelegten Zielwertes des Kaliumspiegels (4,0mmol/l), dahinter Häufigkeit in Prozent | | | | |
|---|-------------|-------------|----------------|----------------------------|
| h | INZ | KCl | p-Werte | Korrigierte p-Werte |
| baseline | 628 (91,8%) | 634 (93,8%) | 0,159 | >0,999 |
| 6 | 303 (43,7%) | 300 (44,1%) | 0,883 | >0,999 |
| 12 | 172 (25,2%) | 181 (27,1%) | 0,443 | >0,999 |
| 18 | 158 (24,0%) | 135 (20,7%) | 0,147 | >0,999 |
| 24 | 152 (25,0%) | 144 (23,8%) | 0,639 | >0,999 |
| 30 | 141 (24,6%) | 148 (25,8%) | 0,634 | >0,999 |
| 36 | 115 (21,4%) | 136 (25,1%) | 0,148 | >0,999 |
| 42 | 99 (19,6%) | 129 (26,8%) | 0,007 | 0,154 |
| 48 | 116 (24,4%) | 138 (30,2%) | 0,048 | >0,999 |
| 54 | 116 (25,3%) | 137 (31,1%) | 0,051 | >0,999 |
| 60 | 123 (28,5%) | 126 (29,7%) | 0,704 | >0,999 |
| 66 | 116 (28,9%) | 125 (31,4%) | 0,445 | >0,999 |
| 72 | 121 (31,7%) | 111 (29,0%) | 0,418 | >0,999 |
| 78 | 107 (29,2%) | 115 (30,9%) | 0,602 | >0,999 |
| 84 | 101 (28,9%) | 115 (32,8%) | 0,273 | >0,999 |
| 90 | 96 (28,7%) | 103 (30,7%) | 0,588 | >0,999 |
| 96 | 94 (29,1%) | 102 (31,8%) | 0,461 | >0,999 |
| 102 | 97 (31,0%) | 91 (29,0%) | 0,773 | >0,999 |
| 108 | 96 (32,1%) | 83 (27,5%) | 0,215 | >0,999 |
| 114 | 83 (29,3%) | 88 (30,6%) | 0,749 | >0,999 |
| 120 | 79 (28,9%) | 80 (28,5%) | 0,903 | >0,999 |
| 126 | 74 (27,8%) | 74 (26,3%) | 0,690 | >0,999 |

Tab12: Häufigkeit der Unterschreitungen des ärztlich festgelegten Zielwertes des Kaliumspiegels (4,0mmol/l) für beide Gruppen über die gesamte Zeitdauer mit den entsprechenden p-Werten. Die Prozente zeigt die prozentuale Häufigkeit der Unterschreitung im Bezug auf die noch auf IOI verbliebenen Patienten.

*p<0,05 (Chi²-Test)

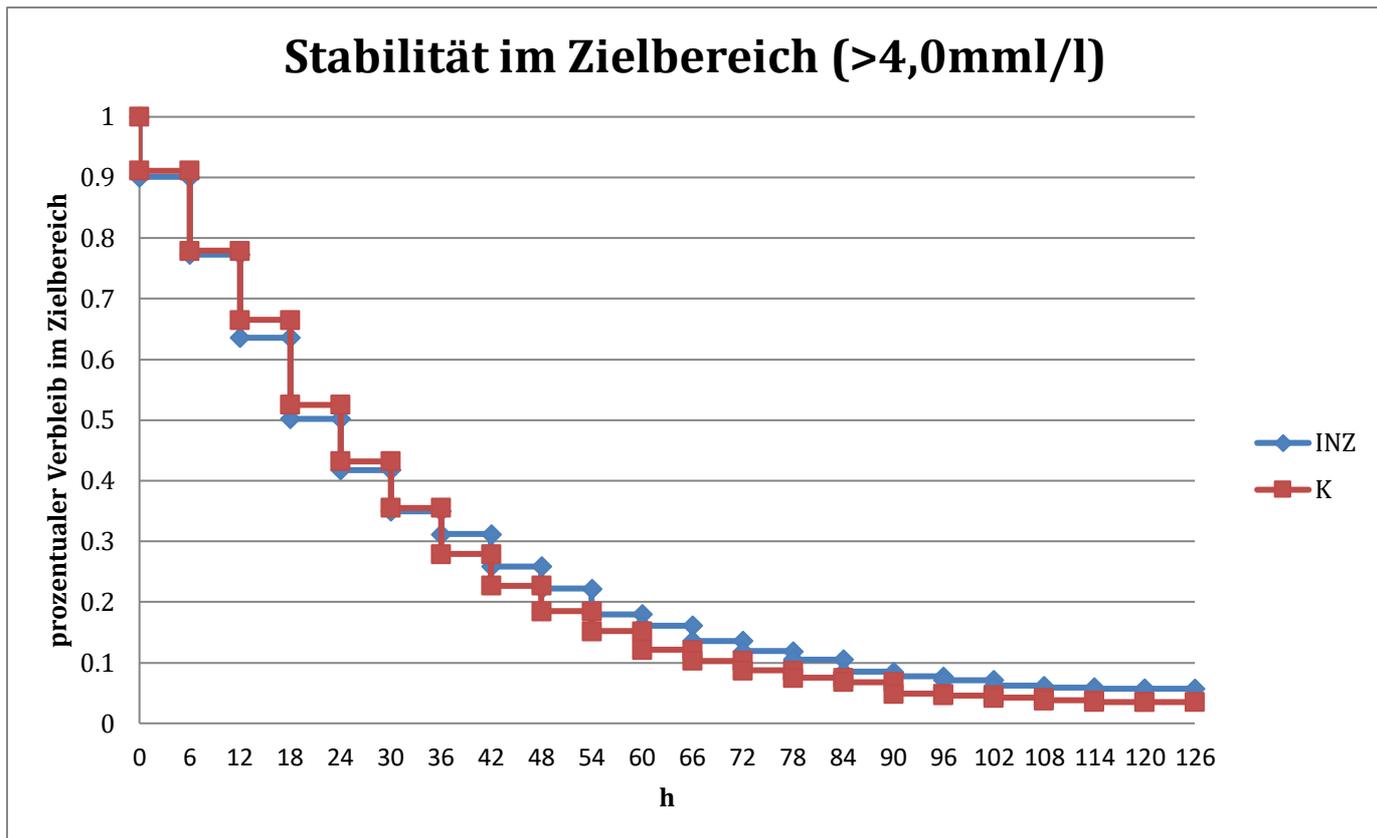


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der im tolerierbaren Bereich des Kaliumspiegels (>4,0mmol/l) verbliebenen Patienten im Vergleich der beiden Gruppen.

4.3.6 Katecholamine (insbes. Noradrenalin)

Bezüglich der Katecholamine beobachteten wir, wie häufig und an welchen Tagen die Katecholamine Dobutamin, Adrenalin und Noradrenalin gegeben worden waren. Bei Noradrenalin erfassten wir zusätzlich noch die genau gegebene Menge über die Erfassung der Rate der Spritzenpumpe.

4.3.6.1 Noradrenalin

Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko für die Gabe notwendiger Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin für die mit INZOLEN behandelten Patienten (OR=0,849, 95%-KI: 0,689-1,046). Insgesamt benötigten in der INZOLEN-Gruppe 379 (53,3%) Patienten Noradrenalin. In der KCl-Gruppe war dies bei 345 (49,2%) der Fall.

Adjustiert man um das Patientenalter um Alter bzw. Notfallaufnahmen zeigte sich weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (adjOR(Alter)=0,854, 95%-KI: 0,695-1,057; adjOR(Notfall)=0,877, 95%-KI: 0,710-1,084).

