

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

**Vergleich unterschiedlicher Kaliumsubstitutionsstandards bei Patienten mit  
Hypokaliämie nach großer Leberchirurgie oder im Rahmen einer schweren  
Sepsis in Bezug auf die Effektivität und auf Unterschiede im Verlauf der  
Organfunktionsparameter**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2025**

vorgelegt von: Katharina Siegmund  
geb. am: 05.11.1989 in Datteln

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
1.1. Abstract .....	6
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
2.1. Kaliumhaushalt .....	9
2.2. Hypokaliämie .....	9
2.2.1. Ursachen der Hypokaliämie .....	10
2.2.2. Klinik .....	11
2.2.3. Therapie .....	12
2.3. Hypokaliämie und Leber .....	13
2.4. Hypokaliämie und Sepsis .....	14
2.5. Hintergrund und Ziel der Arbeit .....	15
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>17</b>
3.1. Material .....	17
3.2. Methode .....	17
3.2.1. Bildung der Patientenkohorte und Untersuchungszeitraum .....	17
3.2.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	19
3.2.3. Beobachtungszeitraum und Durchführungsort .....	20
3.2.4. Substitutionsschema und Zielbereich .....	21
3.2.5. Erhebung des Datensatzes .....	21
3.3. Statistik .....	23
3.3.1. Statistische Auswertung .....	24
3.3.2. Zielgrößen und Confounder .....	24
3.3.3. Umgang mit fehlenden Daten .....	24
3.3.4. Fallzahlplanungen .....	25
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
4.1. Leberpatienten .....	26
4.1.1. Stammdaten, Vorerkrankungen und Vormedikation der Leberpatienten .....	26
4.1.2. Primäre Zielgrößen für Effektivität bei den Leberpatienten .....	28
4.1.2.1. Häufigkeit der Kaliumserumwerte im Zielbereich bei den Leberpatienten .....	28
4.1.2.2. Menge an substituiertem Kalium bei den Leberpatienten .....	29
4.1.2.3. Dauer der Kaliumsubstitution bei den Leberpatienten .....	30
4.1.3. Magnesiumserumspiegel der Leberpatienten .....	30
4.1.4. Sekundäre Zielgröße Leberregeneration .....	31

4.1.5. Statistische Poweranalyse bei den Leberpatienten .....	32
4.2. Sepsispatienten.....	33
4.2.1. Stammdaten, Vorerkrankungen und Vormedikation der Sepsispatienten.....	33
4.2.2. Primäre Zielgrößen für Effektivität bei den Sepsispatienten .....	36
4.2.2.1. Häufigkeit der Kaliumserumwerte im Zielbereich bei den Sepsispatienten... 36	
4.2.2.2. Menge an substituiertem Kalium bei den Sepsispatienten.....	37
4.2.2.3. Dauer der Kaliumsubstitution bei den Sepsispatienten.....	38
4.2.3. Magnesiumserumspiegel der Sepsispatienten.....	39
4.2.4. Sekundäre Zielgröße Inflammationsparameter .....	39
4.2.5. Statistische Poweranalyse bei den Sepsispatienten.....	40
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>41</b>
5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	41
5.2. Confounder.....	41
5.3. Effektivität.....	42
5.3.1. Mögliche Ursachen der höheren Effektivität.....	43
5.3.1.1. Kaliumaspartat .....	43
5.3.1.2. Magnesium .....	44
5.4. Leberregeneration .....	45
5.4.1. INR .....	46
5.5. Inflammation.....	47
5.6. Limitationen der Studie.....	48
5.7. Schlussfolgerung.....	48
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>50</b>
<b>7. Publikationen und Danksagung .....</b>	<b>54</b>
7.1. Publikationen.....	54
7.2. Danksagungen .....	54
<b>8. Anhang und Verzeichnisse .....</b>	<b>55</b>
8.1. Anhang.....	55
8.2. Abbildungsverzeichnis.....	56
8.3. Tabellenverzeichnis.....	56
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>57</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
ACE	Angiotensin-converting Enzyme
ALAT	Alaninaminotransferase
Art. Hypertonie	Arterielle Hypertonie
ASAT	Aspartataminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure (Aspirin)
AT-1 Blocker	Angiotensin-1-Rezeptorantagonist
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BGA	Blutgasanalyse
BL	Baseline
°C	Grad Celsius
C <sub>2</sub> -Abusus	Alkohol-Abusus
cm	Zentimeter
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
EnaCs	epitheliale Natriumkanäle
ESC	European Society of Cardiology
ESLD	End Stage Liver Disease
e.V.	eingetragener Verein
GEE-Modell	Generalized Estimating Equations Modell
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H <sup>+</sup>	Proton
h	Stunde
HE	Hepatische Enzephalopathie
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
IE	Internationale Einheiten
INR	International Normalized Ratio
IOI	Interdisziplinäre Operative Intensivstation
i.v.	intravenös
KCl	Kaliumchlorid
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KH-Mortalität	Krankenhaus-Mortalität
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
L-Thyroxin	Levothyroxin
min	Minute
mmol	Millimol

mval	Millival
ml	Milliter
NaCl	Natriumchlorid
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	Natrium-Kalium-Ionenpumpe
ng	Nanogramm
NH <sub>3</sub>	Ammoniak
OP	Operation
OR	Odds ratio
PCT	Procalcitonin
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
PEN	Parenterale Ernährungslösung
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROMK	Renal Outer Medullary Potassium Channel
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TTR	Time in Therapeutic Range
U	Unit
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
ZVK	Zentraler Venenkatheter
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
μmol	Mikromol

# 1. Zusammenfassung

## Hintergrund:

Die Hypokaliämie ist eine im klinischen Alltag und auf der Intensivstation häufig vorkommende Elektrolytstörung, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht.

## Fragestellung:

Es wurde untersucht, ob die Kaliumsubstitution mit Kaliumchlorid-Lösung, verglichen mit einem Kombinationspräparat (Kalium-Aspartat mit weiteren Elektrolyten) mit Unterschieden bei der Effektivität bei Patienten mit schwerer Sepsis und nach großen Lebereingriffen/Transplantationen assoziiert war. Außerdem wurde untersucht, ob es Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Leberregeneration und der Inflammationsparameter gab, die auf die unterschiedliche Kaliumsubstitution zurückzuführen waren.

## Material und Methoden:

Es wurde eine Beobachtungsstudie auf der interdisziplinären operativen Intensivstation der Universität des Saarlandes durchgeführt. Am 02.03.2015 erfolgte die Umstellung der Kaliumsubstitution von Kaliumchlorid-Lösung auf INZOLEN<sup>®</sup>-HK-Lösung (Dr. Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Deutschland). Es wurden 341 Patienten mit Hypokaliämie im Zeitraum vom 02.03.2013 - 12.09.2014 prospektiv eingeschlossen (Studiengruppe) und mit einem retrospektiven Patientenkollektiv von 353 Patienten verglichen (Kontrollgruppe). Dieses befand sich im Zeitraum vom 18.07.2011 bis zum 01.03.2013 auf der Intensivstation.