Bezüglich der Häufigkeit an den einzelnen Tagen zeigten sich an den Tagen T2, T4 und Tpost signifikante Unterschiede. An diesen Tagen hatten die Patienten der INZOLEN-Gruppe häufiger Noradrenalin erhalten (s. Tab13).

| Patienten mit mindestens einer Gabe von Noradrenalin [Anzahl (Häufigkeit in Prozent)] | | | | | | | | |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------|
| | T0 | T1 | T2* | T3 | T4* | T5 | Tpost* | gesamt |
| INZ | 350 (49,2%) | 272 (39,5%) | 222 (40,5%) | 159 (35,9%) | 132 (37,7%) | 109 (36,3%) | 101 (40,2%) | 379 (53,3%) |
| KCl | 324 (46,2%) | 242 (35,7%) | 183 (33,2%) | 148 (34,6%) | 107 (29,7%) | 90 (29,5%) | 80 (30,7%) | 345 (49,2%) |
| p-Wert | 0,258 | 0,149 | 0,011 | 0,685 | 0,024 | 0,074 | 0,023 | 0,124 |

Tab13: Anzahl sowie prozentuale Häufigkeit der Gabe von Noradrenalin über den Beobachtungszeitraum in den beiden Gruppen. Es zeigte sich, dass für jeden Tag einzeln gesehen mehr Patienten der INZOLEN-Gruppe Noradrenalin benötigten. Dieser Unterschied war an den Tagen T2, T4 und Tpost signifikant. Über alle Tage gesehen benötigten allerdings nicht signifikant mehr Patienten der INZOLEN-Gruppe Noradrenalin.
*p<0,05

Für Noradrenalin beobachteten wir neben der reinen Häufigkeit der Gabe pro Tag außerdem noch die exakte Menge Noradrenalin, die jeder einzelne Patient erhielt. Bei der Auswertung zeigte sich hierbei, dass die Patienten der INZOLEN-Gruppe nur vereinzelt zwischen den Stunden h35-h37 und h44-h45 sowie zu den Stunden h115 und h120 signifikant mehr Noradrenalin erhalten hatten (s. Abb. 10 u. 11). Auf alle Tage hochgerechnet zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Noradrenalin-Gabe (INZOLEN: 458,9 µg/kg, KCl: 373,5 µg/kg).

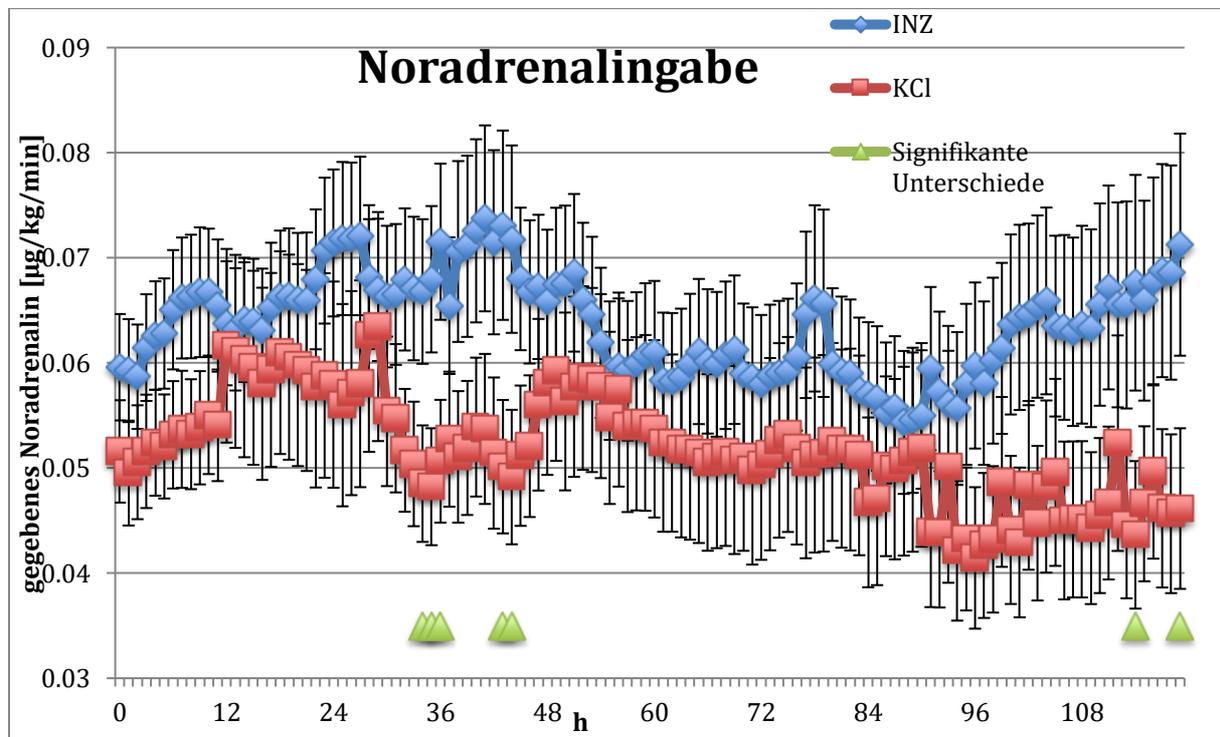


Abbildung 10: Gegebene Menge Noradrenalin in µg/kg/min in den beiden Gruppen über die 120 beobachteten Stunden. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen h35 und h37 sowie zwischen h44 und h45, wo in der INZOLEN-Gruppe signifikant mehr Noradrenalin gegeben wurde. Danach wurde ebenso noch mal zu den Stunden h115 und h120 in der INZOLEN-Gruppe signifikant mehr Noradrenalin gegeben (markierte Werte).

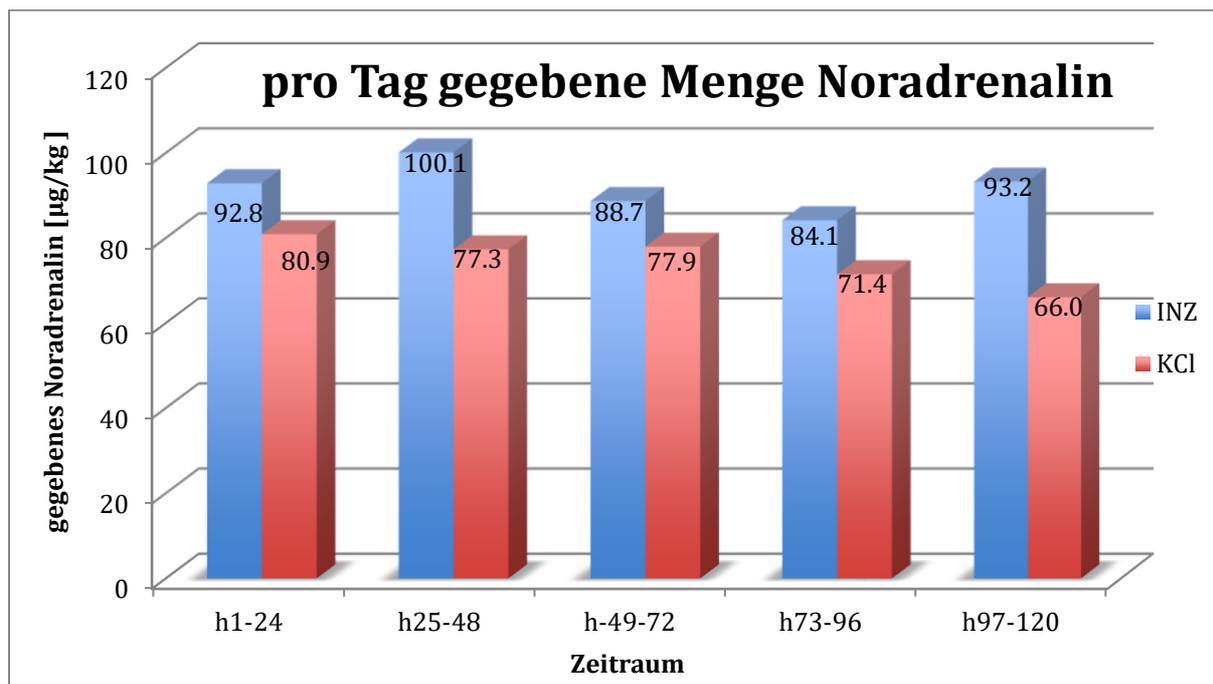


Abbildung 11: Menge der in 24 Stunden gegebenen Menge Noradrenalin pro Patient in µg/kg für beide Gruppen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p-Werte: 0,32; 0,09; 0,44; 0,46; 0,12).

4.3.6.2 Dobutamin und Adrenalin

Bei der Untersuchung der Dobutamin-Gabe zeigte sich über die beiden Gruppen an keinem Tag ein signifikanter Unterschied (s. Tab14).

Insgesamt erhielten in der INZOLEN-Gruppe 48 (6,8%) der Patienten mindestens eine Dobutamin-Gabe. Dies war bei 38 (5,4%) der Patienten in der KCl-Gruppe der Fall.

| Patienten mit mindestens einer Gabe von Dobutamin [Anzahl (Häufigkeit in Prozent)] | | | | | | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|----------------------------|
| | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | Tpost | gesamt |
| INZ | 30 (4,2%) | 32 (4,6%) | 25 (4,6%) | 17 (3,8%) | 13 (3,7%) | 8 (2,7%) | 7 (2,8%) | 48 (6,8%) |
| KCl | 25 (3,6%) | 24 (3,5%) | 19 (3,4%) | 16 (3,7%) | 8 (2,2%) | 5 (1,6%) | 6 (2,3%) | 38 (5,4%) |
| p-Wert | 0,525 | 0,303 | 0,346 | 0,938 | 0,243 | 0,383 | 0,723 | 0,296 |

Tab14: Anzahl sowie prozentuale Häufigkeit der Gabe von Dobutamin über den Beobachtungszeitraum in den beiden Gruppen. Es zeigte sich an keinem Tag ein signifikanter Unterschied. Auch die Häufigkeit der Dobutamin-Gabe über alle fünf Tage unterschied sich nicht signifikant.
*p<0,05

Bei der Untersuchung der Adrenalin-Gabe zeigte sich nur am Tag T2 ein signifikanter Unterschied (s. Tab15).

Über die fünf Tage hinweg zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

| Patienten mit mindestens einer Gabe von Adrenalin [Anzahl (Häufigkeit in Prozent)] | | | | | | | | |
|--|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------------------|
| | T0 | T1 | T2* | T3 | T4 | T5 | Tpost | gesamt |
| INZ | 5 (0,7%) | 8 (1,2%) | 0 (0,0%) | 2 (0,5%) | 2 (0,6%) | 2 (0,7%) | 2 (0,8%) | 19 (2,7%) |
| KCl | 7 (1,0%) | 10 (1,5%) | 10 (1,8%) | 5 (1,2%) | 5 (1,4%) | 3 (1,0%) | 2 (0,8%) | 28 (4,0%) |
| p-Wert | 0,546 | 0,611 | 0,002 | 0,236 | 0,269 | 0,667 | 0,969 | 0,166 |

Tab15: Anzahl sowie prozentuale Häufigkeit der Gabe von Adrenalin über den Beobachtungszeitraum in den beiden Gruppen. Es zeigte sich nur am Tag T2 ein signifikanter Unterschied.
*p<0,05

4.3.7 Elektrolytkonzentrationen

Für die Auswertungen der Natriumspiegel nutzten wir die im Rhythmus von jeweils sechs Stunden erfassten Blutgasanalysen (BGAs). Es zeigten sich für die ersten 48 Stunden signifikant höhere Natrium-Spiegel in der INZOLEN-Gruppe, welche sich im weiteren Verlauf wieder angleichen (s. Abb. 12).

Die zu Studienbeginn gemessene baseline-Konzentration in den beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant (INZOLEN: 138,3 (±0,17) mmol/l; KCl: 138,0 (±0,18) mmol/l).

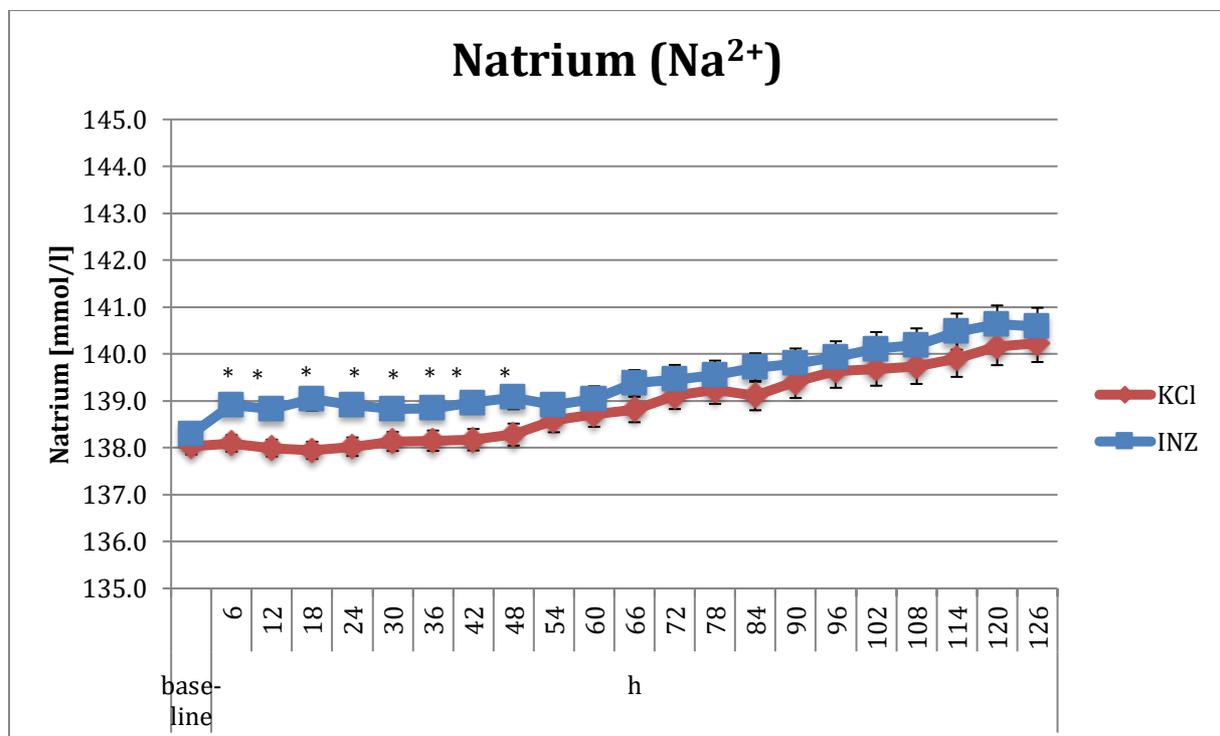


Abbildung 12: In der BGA gemessene Natriumkonzentrationen im Blut über den gesamten Beobachtungszeitraum in den beiden Gruppen. Hier zeigten sich signifikant höhere Werte zwischen Stunde 6 und 48 in der INZOLEN-Gruppe, bei ähnlichem baseline-Wert (hervorgehoben mit *).