Von den eingeschlossenen Patienten hatten 575 Patienten eine schwere Sepsis/einen septischen Schock (Sepsispatienten) und 119 Patienten eine große Leberoperation/Lebertransplantation (Leberpatienten). Dieses Patientengut von 694 Patienten wurde bezüglich der Effektivität unterschiedlicher Kaliumsubstitution miteinander verglichen. Für die Effektivität wurden als primäre Zielgrößen die Häufigkeit der Messungen des Kaliumserumspiegels im Zielbereich, die Menge an substituiertem Kalium und die Dauer der Kaliumsubstitution festgelegt. Als sekundäre Zielgröße wurde die Leberregeneration, gemessen als Area under the curve der Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase und Gamma-Glutamyltransferase sowie von Bilirubin und International Normalized Ratio über 5 Tage festgelegt. Als sekundäre Zielgröße wurde außerdem der Verlauf der Inflammationsparameter, gemessen als Area under the curve von Temperatur, Leukozyten, C-reaktivem Protein und Procalcitonin über 5 Tage, festgelegt.

Die Beziehung zwischen der unterschiedlichen Kaliumsubstitution (Einflussgröße) und den primären und sekundären Zielgrößen wurde mittels Generalized Estimating Equations-Modell und linearer Regressionsanalyse untersucht.

Die Studiengruppe wurde bezüglich biometrischer Merkmale, Vorerkrankungen und Vormedikationen mit der Kontrollgruppe verglichen, um mögliche Confounder festzustellen. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels T-Test und Chi-Quadrat-Test auf statistische Signifikanz getestet.

In der Gruppe der Leberpatienten wurden als Confounder eine Vormedikation mit Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten und Diuretika identifiziert. In der Gruppe der Sepsispatienten wurden das Vorliegen einer malignen Vorerkrankung sowie eine Vormedikation mit Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten, Diuretika und Digitalis als Confounder identifiziert. Die Beziehungen zwischen den Confoundern und den Zielgrößen wurden mittels Generalized Estimating Equations-Modell und linearer Regression untersucht. Der p-Wert für statistische Signifikanz ( $\alpha$ -Level) wurde bei 0,05 festgelegt.

In beiden Gruppen (Leber- und Sepsispatienten) wurden a priori Fallzahlschätzungen anhand von Stichprobenanalysen aus der vorhandenen Dokumentation durchgeführt. Es wurde ein Alpha-Fehler von 5 % und ein Beta-Fehler von 10 % zugrunde gelegt.

Bei den Leberpatienten wurde eine Reduktion der Alanin-Aminotransferase um 20 % vom Ausgangswert innerhalb der ersten 5 Tage als klinisch relevant erachtet. Die mittlere Area under the Curve wurde vorab mit  $850 \pm 400$  geschätzt. Die erforderliche Patientenzahl wurde auf 96 Patienten pro Gruppe geschätzt.

Bei den Sepsispatienten wurde eine Reduktion des Procalcitonins um 30 % vom Ausgangswert in einem Beobachtungszeitraum von 5 Tagen als klinisch relevant erachtet. Die mittlere Area under the curve über die ersten 5 Tage wurde vorab mit  $37 \pm 37$  geschätzt. Demnach betrug die erforderliche Patientenzahl, um einen realen Unterschied in dieser Größe nachzuweisen, 191 Patienten pro Gruppe.

### Ergebnisse:

Bei den Leberpatienten wurden alle primären Zielgrößen für eine größere Effektivität von Inzolen®-HK erfüllt. Die gemessenen Kaliumserumwerte der Patienten waren signifikant häufiger im festgelegten Zielbereich ( $p = 0,044$ ), die Patienten benötigten weniger Kalium ( $1,77 \text{ mmol/kg Körpergewicht}$  vs.  $3,36 \text{ mmol/kg Körpergewicht}$ ;  $p = 0,001$ ) und hatten eine kürzere Behandlungsdauer ( $30,37 \pm 26,71 \text{ h}$  vs.  $55,75 \pm 36,89 \text{ h}$ ;  $p < 0,001$ ).

Bei der Leberregeneration (sekundäre Zielgröße) konnte kein signifikanter Unterschied der Areas under the curve von Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase und Bilirubin über 5 Tage zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Area under the curve der International Normalized Ratio war in der Studiengruppe signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe (multiple lineare Regression:  $p = 0,02$ ).

Bei den Sepsispatienten wurden nicht alle primären Zielgrößen für eine größere Effektivität von Inzolen®-HK erfüllt. Es gab keinen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der Häufigkeit der Messungen im festgelegten Zielbereich ( $p = 0,08$ ). Wie bei den Leberpatienten wurde aber in der Studiengruppe weniger Kalium substituiert (3,16 mmol/kg vs. 3,87 mmol/kg;  $p = 0,002$ ) und auch die Behandlungsdauer war in der Studiengruppe kürzer (46,00 vs. 62,48 h;  $p < 0,001$ ). Beim Verlauf der Inflamationsparameter (sekundäre Zielgröße) konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

Bei den Leberpatienten wurde die benötigte Patientenzahl von 96 Patienten pro Gruppe nicht erreicht (Studiengruppe: 60 Patienten, Kontrollgruppe: 59 Patienten). Die mittlere Area under the curve der Alanin-Aminotransferase über die ersten 5 Tage betrug in der Studiengruppe  $1374 \pm 1720$ , in der Kontrollgruppe  $1176 \pm 1244$ . In der univariaten linearen Regression zeigte sich kein signifikanter Einfluss der verwendeten Kaliumlösung auf die Area under the curve der Alanin-Aminotransferase ( $p = 0,47$ ). Somit erscheint ein klinisch relevanter Unterschied beim Verlauf der Leberenzyme unwahrscheinlich.

Bei den Sepsispatienten wurde die erforderliche Patientenzahl mit 281 bzw. 294 Patienten pro Gruppe überschritten. Die mittlere Area under the curve von Procalcitonin über die ersten 5 Tage betrug in der Studiengruppe  $34 \pm 95$ , in der Kontrollgruppe  $24 \pm 58$ . In der univariaten linearen Regression zeigte sich kein signifikanter Einfluss der verwendeten Kaliumlösung auf die Area under the curve von Procalcitonin ( $p = 0,16$ ). Eine klinisch relevante Reduktion des Procalcitonins wurde nicht durch Inzolen®-HK erreicht.

#### Schlussfolgerung:

Bei Patienten nach großen Leberoperationen mit Hypokaliämie konnte eine höhere Effektivität der Kaliumsubstitution mit Inzolen®-HK-Lösung nachgewiesen werden. Bei Patienten mit schwerer Sepsis weisen die Ergebnisse ebenfalls auf eine höhere Effektivität hin. Eine mögliche Erklärung für die höhere Effektivität ist das in Inzolen®-HK enthaltene Magnesium. Auch das enthaltene Kaliumaspartat könnte einen Einfluss auf die höhere Effektivität haben. Hierzu sollten randomisierte, kontrollierte Studien durchgeführt werden. Sowohl bei der Leberregeneration als auch beim Verlauf der Inflamationsparameter konnte kein Vorteil der Substitution mit Inzolen®-HK gegenüber einer Kaliumchloridlösung nachgewiesen werden.

## 1.1. Abstract

### **Comparison of different potassium substitution standards in patients with hypokalemia after major liver surgery or in the context of severe sepsis (in terms of effectiveness and differences in the course of organ function parameters)**

#### Background:

Hypokalemia is a frequent electrolyte disorder in everyday clinical practice and in the intensive care unit. It is associated with increased morbidity and mortality.