Für die Auswertung der weiteren Elektrolyte nutzten wir die Werte aus den einmal täglich erhobenen Laborkontrollen.

Bezüglich der Chlorid-Werte zeigte sich ein signifikant höherer Chlorid-Wert bei den Patienten der INZOLEN-Gruppe in den Laboren Lab0 und Lab1. Im übrigen Zeitraum schwankten die Werte und es zeigte sich keine Signifikanz (s. Tab16).

| Chloridwerte [mmol/l] | | | |
|-----------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Labor | INZ | KCl | p-Werte |
| LabPrä | 100,8±1,14; n=163 | 102,2±0,84; n=119 | 0,316 |
| Lab0* | 104,2±0,46; n=320 | 100,0±4,33; n=26 | 0,038 |
| Lab1* | 106,6±0,52; n=53 | 102,8±2,58; n=11 | 0,023 |
| Lab2 | 106,2±0,56; n=44 | 107,2±2,35; n=10 | 0,539 |
| Lab3 | 103,8±2,49; n=35 | 103,3±2,01; n=8 | 0,914 |
| Lab4 | 105,9±0,88; n=32 | 107,7±3,73; n=7 | 0,472 |
| Lab5 | 106,2±1,01; n=25 | 109,7±0,99; n=7 | 0,092 |
| LabPost | 105,1±0,80; n=47 | 105,7±1,13; n=41 | 0,673 |

Tab16: Mittelwert des Chlorid-Wertes im Blut für beide Gruppen über alle genommenen Labore (n=Anzahl der vorhandenen Labore) mit den entsprechenden p-Werten.
*p<0,05

Bei der Auswertung der Magnesium-Werte zeigte sich ein signifikant höherer Magnesium-Wert bei den Patienten der INZOLEN-Gruppe in den Laboren Lab1 bis Lab5 bei identischen Startwerten (s. Abb. 13).

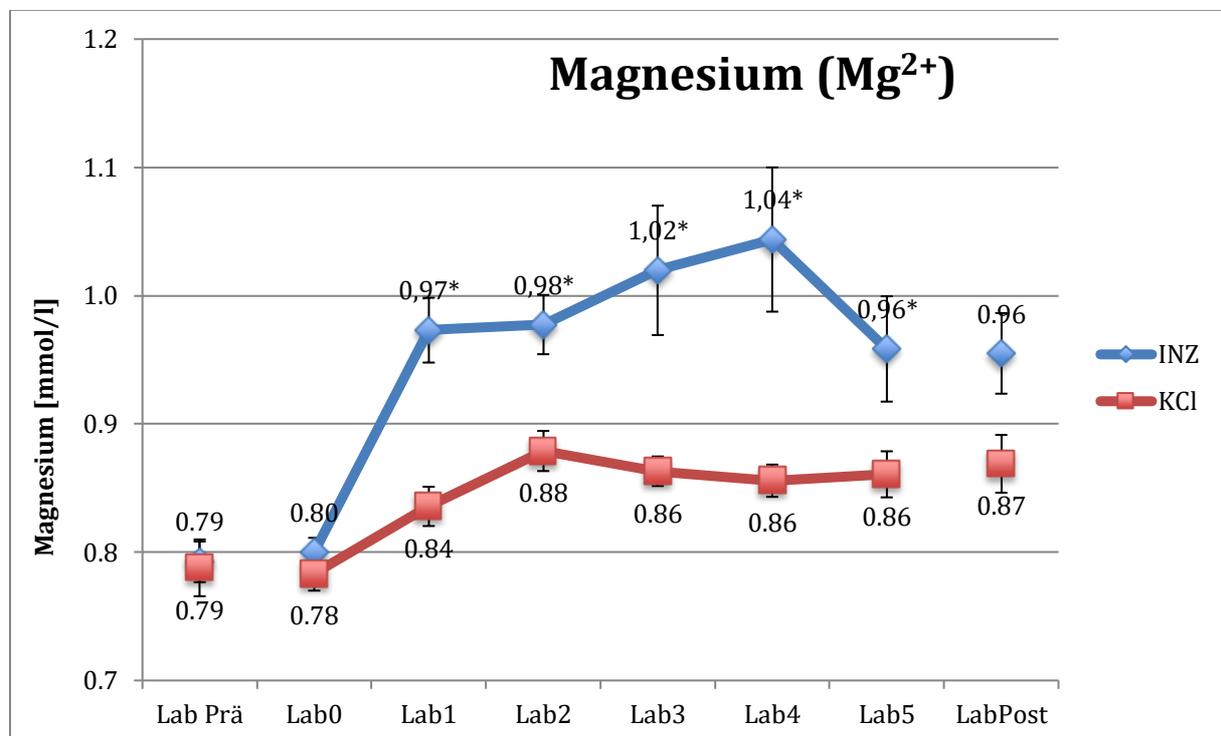


Abbildung 13: In den Laboren gemessene Magnesium-Werte für die beiden Gruppen. Es zeigten sich signifikant höhere Magnesium-Werte in der INZOLEN-Gruppe bei den Laboren Lab1 bis Lab5. Die gemessenen Werte für LabPrä und LabPost stehen isoliert, da es zu den anderen Werten oft keinen zeitlichen Zusammenhang gab. Anzahl auswertbarer Daten: LabPrä: 71 (INZ)/23 (KCl); Lab0: 320/136; Lab1: 55/138; Lab2: 47/137; Lab3: 36/102; Lab4: 32/82; Lab5: 26/70; LabPost: 20/81 gab.

Bei der Auswertung der Phosphat-Werte zeigte sich ein signifikant höherer Phosphat-Wert bei den Patienten der INZOLEN-Gruppe in den Laboren Lab1 bis LabPost. Vor ihrer Aufnahme auf die IOI (LabPrä) lag der Phosphat-Wert bei den Patienten der INZOLEN-Gruppe und bei denen der KCl-Gruppe auf einem ähnlichen Niveau (s. Tab17).

| Phosphatwerte [mmol/l] | | | |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Labor | INZ | KCl | p-Werte |
| LabPrä | 4,2±0,12; n=106 | 4,1±0,62; n=36 | 0,681 |
| Lab0 | 3,7±0,05; n=676 | 3,6±0,09; n=189 | 0,385 |
| Lab1* | 3,4±0,05; n=668 | 3,1±0,08; n=208 | 0,001 |
| Lab2* | 3,5±0,06; n=543 | 3,2±0,12; n=201 | 0,017 |
| Lab3* | 3,6±0,06; n=436 | 2,9±0,09; n=191 | <0,001 |
| Lab4* | 3,6±0,06; n=345 | 2,8±0,09; n=164 | <0,001 |
| Lab5* | 3,6±0,07; n=297 | 2,9±0,10; n=129 | <0,001 |
| LabPost* | 3,6±0,07; n=268 | 3,1±0,09; n=154 | <0,001 |

Tab17: Mittelwert des Phosphat-Wertes im Blut für beide Gruppen über alle genommenen Labore (n=Anzahl der vorhandenen Labore) mit den entsprechenden p-Werten.
*p<0,05

4.3.8 Mortalität

Bezüglich der Patienten-Mortalität untersuchten wir sowohl wie viele Patienten in den beiden Gruppen noch auf der IOI verstarben als auch wie viele Patienten im weiteren Verlauf vor ihrer endgültigen Entlassung aus dem Krankenhaus verstarben. Hierbei zeigte sich, dass in der INZOLEN-Gruppe 151 (21,2%) der untersuchten Patienten verstorben waren, hiervon 104 (14,6%) auf der IOI. Im Vergleich dazu verstarben in der KCl-Gruppe während des Krankenhausaufenthalts 126 (18,0%) der beobachteten Patienten, hiervon 86 (12,3%) auf der IOI. Weder für die Krankenhaus-Mortalität noch für die Mortalität auf der IOI zeigte sich ein signifikanter Unterschied (s. Abb. 14).

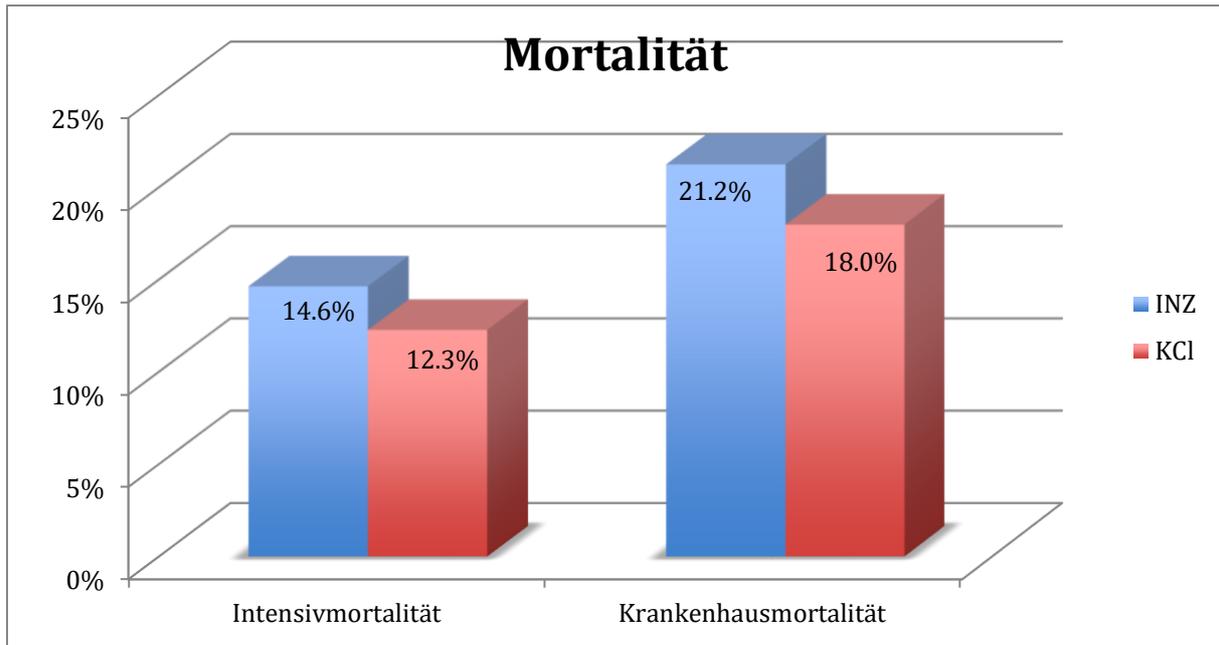


Abbildung 14: Mortalität der Patienten beider Gruppen aufgeteilt danach, ob der Tod bereits auf IOI eintrat oder im Verlauf des weiteren Krankenhausaufenthaltes. Es zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede.

5 Diskussion

5.1 Kardiale elektrische Stabilität

In unserer Untersuchung fand sich bezüglich des kombinierten Outcomes der kardialen elektrischen Stabilität kein signifikanter Unterschied im Sinne des Auftretens von neuen arrhythmischen Ereignissen. Somit muss unsere Ausgangshypothese abgelehnt werden.

Als einziger Parameter der kardialen elektrischen Stabilität zeigte das Vorhofflimmern einen signifikanten Unterschied (s.u.). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf eine Ventrikeltachykardie oder ein Kammerflattern beziehungsweise Kammerflimmern. Dies bestätigt die wenigen weiteren in der Literatur gefundenen Untersuchungen, wie etwa (Wulf, Schulzeck, Petry, & Hollander, 1993), die in ihren Untersuchungen ebenfalls keine Unterschiede feststellen konnten. So scheint die Gabe von INZOLEN keinen zusätzlich stabilisierenden Faktor im Vergleich zur Gabe einer reinen KCl-Lösung darzustellen.

Dementsprechend zeigten sich auch in der Häufigkeit der nötigen Gaben von Amiodaron und Adenosin keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nur bezüglich der gegebenen Dosis Amiodaron an Tag „T0“, an dem die Patienten der INZOLEN-Gruppe signifikant mehr Amiodaron erhalten hatten.

Dieser Unterschied war jedoch auch nur erkennbar, wenn man sich in der Untersuchung auf die Patienten beschränkte, die im Verlauf der fünf Tage Amiodaron erhalten hatten. Hier muss auch erwähnt werden, dass man nicht sicher sein kann, ob der Unterschied überhaupt durch die INZOLEN-Gabe begründet werden kann. Dies liegt daran, dass wir den Tag „T0“ als den Tag definieren, an dem die erste Kalium-Gabe erfolgte, dies jedoch unabhängig von der Uhrzeit der ersten Gabe. Es ist hier also gut möglich, dass der Unterschied an diesem Tag einen anderen Grund als die INZOLEN-Gabe hat, da sich an den weiteren Tagen kein Unterschied mehr zeigte.

Die Anzahl der durchgeführten elektrischen Kardioversionen zeigte in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede, wobei insgesamt sehr wenig elektrische Kardioversionen durchgeführt worden waren, sodass sich dies ggf. in einer größeren Untersuchung anders darstellen könnte.

Signifikante Unterschiede zeigten sich in unserer Untersuchung einzig in der Gabe der Herzglykoside (Digitalis). So wurden in der KCl-Gruppe über alle Tage signifikant mehr Herzglykoside eingesetzt. Hier ist jedoch die Bedeutung der Ergebnisse zu hinterfragen, da bereits in der Vormedikation ein signifikanter Unterschied bestand. Rechnete man die Patienten mit Digitalis in der Vormedikation aus der Analyse heraus, so zeigte sich, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich einer neu angesetzten Digitalis-Therapie gab. So liegt der Unterschied hier wahrscheinlich darin begründet, dass bereits im ambulanten Umfeld immer seltener Herzglykoside zur Behandlung eingesetzt werden (Patel et al., 2016).

5.1.2 Vorhofflimmern

Wir sahen in unserer Untersuchung, dass die Patienten der INZOLEN-Gruppe über den Studienzeitraum signifikant häufiger Vorhofflimmern aufwiesen als dies bei den Patienten der KCl-Gruppe der Fall war.

Dies zeigte sich sowohl bei der absoluten Häufigkeit des Vorhofflimmerns als auch bei anamnestisch zuvor unauffälligen Personen. Das kann durch das signifikant höhere Alter der Patienten in der INZOLEN-Gruppe erklärt werden, die per se ein höheres Risiko für Vorhofflimmern haben und auf eine Hypokaliämie sensitiver reagieren könnten als die jüngeren Patienten der KCl-Gruppe.