#### Question:

It was investigated if potassium substitution with potassium chloride solution was associated with differences in effectiveness in patients with severe sepsis and after major liver surgery/transplantation compared to a combination preparation (potassium aspartate with other electrolytes). It was also investigated if there were differences in the time course of liver regeneration and inflammation parameters that could be attributed to the different potassium substitution.

#### Material and methods:

An observational study was carried out in the interdisciplinary surgical intensive care unit of Saarland University. On 02.03.2015, the potassium substitution was switched from potassium chloride solution to INZOLEN® HK solution (Dr. Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Germany). 341 patients with hypokalemia were prospectively included in a period from 02.03.2013-12.09.2014 (study group) and compared with a group of 353 patients who was observed retrospectively (control group). The control group was in the intensive care unit in the period from 18.07.2011 to 01.03.2013.

Of the patients included 575 patients had severe sepsis/septic shock (sepsis patients) and 119 patients had major liver surgery/liver transplantation (liver patients). This population of 694 patients was compared with each other with regard to the effectiveness of different potassium substitutions. For effectiveness, the primary outcome measures were the frequency of measurements of serum potassium levels in the target range, the amount of substituted potassium, and the duration of potassium substitution. Liver regeneration, measured as the area under the curve of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase as well as bilirubin and international normalized ratio over 5 days, was defined as a secondary target variable. The course of the inflammation parameters, measured as the area under the curve of temperature, leukocytes,

C-reactive protein and procalcitonin over 5 days, was determined as a secondary outcome variable.

The relationship between the different potassium substitution (influencing variable) and the primary and secondary outcome variables was investigated using a Generalized Estimating Equations model and linear regression analysis.

The study group was compared with the control group with regard to biometric features, pre-existing illnesses and previous medications in order to determine possible confounders. Differences between the groups were tested for statistical significance using the t-test and the chi-square test.

In the group of liver patients, premedication with angiotensin-1 receptor antagonists and diuretics were identified as confounders. In the group of sepsis patients, the presence of a malignant pre-existing condition and previous medication with angiotensin-1 receptor antagonists, diuretics and digitalis were identified as confounders. The relationships between the confounders and the target variables were analyzed using the Generalized Estimating Equation model and linear regression. The p-value for statistical significance ( $\alpha$ -level) was set to 0.05.

In both groups (liver and sepsis patients), a priori sample size estimates were carried out on the basis of sample analyses from the available documentation. An alpha error of 5% and a beta error of 10% were used.

In liver patients, a 20% reduction in alanine aminotransferase from baseline within the first 5 days was considered clinically relevant. The mean area under the curve was estimated at  $850 \pm 400$  in advance. The required number of patients was estimated at 96 patients per group.

In the sepsis patients, a 30% reduction in procalcitonin from baseline in an observation period of 5 days was considered clinically relevant. The mean area under the curve over the first 5 days was estimated in advance at  $37 \pm 37$ . The number of patients required to prove a real difference in this size was calculated as 191 patients per group.

### Results:

In liver patients, all primary targets for greater effectiveness of Inzolen®-HK were fulfilled. The measured serum potassium levels were significantly more often in the defined target range ( $p=0.044$ ), the patients required less potassium ( $1.77 \text{ mmol/kg}$  vs.  $3.36 \text{ mmol/kg}$ ;  $p=0.001$ ) and had a shorter treatment duration ( $30.37 \pm 26.71 \text{ h}$  vs.  $55.75 \pm 36.89 \text{ h}$ ;  $p<0.001$ ).

In liver regeneration (secondary target), no significant differences in the areas under the curve of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase and bilirubin over 5 days could be detected between the study group and the control group. The area under the curve of the International Normalized Ratio was significantly smaller in

the study group than in the control group (multiple linear regression:  $p=0.02$ ).

In the sepsis patients, not all primary targets for greater effectiveness of Inzolen®-HK were met. There was no significant group difference in the frequency of measurements in the defined target range ( $p=0.08$ ). As with the liver patients, however, less potassium was substituted in the study group (3.16 mmol/kg vs. 3.87 mmol/kg;  $p=0.002$ ) and the duration of treatment was also shorter in the study group (46,00 vs. 62.48 h;  $p<0.001$ ). No significant group difference could be detected in the course of the inflammation parameters (secondary target variable).

In the liver patients, the required number of patients of 96 patients per group was not reached (study group: 60 patients, control group: 59 patients). The mean area under the curve of alanine aminotransferase over the first 5 days was  $1374\pm1720$  in the study group and  $1176\pm1244$  in the control group. In the univariate linear regression, there was no significant influence of potassium solution on the area under the curve of alanine aminotransferase ( $p=0.47$ ). A clinically relevant difference in the course of liver enzymes seems unlikely in view of the results.

In the case of sepsis patients, the required number of patients was exceeded with 281 and 294 patients per group, respectively. The mean area under the curve of procalcitonin over the first 5 days was  $34\pm95$  in the study group and  $24\pm58$  in the control group. In univariate linear regression, there was no significant influence of used potassium solution on the area under the curve of procalcitonin ( $p=0.16$ ). A clinically relevant reduction in procalcitonin was not achieved by Inzolen®-HK.

#### Conclusions:

In patients after major liver surgery with hypokalemia, a higher effectiveness of potassium substitution with Inzolen®-HK solution could be demonstrated. In patients with severe sepsis, the results also indicate higher effectiveness. A possible explanation for the greater effectiveness may be the magnesium contained in Inzolen®-HK. The potassium aspartate contained could also have an influence on the higher effectiveness. Randomized, controlled trials should be conducted for this purpose.

Both in liver regeneration and in the course of inflammation parameters, no advantage of substitution with Inzolen®-HK compared to a potassium chloride solution could be demonstrated.

## 2. Einleitung

### 2.1. Kaliumhaushalt

Kalium ist das intrazellulär am häufigsten vorkommende Kation im menschlichen Körper (40). Nur circa 2 % des Gesamtkörperkaliums befindet sich im Extrazellularraum, was einer normalen Kaliumserumkonzentration von ungefähr 3,6 - 5,0 mmol/l entspricht. Im Intrazellularraum ist die Konzentration mit 140 - 150 mmol/l um ein Vielfaches höher (31, 43). Die Aufrechterhaltung dieser Verteilung ist unerlässlich für eine normale Zellfunktion und wird über die Natrium-Kalium-ATPase ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase) reguliert, welche in fast allen Zellen vorkommt (33). Kurzfristig entstehende Veränderungen der extrazellulären Kaliumkonzentration werden initial durch Ein- oder Ausstrom von Kalium in oder aus den Zellen, vor allem der Skelettmuskulatur und der Leber, ausgeglichen (34).

Circa 90 % des durch die Nahrung aufgenommenen Kaliums wird über die Nieren ausgeschieden, der Rest über den Stuhl oder Schweiß (20). Damit ist die Niere das Organ mit der wichtigsten Bedeutung für die Kaliumhomöostase (34).

Neben dem aktiven Transport durch die Natrium-Kalium-Pumpe gibt es auch einen passiven Kaliumstrom über die Plasmamembran. Jede Beeinflussung von Pumpe oder Permeabilität führt zu einer Verschiebung von Kalium zwischen dem Intra- und Extrazellularraum (40).