Es kann jedoch auch andere Gründe für das Ergebnis geben. Physiologischerweise kann davon ausgegangen werden, dass Mg^{2+} -Ionen über ihre Einwirkung auf die Natrium-Kalium-ATPase ($3Na^+/2K^+$ -ATPase) einen stabilisierenden Einfluss auf die Erregungsbildung im Herzen haben (Apell et al., 2017). Hierfür finden sich in der Literatur auch Bestätigungen. So zeigt die prophylaktische Gabe von Magnesium im Rahmen kardiovaskulärer Eingriffe eine Reduktion der Rate postoperativen Vorhofflimmerns (Chaudhary et al., 2019). Jedoch ist die Studienlage hier nicht eindeutig, so zeigten beispielsweise (Piper et al., 2007) in ihrer Studie, dass die Gabe von INZOLEN nach kardiovaskulären Eingriffen trotz höherer Mg^{2+} -Spiegel keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit von postoperativen Vorhofflimmern hat.

Die aktuellste Studie, die ich zu diesem Thema gefunden habe, zeigte jedoch ein ähnliches Ergebnis wie unsere Untersuchung. Dort zeigte sich, dass nach kardiovaskulären Eingriffen eine Hypokaliämie mit einem erhöhten Risiko für ein postoperatives Vorhofflimmern einherging. Dies traf nicht auf eine Hypomagnesiämie zu, während eine prophylaktische Gabe von Magnesium jedoch mit einem erhöhtem Risiko für ein postoperatives Vorhofflimmern einherging (Howitt, Grant, Campbell, Malagon, & McCollum, 2020). Auch in unserer Untersuchung konnte trotz höherer Serumkonzentration von Mg^{2+} -Ionen ein signifikant häufigeres Auftreten von Vorhofflimmern beobachtet werden konnte.

Insgesamt zeigt sich die Studienlage in Bezug auf eine mögliche Protektivität des Magnesiums in Hinsicht auf Vorhofflimmern sehr uneindeutig und gegensätzlich. Hier sind sicherlich noch weitere Studien nötig, um eine definitive Aussage bezüglich des Nutzens von Magnesium treffen zu können.

5.2 Effektivität

Bezüglich der Effektivität der Kaliumsubstitution zeigten sich in unserer Untersuchung signifikante Unterschiede sowohl in den erreichten Serumspiegeln als auch in den verabreichten Mengen.

In der INZOLEN-Gruppe waren insgesamt signifikant geringere Mengen an substituiertem Kalium nötig, um einen signifikant höheren Kalium-Spiegel zu erreichen und diesen auch aufrecht zu erhalten. Hierdurch lässt sich auch die signifikant höhere Laufrate der Spritzenpumpen in der KCl-Gruppe abh42 erklären, welche nötig war, damit keine Unterschreitungen des Zielwertes auftraten. Diese

Beobachtung ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da sich in der Kaplan-Meier-Kurve bezüglich der Zielwert-Unterschreitungen kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte.

Auch die Beobachtung, dass die Zufuhr von Kalium-Ionen in der INZOLEN-Gruppe signifikant früher gestoppt oder zumindest pausiert werden konnte als in der KCl-Gruppe, spricht dafür, dass die INZOLEN-Lösung im Vergleich zur KCl-Lösung eine signifikant bessere Verfügbarkeit der Kalium-Ionen bietet und somit eine signifikant bessere Effektivität hat.

Der Grund für diese ganzen Beobachtungen könnte in dem im INZOLEN enthaltenen Magnesium liegen. So kann etwa auch eine unentdeckte oder nicht therapierte Hypomagnesiämie zu einem renalen Verlust von Kaliumionen führen (Kim & Han, 2002; Whang, 1992).

Ein weiterer wichtiger Mechanismus, über den das Magnesium den Kaliumhaushalt reguliert, ist die Na-K-ATPase. Diese ATPase spaltet mit Magnesium als Co-Faktor das Adenosintriphosphat in Adenosindiphosphat und stellt so Energie für die Funktion der Na-K-Pumpe zur Verfügung, welche, wie oben beschrieben, für die Aufrechterhaltung des Ionengradienten unabdingbar ist (Apell et al., 2017; Rude, 1989). Kann dieser Ionengradient nicht aufrecht erhalten werden, verlassen Kaliumionen, dem Konzentrationsgradienten folgend, die Zelle und werden über die Niere ausgeschieden (Schroll, 1996).

Die isolierte Zufuhr einer KCl-Lösung ohne zusätzliche Magnesiumsubstitution führt daher zu einer Zunahme der Kaliumionen allein im extrazellulären Raum. Die substituierten Kaliumionen können nun, auf Grund des Magnesiummangels, jedoch nicht in adäquatem Ausmaß in die Zellen verbracht werden. Die zunehmende Kaliumkonzentration im Blut führt in Folge dessen zu einer vermehrten Ausschüttung von Aldosteron, welches in der Niere die Ausscheidung von Kalium zur Folge hat (Zorn, 2011). Somit muss man davon ausgehen, dass ein Großteil des infundierten Kaliums wieder eliminiert wird, sodass insgesamt mehr Kalium zugeführt werden muss, um einen adäquaten Serumspiegel aufrecht zu erhalten. Bei zusätzlicher Zufuhr von Magnesium, wie bei der Infusion von INZOLEN der Fall, kann mehr Kalium in die Zellen verbracht werden und steht dem Körper somit länger zu Verfügung.

Dementsprechend zeigte sich in unserer Studie, bei gleichem Ausgangswert der Magnesiumkonzentration, ab dem ersten Tag der KCl- bzw. INZOLEN-Therapie ein signifikant höherer Magnesiumspiegel in der INZOLEN-Gruppe. Dies lässt sich gut mit der Theorie zur besseren Effektivität der INZOLEN-Therapie vereinbaren.

Ein weiterer Grund für die bessere Effektivität der INZOLEN-Therapie scheint das enthaltene Natrium zu sein. So zeigten sich in unserer Untersuchung durchgehend höhere Natrium-Spiegel in der INZOLEN-Gruppe im Vergleich zur KCl-Gruppe. Auf die signifikant niedrigeren Natrium-Spiegel reagiert der Körper mit einer stärkeren Ausschüttung von Aldosteron. Dies führt zu einer vermehrten Natrium-Rückresorption und vermehrten Kalium-Ausscheidung in der Verbindungstubuli und Sammelrohren der Nieren (Silbernagl & Klinker, 2003). Hierdurch bleiben die Kalium-Spiegel in der KCl-Gruppe niedriger.

Anhand der vorliegenden Untersuchung scheint sich hier die Hypothese zu betätigen, dass eine Kaliumsubstitution mittels Vollelektrolytlösung einen Vorteil sowohl bezüglich der Effektivität als auch der Stabilität der zu erreichenden Kaliumspiegels im Blut gegenüber einer reinen Kaliumsubstitution aufweist.

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass die Unterschiede des Kaliumspiegels in einem geringfügigem, im klinischen Alltag zu vernachlässigendem Bereich lagen. Das Gleiche gilt auch für die jeweils gegebenen Mengen an Kalium, wobei hier auch unter ökonomischen Gesichtspunkten die höheren Kosten für INZOLEN®-HK bedacht werden sollten.

5.3 Hämodynamik

Bezüglich der Hämodynamik zeigte sich bei der Gabe von Dobutamin kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Anders verhielt sich dies bei der Gabe von Adrenalin und Noradrenalin.