Die Kaliumhomöostase wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Neben dem Säure-Base-Haushalt sind Hormone wie Insulin, Katecholamine und Aldosteron daran beteiligt, ebenso wie Magnesium (34).

Das Ungleichgewicht der Kaliumverteilung ist wichtig für die Aufrechterhaltung des elektrischen Membranpotenzials (43). Nerven- und Muskelzellen sind auf die Aufrechterhaltung dieses Gradienten für eine normale Funktion angewiesen (27, 34).

### 2.2. Hypokaliämie

Je nach Literatur wird ein Serumkalium unter 3,5 - 3,6 mmol/l bei Erwachsenen als Hypokaliämie definiert (20). Diese steht in Zusammenhang mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Bei Serumkaliumwerten unter 3,0 mmol/l konnte eine vierfach erhöhte Mortalität festgestellt werden (22, 36).

Was die Epidemiologie der Hypokaliämie betrifft, findet man leicht abweichende Daten. So sind in der gesunden Normalbevölkerung Hypo- und Hyperkaliämien mit unter 1 % eher selten, während sie insbesondere bei hospitalisierten Patienten häufig sind (2). Die Häufigkeit der Hypokaliämien bei Patienten in der Notaufnahme schwankt je nach Kohorte zwischen 5 und 17 %, andere Autoren berichten über eine Prävalenz der Hypokaliämie von

über 20 % bei allen Krankenhauspatienten und bei bis zur Hälfte aller diuretisch therapierten Patienten. Bei Aufnahme auf die Intensivstation liegt bei circa 17 % der Patienten eine Hypokaliämie vor (2, 18). Zusätzlich entwickeln viele Patienten während des stationären Aufenthalts eine Hypokaliämie (bis zu 20 %), meist aus iatrogenen Gründen.

### 2.2.1. Ursachen der Hypokaliämie

Eine Hypokaliämie kann durch einen Kaliumverlust extrarenaler oder intrarenaler Genese, aber auch durch eine Verteilungsstörung zwischen extra- und intrazellulärem Kompartiment bedingt sein (22).

#### Renale Kaliumverluste:

Kalium wird größtenteils in der Niere tubulär resorbiert, allerdings kommt es in den Sammelrohren auch zu einer Kaliumsekretion (31). Diese ist abhängig von der angelieferten Natriummenge am distalen Nephron, von der Plasma-Kalium-Konzentration, der Flussrate im distalen Tubulus sowie von der Mineralokortikoidrezeptor-Aktivität.

Ein Hyperaldosteronismus führt zu einer Erhöhung der epithelialen Natriumkanäle (ENaCs) in den Hauptzellen der kortikalen Sammelrohre. Hierdurch wird mehr Natrium aus dem Lumen in die Hauptzellen resorbiert. Da das negativ geladene Chlorid im Lumen verbleibt, wird ein elektrischer Gradient erzeugt, wobei die Luminalseite negativer ist. Hierdurch wird der passive Kalium-Transport durch den Renal Outer Medullary Potassium Channel (ROMK) ins Lumen begünstigt. Außerdem kommt es durch den erhöhten Aldosteronserumspiegel zu einer Stimulation der basolateralen  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase der Hauptzellen, wodurch mehr Kalium in die Hauptzellen einströmt und somit die Anzahl der offenen ROMKs und ENaCs erhöht (31). Es kommt also durch den Hyperaldosteronismus zu einer vermehrten Kaliumausscheidung in den kortikalen Sammelrohren der Niere.

Auch ein Hypercortisolismus kann eine vermehrte Kaliumausscheidung zur Folge haben, da Cortisol ebenfalls den Mineralokortikoidrezeptor aktiviert. Schleifen- und Thiaziddiuretika hemmen die Resorption an verschiedenen Nephronabschnitten und führen konsekutiv ebenfalls zu einer vermehrten Ausscheidung von Kalium (20). Ein normaler Magnesiumspiegel verhindert normalerweise die Kaliumsekretion durch Inhibierung der ROMK Channels in den kortikalen Sammelrohren. Ein Mangel führt zur Aufhebung dieses Mechanismus (34).

Auch Medikamente wie Cisplatin und Amphotericin, sowie die seltenen genetischen Syndrome Bartter und Gitelman können zu renalen Kaliumverlusten führen (22). Weitere Ursachen eines renalen Kaliumverlusts sind interstitielle Nephritiden und eine renale tubuläre Azidose. Außerdem kommt es in der polyurischen Phase des akuten Nierenversagens zu

einem Kaliumverlust über die Niere (20). Renale Verluste gehören zu den häufigsten Ursachen einer Hypokaliämie (22).

#### Nicht-renale Kaliumverluste

Auch wenn der überwiegende Anteil des Kaliums über die Niere ausgeschieden wird, können massive Durchfälle und/oder exzessives Schwitzen ebenfalls zu einer Hypokaliämie führen (22). Dies geschieht auch durch den sekundär auftretenden Volumenverlust, wodurch es zu einer Aldosteronsekretion und konsekutiv zum Kaliumverlust kommt.

#### Verteilungsstörung

Eine Insulingabe, Beta-2-Sympathomimetika und eine Alkalose können zu einer verteilungsbedingten Hypokaliämie führen (20). Durch das postprandial ausgeschüttete Insulin kommt es zu einer Verschiebung des Kaliums nach intrazellulär, wodurch der Serumkaliumspiegel abfällt (34). Physiologisch wird so einer Hyperkaliämie vorgebeugt. Als Folge dieses Mechanismus kann es aber auch zu einer Hypokaliämie kommen, was insbesondere im klinischen Alltag bei einer Insulintherapie bedacht werden muss (51).

Durch die Stimulation beta-adrenerger Rezeptoren durch Katecholamine bei körperlicher Bewegung wird ein überschüssiger Anstieg des extrazellulären Kaliums vermieden. Eine pathologische Stimulation der beta-adrenergen Rezeptoren kann allerdings ebenfalls zu einer Hypokaliämie führen (34). Der Mechanismus wird in der Klinik häufig zur Therapie einer Hyperkaliämie genutzt, indem Beta-2-Sympathikomimetika zum Einsatz kommen (51). Bei einer Alkalose versucht der Körper den pH zu senken, indem Protonen ( $H^+$ ) aus den Zellen in den Extrazellularraum abgegeben werden. Im Austausch wird Kalium in die Zellen geführt, was ebenfalls einen Kaliummangel zur Folge haben kann (2, 20).

#### 2.2.2. Klinik

Je schneller eine Hypokaliämie eintritt, desto schwerer sind die Symptome. Chronische Kaliummangelzustände sind hingegen häufig ein Zufallsbefund im Labor und bleiben symptomlos (20). Symptomatische Hypokaliämien zeigen sich vor allem an der quer gestreiften und glatten Muskulatur, dem Herzen und der Niere (2). An der Skelettmuskulatur kann es zur Reflexabschwächung bis hin zu einer Adynamie und Paresen kommen (20). Falls sogar die Atemmuskulatur betroffen ist, äußert sich dies in einer respiratorischen Insuffizienz.