So wurde an einzelnen Tagen in der KCl-Gruppe signifikant öfter Adrenalin gegeben als in der INZOLEN-Gruppe. Dieser Unterschied konnte aber nicht über den gesamten Untersuchungszeitraum nachgewiesen werden. Über alle fünf Tage genommen war kein Unterschied in der Häufigkeit der Gabe von Adrenalin feststellbar.

Ein gegenteiliges Ergebnis zeigte die von uns genauer untersuchte intravenöse Gabe von Noradrenalin. Da wir bezüglich der Noradrenalin-Gabe jede Änderung der Laufrate der Spritzenpumpe aufzeichneten, konnten wir hier für jede Stunde einen einzelnen Wert ermitteln.

An den Tagen T2 und T4 erhielten signifikant mehr Patienten in der INZOLEN-Gruppe Noradrenalin als in der KCl-Gruppe. Das gleiche Ergebnis zeigt sich bei der genauen Untersuchung der gegebenen Mengen an Noradrenalin. Auch hier wurde in der INZOLEN-Gruppe an den Tagen T2 und T4 signifikant mehr Noradrenalin gegeben.

Dieses Ergebnis kann darin begründet liegen, dass es durch die Kalium-Ionen und die im INZOLEN enthaltenen anorganischen Phosphate zu einer gehemmten Freisetzung von Noradrenalin in der peripheren Gefäßmuskulatur kommt (Silbernagl & Klink, 2003). Daraus lässt sich die Idee ableiten, dass es zu einer peripheren Vasodilatation kommt und dementsprechend mehr Noradrenalin benötigt wird, um eine stabile Kreislaufsituation aufrechtzuerhalten.

Des Weiteren hemmen Magnesium-Ionen, welche in der INZOLEN-Infusion enthalten sind, insbesondere in den Zellen des Herzens die Freisetzung von Noradrenalin (Susilo, Mutschler, Main, & Vierling, 2002). Daher muss durch eine höhere Laufrate der Noradrenalin-Spritzenpumpe für ein größeres Angebot gesorgt werden.

Abschließend muss auch erwähnt werden, dass die Häufigkeit der Noradrenalin-Gabe sowie die gegebene Menge zwar in der INZOLEN-Gruppe höher war, jedoch nur selten signifikant. Hierzu passend waren auch die Notwendigkeit der Noradrenalin-Gabe und die insgesamt durchschnittlich gegebene Menge an Noradrenalin über die fünf Tage der Beobachtung nicht signifikant unterschiedlich. Da auch bereits am Tag T0 und somit mit Beginn der Kaliumsubstitution in der

INZOLEN-Gruppe häufiger Noradrenalin gegeben wurde, ist es auch möglich, dass die Unterschiede auf hier nicht beeinflussbaren Faktoren beruhen. So waren in unserer Untersuchung die Patienten der INZOLEN-Gruppe signifikant älter und somit möglicherweise von vornherein kreislaufinstabiler, was eine häufigere und dosishöhere Noradrenalingabe erforderlich machte. In dieselbe Richtung geht die Beobachtung, dass in der INZOLEN-Gruppe signifikant mehr Patienten als Notfall auf die IOI aufgenommen worden waren. Dem gegenüber steht jedoch die Beobachtung, dass sich die gegebene Dosis Noradrenalin in den ersten Stunden der Beobachtung nicht signifikant unterschied.

Somit wären bezüglich der Hämodynamik weitere Untersuchungen nötig, um einen möglichen Unterschied in der Hämodynamik zu detektieren.

5.4 Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse

Aufgrund des Studiendesigns zeigen sich bei der Auswertung verschiedene nicht zu beeinflussende Störfaktoren. So liegt der Studienbeginn der Gruppe 1 und 2 über anderthalb Jahre auseinander. Da die beiden Gruppen nicht parallel, sondern konsekutiv beobachtet wurden, waren die Behandlungen bei den Patienten, aufgrund der Zeitpunkte der Behandlungen, teilweise unterschiedlich. Dies liegt in neuen Leitlinien begründet sowie der Überarbeitung von bereits vorhandenen Leitlinien. Eine Möglichkeit, um diesen Störfaktor in folgenden Studien zu vermeiden, wäre die Durchführung einer RCT (randomised controlled trial)-Studie.

Durch das konsekutive Studiendesign lässt sich auch der signifikante Altersunterschied in den beobachteten Gruppen erklären, da aufgrund der demografischen Entwicklung die zu behandelnden Patienten im Schnitt älter werden (Statistisches Bundesamt, 2018).

Der gefundene Altersunterschied ist allerdings insofern zu vernachlässigen, da sich in vorherigen Studien zeigen ließ, dass das Alter für die Risiken einer Hypokaliämie keinen signifikanten Einflussfaktor darstellt (Paice et al., 1986).

Eine Stärke der Studie liegt sicherlich in der großen Menge der erfassten Daten sowie in dem mit mehr als 1400 Patienten sehr großen Patientenkollektiv.

5.5. Interpretation

Zusammenfassend lässt sich die Hypothese nicht bestätigen, dass eine Vollelektrolytlösung zur Kaliumsubstitution eine stabilisierende Wirkung auf die elektrische Herzfunktion hat. In unserer Studie zeigte sich hier konträr zu der Studienlage ein signifikant häufigeres Auftreten von Vorhofflimmern in dieser Gruppe.

Im Hinblick auf die nötige Gabe von Katecholaminen zeigte sich kein eindeutiges Bild, so dass hier sicherlich noch weitere Untersuchungen nötig sind.

Insgesamt konnte die Hypothese bestätigt werden, dass ein Vollelektrolytlösung den Kaliumhaushalt effektiver anhebt und für eine größere Stabilität sorgt. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen vorhergegangener Studien.

Als größte Schwäche der Studie muss sicherlich der große zeitliche Abstand zwischen den Gruppen gesehen werden, der zu veränderten Behandlungs-Leitlinien bezüglich anderer Pathologien führte.

Insgesamt ist hier eine multizentrische Studie mit einer ähnlichen Fragestellung zu empfehlen.

6 Finanzierung

Eine Finanzierung oder Beeinflussung der Studie von extern hat nicht stattgefunden.

7 Literaturverzeichnis

- Alscher, M. (2016). Hyper- und Hypokaliämien – „the silent killer“. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, *141*(21), 1531–1536. <https://doi.org/10.1055/s-0042-109043>
- Apell, H. J., Hitzler, T., & Schreiber, G. (2017). Modulation of the Na,K-ATPase by Magnesium Ions. *Biochemistry*, *56*(7), 1005–1016. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b01243>
- ARTUCIO, H., & PEREIRA, M. (1990). Cardiac arrhythmias in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, *18*(12), 1383–1388. <https://doi.org/10.1097/00003246-199012000-00015>
- Chaudhary, R., Garg, J., Turagam, M., Chaudhary, R., Gupta, R., Nazir, T., ... Lakkireddy, D. (2019). Role of prophylactic magnesium supplementation in prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *Journal of Atrial Fibrillation*, *12*(1), 19–20. <https://doi.org/10.4022/jafib.2154>
- Elliott, T. L., & Braun, M. (2017). Electrolytes: Potassium Disorders. *FP Essentials*, *459*, 21–28. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806047>
- Fisch, C. (1973). Relation of electrolyte disturbances to cardiac arrhythmias. *Circulation*, *47*(2), 408–419. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4567871>
- Friedensohn, A., Faibel, H. E., Bairey, O., Goldbourt, U., & Schlesinger, Z. (1991). Malignant arrhythmias in relation to values of serum potassium in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, *32*(3), 331–338. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(91\)90295-Z](https://doi.org/10.1016/0167-5273(91)90295-Z)
- Gennari, F. J. (1998). Hypokalemia. *The New England Journal of Medicine*, *339*(7), 451–458. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808133390707>
- Herold, G. (2016). *Innere Medizin*.
- Howitt, S. H., Grant, S. W., Campbell, N. G., Malagon, I., & McCollum, C. (2020). Are Serum Potassium and Magnesium Levels Associated with Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, (January 2013). <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.10.045>
- Janko, O., Seier, J., & Zazgornik, J. (1992). Hypokalemia--incidence and severity in a general hospital. *Wiener Medizinische Wochenschrift 1946*, *142*(4), 78–81.
- Kim, G. H., & Han, J. S. (2002). Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron*, *92*(SUPPL. 1), 28–32. <https://doi.org/10.1159/000065374>
- Knotzer, H., Mayr, A., Ulmer, H., Lederer, W., Schobersberger, W., Mutz, N., & Hasibeder, W. (2000). Tachyarrhythmias in a surgical intensive care unit: a case-controlled epidemiologic study. *Intensive Care Medicine*, *26*(7), 908–914. <https://doi.org/10.1007/s001340051280>
- Kraft, M. D., Btaiche, I. F., Sacks, G. S., & Kudsk, K. A. (2005). Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *62*(16), 1663–1682. <https://doi.org/10.2146/ajhp040300>

- Mandal, A. K. (1997). Hypokalemia and hyperkalemia. *The Medical Clinics of North America*, 81(3), 611–639. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167648>
- Marti, G., Schwarz, C., Leichtle, A. B., Fiedler, G. M., Arampatzis, S., Exadaktylos, A. K., & Lindner, G. (2014). Etiology and symptoms of severe hypokalemia in emergency department patients. *European Journal of Emergency Medicine*, 21(1), 46–51. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e3283643801>
- Nayyar, M., Yusuf, J., Khan, M. U., & Weber, K. T. (2017). K⁺ and Mg²⁺ Dyshomeostasis in Acute Hyperadrenergic Stressor States. *American Journal of the Medical Sciences*, 353(5), 422–424. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.01.001>
- Nilsson, E., Gasparini, A., Ärnlov, J., Xu, H., Henriksson, K. M., Coresh, J., ... Carrero, J. J. (2017). Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *International Journal of Cardiology*, 245, 277–284. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.035>
- Paice, B. J., Paterson, K. R., Donnelly, T., Gray, J. M. B., & Lawson, D. H. (1986). Record linkage study of hypokalaemia in hospitalized patients, 187–191.
- Patel, N., Ju, C., Macon, C., Thadani, U., Schulte, P. J., Hernandez, A. F., ... Fonarow, G. C. (2016). Temporal Trends of Digoxin Use in Patients Hospitalized With Heart Failure: Analysis From the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *JACC. Heart Failure*, 4(5), 348–356. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.12.003>
- Piper, S. N., Kiessling, A. H., Suttner, S. W., Ducke, M., Boldt, J., & Röhm, K. D. (2007). Prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery using a potassium-magnesium-aspartate solution (Inzolen®). *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 55(7), 418–423. <https://doi.org/10.1055/s-2007-965302>
- Pitt, B., & Rossignol, P. (2017). The association between serum potassium and mortality in patients with hypertension : ‘ a wake-up call .’
- Reinelt, P., Karth, G., Geppert, A., & Heinz, G. (2001). Incidence and type of cardiac arrhythmias in critically ill patients: a single center experience in a medical-cardiological ICU. *Intensive Care Medicine*, 27(9), 1466–1473. <https://doi.org/10.1007/s001340101043>
- Rude, R. K. (1989). Physiology of magnesium metabolism and the important role of magnesium in potassium deficiency. *The American Journal of Cardiology*, 63(14). [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90216-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90216-6)
- Ryu, H. C., Hong, Y. T., & Kang, S. K. (2001). Palladium-catalyzed carbonylative coupling of hypervalent iodonium salts with amidoximes: Synthesis of oxadiazoles. *Heterocycles*, 54(2), 985–988. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.12.026>
- Schroll. (n.d.). Schroll - Magnesium und das Elektrolytgleichgewicht.pdf.
- Silbernagl, S., & Klinke, R. (2003). *Lehrbuch der Physiologie* (4. Auflage). Georg Thieme Verlag.
- Skou, J. C., & Esmann, M. (1992). The Na,K-ATPase. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 24(3), 249–261. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1328174>

- Solomon, R. (1987). The relationship between disorders of K⁺ and Mg⁺ homeostasis. *Seminars in Nephrology*, 7(3), 253–262. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3317639>
- Statistisches Bundesamt. (2018). *Statistisches Jahrbuch 2018*.
- Susilo, V. R., Mutschler, E., Main, F., & Vierling, W. (2002). Pharmakologie und Klinik der Gabe von Kalium und Magnesium. *Pharmazeutische Zeitung*.
- Tongyoo, S., Viarasilpa, T., & Permpikul, C. (2018). Serum potassium levels and outcomes in critically ill patients in the medical intensive care unit. *Journal of International Medical Research*, 46(3), 1254–1262. <https://doi.org/10.1177/0300060517744427>
- Weisberg, L. S., Szerlip, H. M., & Cox, M. (1987). Disorders of potassium homeostasis in critically ill patients. *Critical Care Clinics*, 3(4), 835–854. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3332226>
- Whang, R. (1992). Refractory Potassium Repletion. *Archives of Internal Medicine*, 152(1), 40. <https://doi.org/10.1001/archinte.1992.00400130066006>
- Wulf, H., Schulzeck, S., Petry, A., & Hollander, D. (1993). [Potassium substitution during coronary surgery: K⁽⁺⁾-Mg⁽⁺⁾-aspartate-complex (Inzolen) versus potassium chloride]. *Anaesthesiologie Und Reanimation*, 18(6), 158–163. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8297448>
- Zorn, H. (2011). Elektrolytmangel w??hrend EKZ: Korrigieren, retuschieren oder ignorieren? *Kardiotechnik*, 20(3), 83–84.

8 Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mir bei dem langen Weg zu dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Was lange währt, wird endlich gut.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Univ. Prof. Dr. med. Thomas Volk, dem Leiter der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes, für das Überlassen des Themas sowie seine Unterstützung. Auf seinem Impuls beruht diese Arbeit.

Ein ganz herzlicher Dank gilt außerdem Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Meiser, der mir als Betreuer jederzeit bei allen meinen Fragen zur Seite stand. Auch wenn es nicht immer leicht war mit mir, war er stets geduldig. Ohne seine Unterstützung wäre die Arbeit nicht das geworden, was sie jetzt ist.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei den beiden study nurses Frau Meiers und Frau Salm, die durch ihre tatkräftige Mitwirkung zum Gelingen beitrugen.

Des Weiteren gilt mein Dank meiner Familie, meinen Freunden und allen, die mich auf dem Weg begleitet und stets unterstützt haben, sei es fachlich oder emotional.

Schließlich möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern bedanken, denen ich diese Arbeit im Besonderen widme. Auch wenn sie diesen Moment leider nicht mehr mit mir erleben können, sind sie doch immer an meiner Seite und ich hätte es ohne ihre Hilfe nie zum Studium und dessen Abschluss geschafft.

Danke für alles.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Tante Ulli, meinem Onkel Wolfgang, meinem Bruder Niko und Dani und Jo für ihre Unterstützung, insbesondere in der schwersten Zeit meines Lebens, aber auch an jedem anderen Tag. Hierfür bin ich unglaublich dankbar.

9 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 13. Mai 2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk
Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Lepper