Am Herzen kann es zu Herzrhythmusstörungen wie Extrasystolie, Vorhofflimmern, Kammerflimmern und im schlimmsten Fall zum Herzstillstand kommen (22). Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) sind häufig und für den Kliniker ein wichtiges diagnostisches

Hilfsmittel. T-Wellen-Abflachung, ST-Streckensenkung, U-Welle, TU-Verschmelzung und Extrasystolen können ein Hinweis auf eine Hypokaliämie sein (20).

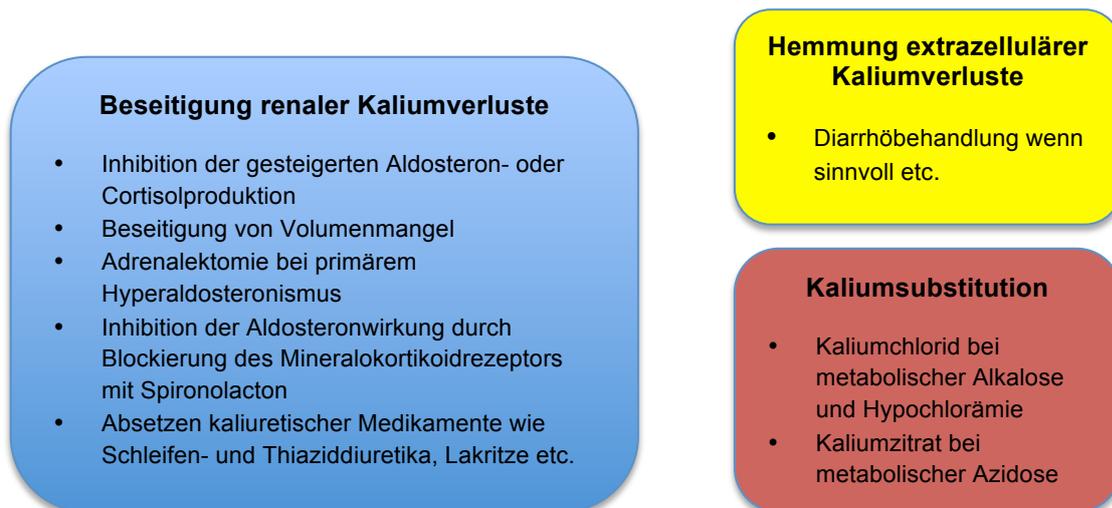
An den Nieren kann es durch eine chronische Hypokaliämie zu einer hypokaliämischen Nephropathie kommen, welche sich zum Beispiel durch strukturelle Läsionen wie interstitielle Fibrose und Zysten äußert (2). Durch den Einfluss auf die glatte Muskulatur kann es ebenfalls zu Obstipationen bis hin zum paralytischen Ileus oder zur Blasenlähmung kommen (20).

### 2.2.3. Therapie

In erster Linie sollte eine kausale Therapie erfolgen (siehe Abbildung 1). Dazu gehört zum Beispiel das Absetzen auslösender Medikamente wie Laxantien oder Diuretika (20). Eine gesteigerte Aldosteron- und/oder Cortisolproduktion sollte ebenfalls als mögliche Ursache der Hypokaliämie beseitigt werden, zum Beispiel durch das Ausgleichen eines Volumenmangels. Bei einem primären Hyperaldosteronismus wäre eine Adrenalektomie in Betracht zu ziehen. Auch ein Hypercortisolismus als möglicher Auslöser sollte, falls möglich, beseitigt werden. Medikamentös kann eine Blockierung des Mineralkortikoidrezeptors erfolgen, um die Aldosteronwirkung zu inhibieren. Extrarenale Kaliumverluste, zum Beispiel durch Diarrhoe, können, wenn sinnvoll, durch Diarrhoehemmung behandelt werden (22).

Symptomatisch muss der Kaliummangel ausgeglichen werden, dabei sollte der pH beachtet werden. Bei begleitender metabolischer Alkalose sollte Kalium in Form von Kaliumchlorid appliziert werden, bei einer metabolischen Azidose ist Kaliumcitrat zu bevorzugen (siehe Abbildung 1) (22). Leichte Hypokaliämien sind eventuell über die Ernährung zu regulieren. Ansonsten erfolgt eine Substitution, je nach Schwere der Störung, per os oder parenteral. Eine chronische Hypokaliämie wird am besten in Form von Kaliumchlorid oral in niedriger Dosis über Tage und Wochen ausgeglichen (2), da meist erhebliche Kaliumdefizite im Intrazellularraum bestehen. Außerdem sollte auch eine mögliche Hypomagnesiämie ausgeglichen werden (18).

Die Akuttherapie der Hypokaliämie erfolgt häufig zunächst parenteral. Bei schwerer Hypokaliämie ist ein zentraler Zugang erforderlich sowie eine Überwachung mit EKG-Monitoring und häufigen Kaliumkontrollen. Dabei sollten über eine periphere Vene maximal 10 mmol/h Kalium substituiert werden, über einen zentral venösen Katheter maximal 20 mmol/h (22). In der Intensivmedizin wird häufig eine kontinuierliche Kaliuminfusion mittels Spritzenpumpe durchgeführt, wobei 50 Millival (mval) Kaliumchlorid in 50 Milliliter (ml) Trägerlösung (z. B. Natriumchlorid-Lösung 0,9 %) infundiert werden (18).



#### **Beseitigung renaler Kaliumverluste**

- Inhibition der gesteigerten Aldosteron- oder Cortisolproduktion
- Beseitigung von Volumenmangel
- Adrenalectomie bei primärem Hyperaldosteronismus
- Inhibition der Aldosteronwirkung durch Blockierung des Mineralokortikoidrezeptors mit Spironolacton
- Absetzen kaliuretischer Medikamente wie Schleifen- und Thiaziddiuretika, Lakritze etc.

#### **Hemmung extrazellulärer Kaliumverluste**

- Diarrhöbehandlung wenn sinnvoll etc.

#### **Kaliumsubstitution**

- Kaliumchlorid bei metabolischer Alkalose und Hypochlorämie
- Kaliumzitat bei metabolischer Azidose

Abbildung 1: Therapie der Hypokaliämie, modifiziert nach (22)

### 2.3. Hypokaliämie und Leber

Die Leber ist ein zentrales Organ des Stoffwechsels. Über die Pfortader erhält sie Nährstoffe aus dem Magen- und Darmtrakt und verarbeitet diese. Unter anderem bildet sie aus Glukose die Speicherform Glykogen, welche in den Hepatozyten gespeichert wird (23).

Die Aufnahme der Glukose in die Zellen von Leber, Muskulatur und Fettgewebe wird durch Insulin stimuliert (35). Dieses anabole Hormon, welches in den B-Zellen des Pankreas synthetisiert wird (46), sorgt ebenfalls für eine Verschiebung von Kalium aus dem extrazellulären ins intrazelluläre Kompartiment. Dies geschieht durch direkte Stimulation der Natrium-Kalium-ATPase (43). Dieser Mechanismus ist nach Aufnahme einer kaliumreichen Mahlzeit von Bedeutung, um die Plasmakaliumkonzentration konstant zu halten. Kalium wird dabei hauptsächlich in die Skelettmuskel- und Leberzellen aufgenommen (16). Somit spielt die Leber als Speicherorgan für die Kaliumhomöostase eine wichtige Rolle.

Erkrankungen der Leber, insbesondere sogenannte End Stage Liver Diseases (ESLDs), führen zu Elektrolystörungen. Die Hyponatriämie zählt dabei mit einer Prävalenz von 20 - 60 % zu der häufigsten Elektrolytstörung bei Leberzirrhotikern (38). Aber auch die Hypokaliämie kommt häufig vor (21). Mikkelsen et al. gehen von einer Prävalenz der Hypokaliämie bei Leberzirrhotikern von 20 %, bei Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie (HE) sogar von 35 % aus (30). Jiménez et al. berichten von einer Prävalenz der Hypokaliämie von 40 % bei Zirrhosepatienten (21). Der Kaliumverlust hat dabei krankheitsbedingte und behandlungsbedingte Ursachen. So fördert der häufig mit einer ESLD assoziierte sekundäre Hyperaldosteronismus die Kaliumexkretion in den Sammelrohren der Niere. Auch typische mit einer Leberzirrhose assoziierte Symptome wie

Erbrechen, Unterernährung, Hypomagnesiämie, Durchfall und der Einsatz von Diuretika begünstigen sowohl den renalen, als auch den extrarenalen Kaliumverlust (21).

Therapeutisch führt insbesondere der Einsatz von Schleifendiuretika durch die Hemmung der Kaliumrückresorption und die erhöhte Ausscheidung von Natrium zu einer Hypokaliämie. Ebenso kann eine Hypomagnesiämie, die bei Alkoholikern mit Leberzirrhose mit einer Prävalenz von 30 % auftritt, zu einer therapierefraktären Hypokaliämie führen (21). Dies geschieht durch den Wegfall der Hemmung des ROMK Channels im distalen Nephron durch Magnesium. Dadurch kommt es zu einer kontinuierlichen Kaliumsekretion.

Ein Problem der Hypokaliämie bei ESLDs ist der Zusammenhang zwischen einer Kaliumdepletion und Hyperammonämie (30). Durch Hypokaliämie kommt es zu einer gesteigerten renalen Produktion von Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ), außerdem wird die hepatische Ammoniakelimination über den Harnstoffzyklus verringert. Dies hängt wahrscheinlich mit der durch den Kaliummangel ausgelösten verminderten Expression der Schlüsselenzyme des Harnstoffzyklus zusammen (1, 30). Zusätzlich führt auch die bei Leberzirrhose verminderte funktionelle Lebermasse zu einer reduzierten Leistungsfähigkeit des Harnstoffzyklus. Der Anstieg von  $\text{NH}_3$  im Blutplasma kann zu einer hepatischen Enzephalopathie führen, beziehungsweise diese verschlechtern (1). Zusätzlich wird der aktive und passive Transport von Ammoniak über die Blut-Hirn-Schranke durch eine Hypokaliämie begünstigt (30).

Bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten, berichten Jiménez et al. von einer niedrigen Inzidenz der Hypokaliämie (6 %). Hier war die Hyperkaliämie mit einer Inzidenz von 25 % viel häufiger. Die Ursachen dafür werden im präoperativen Management gesehen (21). Im Gegensatz dazu sind bei Patienten mit ESLD Hyperkaliämien selten und Hypokaliämien deutlich häufiger.

#### 2.4. Hypokaliämie und Sepsis

Sepsis und septischer Schock sind häufige Krankheitsbilder und gehören mit einer Prävalenz von 18 % zu den häufigsten Diagnosen auf deutschen Intensivstationen (20). Fleischmann-Struzek et al. berichteten von einer Inzidenz der Sepsis in Deutschland von 158/100 000 Einwohner im Jahr 2015 (13). Weltweit erkranken jährlich circa 48,9 Millionen Patienten an einer Sepsis.

Die Sepsis ist ein komplexes Krankheitsbild. Das Capillary-Leak-Syndrom, welches durch eine Überproduktion proinflammatorischer Zytokine ausgelöst wird, ist ein pathophysiologischer Mechanismus der Sepsis (24). Dabei kommt es zu einer Zerstörung des Endothelverbandes, welcher normalerweise als Barriere zwischen dem intravaskulären und dem interstitiellen Raum dient. In der Folge kommt es zu einem Verlust proteinreicher

Flüssigkeit ins Interstitium und zu einer intravaskulären Volumendepletion sowie einer interstitiellen Volumenexpansion (41). Durch den intravaskulären Flüssigkeitsverlust wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) aktiviert, Aldosteron wird freigesetzt (9, 44). Das Aldosteron bewirkt eine vermehrte Natrium- und Wasserretention in den Intermediärtubuli und Sammelrohren der Niere. Gleichzeitig fördert es eine vermehrte Kaliumsekretion in den Verbindungstubuli und Sammelrohren, was im Verlauf zu einer Hypokaliämie führen kann (10).

Die Flüssigkeitssubstitution ist ein wichtiger Baustein der supportiven Therapie der Sepsis (42), kann aber im Zusammenhang mit einem Capillary leak syndrome auch die interstitielle Ödembildung aggravieren (44). Daher ist es häufig nötig, sobald die hämodynamische Stabilität des Patienten wieder hergestellt ist, eine Flüssigkeitsüberladung mittels Schleifendiuretika zu behandeln (44). Auch hier ist wieder eine Hypokaliämie zu beachten, da Diuretika zu einem sekundären renalen Kaliumverlust führen (20).

Eine Hypokaliämie kann bei der Sepsis also einerseits durch den intravaskulären Flüssigkeitsmangel mit nachfolgender Aktivierung des RAAS entstehen. Andererseits führt eine häufig benötigte diuretische Therapie konsekutiv zu einer Hypokaliämie.

## 2.5. Hintergrund und Ziel der Arbeit

Die Hypokaliämie ist eine bei hospitalisierten Patienten sehr häufig auftretende Elektrolytstörung (2) mit einer Prävalenz von ungefähr 20 %. Auf deutschen Intensivstationen ist mit einer Prävalenz von circa 17 % zu rechnen (18). Ein Serumkalium von unter 3,0 mmol/l führt zu einer vierfach erhöhten Mortalität (22). Die erhöhte Morbidität und Mortalität ist vor allem durch das Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen zu erklären (18). In Deutschland ist es intensivmedizinische Praxis, eine Hypokaliämie mittels Kaliumchloridlösung intravenös zu behandeln (18).

Ziel der Studie war es, einen Vergleich unterschiedlicher Kaliumsubstitutionsstandards bei Patienten abzubilden, bei denen eine Hypokaliämie vorlag. Zusätzlich lag bei den beobachteten Patienten entweder ein großer leberchirurgischer Eingriff oder eine schwere Sepsis vor. Die Studiengruppe erhielt ein Kombinationspräparat (Inzolen®-HK-Lösung), während der Kontrollgruppe Kaliumchloridlösung verabreicht wurde.

## **Zielformulierungen:**

### Primäre Hypothesen:

1. Das Risiko, dass der gemessene Kaliumserumspiegel nicht im Zielbereich ist, ist für die Studiengruppe kleiner.
2. Die Menge an infundiertem Kalium ist in der Studiengruppe kleiner.
3. Die Dauer der benötigten intravenösen Substitution von Kalium ist in der Studiengruppe kürzer.

### Sekundäre Hypothesen:

1. Unter einer Kaliumsubstitution mit Inzolen-HK®-Lösung kommt es zu einer schnelleren Leberregeneration beziehungsweise zu einem geringeren Leberzellschaden.
2. Unter einer Kaliumsubstitution mit Inzolen-HK®-Lösung kommt es zu einer schnelleren Normalisierung der Inflammationsparameter.

### 3. Material und Methoden

Für die vorliegende Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ärztekammer des Saarlandes, 66111 Saarbrücken vom 29.11.2012 vor (Kenn-Nummer: 204/12).

#### 3.1. Material

Es wurde eine Kaliumchloridlösung (KCL-Braun®) der Firma B. Braun Melsungen AG (Melsungen, Deutschland) mit einem Kombinationspräparat mit Kaliumaspartat und weiteren Elektrolyten und Spurenelementen (INZOLEN®-HK) der Dr. Franz Köhler Chemie GmbH (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Deutschland) verglichen (siehe Tabelle 1).

Inzolen®-HK (Dr. F. Köhler Chemie), 20 ml	Kaliumchlorid 7,45 % Braun (B. Braun), 20 ml
3,6 Gramm (g) Kaliumaspartat (20 mmol K <sup>+</sup> ) 3,26 g Magnesiumaspartat (10 mmol Mg <sup>2+</sup> ) 1,2 g Natriumchlorid (20, 53 mmol Na <sup>+</sup> ) 9,6 mg Kupferaspartat (30 µmol Cu <sup>2+</sup> ) 16 mg Zinkaspartat (50 µmol Zn <sup>2+</sup> ) 6,4 mg Manganaspartat (18 µmol Mn <sup>2+</sup> ) 6,4 mg Cobaltaspartat (16 µmol Co <sup>2+</sup> ) Dexpanthenol 0,4 g	1,49 g Kaliumchlorid (20 mmol K <sup>+</sup> und 20 mmol Cl <sup>-</sup> )

Tabelle 1: Inhaltsstoffe Inzolen®-HK Lösung und Kaliumchloridlösung, je 20 ml

#### 3.2. Methode

##### 3.2.1. Bildung der Patientenkohorte und Untersuchungszeitraum

Die Studie wurde als prospektive Interventionsstudie mit historischer Kontrollgruppe (Beobachtungsstudie) durchgeführt. Zum 02.03.2013 erfolgte die Umstellung der intravenösen Kaliumsubstitution von Kaliumchlorid-Lösung (Kaliumchlorid 7,45 % Braun) auf Inzolen®-HK-Lösung. Es wurden 341 Patienten mit Hypokaliämie, die sich zwischen dem 02.03.2013 und dem 12.09.2014 auf der interdisziplinären operativen Intensivstation (IOI) befanden, prospektiv beobachtet (Studiengruppe) und mit einer retrospektiven Kontrollgruppe von 353 Patienten verglichen, die im Zeitraum vom 18.07.2011-01.03.2013 auf der IOI behandelt wurden. Auch die Kontrollgruppe wies eine substituitionsbedürftige

Hypokaliämie auf. Die Studiengruppe erhielt Inzolen®-HK-Lösung und, falls erforderlich, zusätzlich KCl-Lösung. Die Kontrollgruppe erhielt KCl-Lösung.

Alle beobachteten Patienten hatten vor der Behandlung auf der IOI einen großen Lebereingriff (Transplantation oder andere Leberchirurgie) erhalten (Leberpatienten) oder es wurde eine schwere Sepsis/ein septischer Schock diagnostiziert (Sepsispatienten). Diese beiden Patientengruppen wurden getrennt voneinander betrachtet.

Bei den Sepsispatienten hatten einige die entsprechende Diagnose schon in der Diagnoseliste in der elektronischen Krankenakte COPRA. Bei den übrigen wurde geprüft, ob sie die Kriterien einer schweren Sepsis/eines septischen Schocks erfüllten. Hier hielten wir uns an die Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend den American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)-Konsensus-Konferenz-Kriterien (siehe Abbildung 2) (7, 37).

<p><b>I. Nachweis der Infektion</b> Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien</p>
<p><b>II. Systemic inflammatory host response (SIRS) (mind. 2 Kriterien)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fieber (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>) oder Hypothermie (<math>\leq 36^{\circ}\text{C}</math>) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder –vesikale Messung</li> <li>▪ Tachykardie: Herzfrequenz <math>\geq 90</math> /min</li> <li>▪ Tachypnoe (Frequenz <math>\geq 20</math>/min) o. Hyperventilation (<math>\text{PaCO}_2 \leq 4.3</math> kPa/ <math>\leq 33</math> mmHg)</li> <li>▪ Leukozytose (<math>\geq 12000/\text{mm}^3</math>) oder Leukopenie (<math>\leq 4000/\text{mm}^3</math>) oder <math>\geq 10\%</math> unreife Neutrophile im Differentialblutbild</li> </ul>
<p><b>III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.</li> <li>▪ Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl <math>\leq 100.000/\text{mm}^3</math>. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.</li> <li>▪ Arterielle Hypoxämie: <math>\text{PaO}_2 \leq 10</math> kPa (<math>\leq 75</math> mmHg) unter Raumluft oder ein <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2</math>-Verhältnis von <math>\leq 33</math> kPa (<math>\leq 250</math> mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.</li> <li>▪ Renale Dysfunktion: Eine Diurese von <math>\leq 0.5</math> ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins <math>&gt; 2\times</math> oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.</li> <li>▪ Metabolische Azidose: Base Excess <math>\leq -5</math> mmol/l oder eine Laktatkonzentration <math>&gt; 1,5\times</math> oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.</li> </ul>
<p><b>Sepsis:</b> Kriterien I und II,  <b>Schwere Sepsis:</b> Kriterien I, II und III  <b>Septischer Schock:</b> Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck <math>\leq 90</math> mmHg bzw. ein–mittlerer arterieller Blutdruck <math>\leq 65</math> mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck <math>\geq 90</math> mmHg oder den arteriellen Mitteldruck <math>\geq 65</math> mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.</p>

Abbildung 2: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend den American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)-Konsensus-Konferenz Kriterien (37)

Die Patienten, die einen großen Lebereingriff/eine Lebertransplantation erhielten, konnten wir anhand der Diagnosen in der elektronischen Krankenakte COPRA herausfiltern

### 3.2.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die aufgrund einer Hypokaliämie eine intravenöse Kaliumsubstitution benötigten und sich mindestens 24 Stunden auf der IOI aufhielten. Des Weiteren mussten die Patienten vor der Aufnahme auf die IOI einen großen leberchirurgischen Eingriff erhalten haben oder eine schwere Sepsis/einen septischen Schock als Diagnose haben.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die minderjährig waren, sowie Patienten mit vorliegender Hybernatriämie, Kupferspeicherkrankheit oder weiteren in Tabelle 2 beschriebenen Kontraindikationen bezüglich Inzolen®-HK oder Kaliumchloridlösung..

<b>Einschlusskriterien</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notwendigkeit der Kaliumsubstitution</li> <li>• Mindestens 24 h Aufenthalt auf IOI</li> <li>• großer leberchirurgischer Eingriff/Transplantation oder schwere Sepsis/septischer Schock</li> </ul>	
<b>Ausschlusskriterien</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 18 Jahre</li> <li>• Kupferspeicherkrankheit</li> <li>• Hybernatriämie</li> <li>• Kontraindikationen gegen Inzolen®-HK oder Kaliumchloridlösung</li> </ul>	
<p><b>Kontraindikationen Inzolen®:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hybernatriämie</li> <li>- Hyperkaliämie</li> <li>- Hypermagnesiämie</li> <li>- Hypocalcämie</li> <li>- Kupferspeicherkrankheit</li> <li>- AV-Block</li> <li>- Niereninsuffiziente Patienten mit Neigung zur Hyperkaliämie</li> <li>- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten, wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Hypertonie</li> <li>- erhöhte Plasmaspiegel der in Inzolen®-HK enthaltenen Spurenelemente</li> <li>- Leberfunktionsstörungen, insbesondere mit Cholestase</li> <li>- Gleichzeitige Anwendung mit Elektrolytlösungen, die anorganisches Phosphat enthalten</li> <li>- Gleichzeitige Anwendung mit Suxamethonium</li> <li>- für Neugeborene und Kleinkinder nicht geeignet (11)</li> </ul>	<p><b>Kontraindikationen KCL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperkaliämie, Hyperchlorämie</li> <li>- Dehydratationszustände</li> <li>- Eingeschränkte exkretorische Nierenfunktion</li> <li>- Morbus Addison</li> <li>- Gamstorp-Syndrom</li> <li>- Sichelzellenanämie</li> <li>- Eingeschränkte Anwendung bei:</li> <li>- Gleichzeitiger Anwendung mit Suxamethonium, kardialer Dekompensation, gleichzeitiger Therapie mit kaliumsparenden Diuretika, Aldosteronantagonisten, ACE-Hemmern, potentiell nephrotoxischen Medikamenten, Herzglykoside (11)</li> </ul>

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Beobachtungsstudie

### 3.2.3. Beobachtungszeitraum und Durchführungsort

Der Beobachtungszeitraum war definiert vom Beginn der Kaliumsubstitution bis zur Verlegung oder zum Tod des Patienten, höchstens jedoch 5 Tage in Folge und mindestens 24 h. Die Studie fand auf der interdisziplinären operativen Intensivstation der Universität des Saarlandes in Homburg (Saar) statt.

### 3.2.4. Substitutionsschema und Zielbereich

Wir verabreichten Inzolen®-HK-Lösung und KCl-Lösung in folgender Weise:

2 Ampullen Inzolen®-HK-Injektionslösung (je 20 ml) plus beziehungsweise 2 Ampullen KCl-Lösung (je 20 ml) plus in einer 50-ml-Spritzenpumpe. Die maximale Zufuhr von Inzolen®-HK ist auf 40 ml/Tag beschränkt. Hatten die Patienten der Studiengruppe trotz der Tageshöchstdosis weiterhin einen Kaliumbedarf, erhielten sie zusätzlich Kaliumchloridlösung. Auch hier wurden vorher die Kontraindikationen geprüft (11). Der ärztlich angeordnete Zielbereich des Kaliumserumspiegels lag zwischen 4,0 - 5,5 mmol/l.

### 3.2.5. Erhebung des Datensatzes

Die Patientendaten wurden der elektronischen Krankenakte CRA 5.0 (COPRA System GmbH, Berliner Straße 112a, 13189 Berlin, Deutschland) und dem digitalen Patientendatenmanagementsystem (PDMS) SAP NetWeaver (SAP NetWeaver, GUI, Dateiversion: 7400.3.12.3366, SAP Deutschland SE & Co. KG, Hasso-Plattner-Ring 7, 69190 Walldorf, Deutschland) entnommen. Diese Daten wurden anonymisiert, in eine Excel®-Tabelle übertragen und ausgewertet (siehe Seite 55 im Anhang). Folgende Daten wurden erhoben:

#### I.) Stammdaten

- Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht
- Grund der Aufnahme auf die IOI (Leberoperation, viszeralchirurgische Operation (OP), Trauma, neurochirurgische OP, Notfall)
- Aufnahmezeitpunkt und Aufnahmezeitpunkt auf die IOI
- Einschulungsdatum und -zeitpunkt in die Studie
- Ende des Beobachtungszeitraumes (maximal 5 Tage oder durch Verlegung oder Tod definiert)
- Verlegungsdatum und -zeitpunkt von der IOI
- Beatmungsstunden auf der IOI
- Tod auf der IOI, falls eingetreten
- Entlassung aus dem Krankenhaus
- Tod im Krankenhaus, falls eingetreten

#### II.) Laufzeiten der Perfusoren

- Kaliumchlorid-Lösung [mmol/h]
- Inzolen®-HK Lösung [ml/h]
- Noradrenalin [ $\mu$ /kgKG/min]

- Insulin [IE/h]

### III.) Blutgasanalysen

- Datum und Uhrzeit
- Natrium [mmol/l], Kalium [mmol/l], Calcium [mmol/l], Glukose [mg%], Lactat [mmol/l], Base Excess [mmol/l]

### IV.) Laboruntersuchungen

- Labor vor Aufnahme (Labor Prä)
- Labor bei Aufnahme (Labor 0 beziehungsweise Baseline (BL))
- Labor im Verlauf (Labor 1,2,3...)
- Labor nach Entlassung von der IOI (Labor post)
- 

### Vorerkrankungen und Vormedikation

Vorerkrankungen	Vormedikation
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koronare Herzerkrankung (KHK)</li> <li>• Vitium</li> <li>• Myokardinfarkt</li> <li>• Vorhofflimmern</li> <li>• Apoplex</li> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Hämodialyse</li> <li>• Malignität</li> <li>• Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Nikotinabusus</li> <li>• Alkohol-Abusus (C2-Abusus)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Betablocker</li> <li>• Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer)</li> <li>• Angiotensin-1-Rezeptorantagonist (AT-1-Blocker)</li> <li>• Calciumantagonisten</li> <li>• Diuretika</li> <li>• Acetylsalicylsäure (ASS)</li> <li>• Marcumar</li> <li>• Amiodaron</li> <li>• Digitalis</li> <li>• Metformin</li> <li>• Insulin</li> <li>• Levothyroxin (L-Thyroxin)</li> <li>• Statin</li> </ul>

Tabelle 3: Vorerkrankungen und Vormedikation

Folgende Parameter wurden täglich während der Beobachtungsphase dokumentiert:

<b>Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kardiale Ereignisse (Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Asystolie)</li> <li>- apoplektische Ereignisse</li> <li>- Notwendigkeit der Hämodialyse</li> <li>- Waterlow-Skala</li> <li>- Keimnachweis in einer Blutkultur</li> </ul>
<b>Therapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kaliumsubstitution</li> <li>- Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin)</li> <li>- Vasopressin</li> <li>- Antiarrhythmische Therapie (Betablocker, Adenosin, Digitalis, Amiodaron)</li> <li>- Calcium</li> <li>- Torasemid intravenös (i.v.)</li> <li>- L-Thyroxin</li> <li>- Periduralkatheter</li> <li>- Insulin</li> <li>- parenterale Ernährungslösung (PEN)</li> <li>- Glucosezufuhr, außer PEN</li> <li>- Cardioversionen, Defibrillationen, Reanimationen</li> <li>- Volumentherapie (Kolloide, Humanalbumin)</li> <li>- Erythrozytenkonzentrate</li> </ul>
<b>Vitalparameter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittlerer arterieller Druck</li> <li>- Herzfrequenz</li> <li>- Körpertemperatur</li> <li>- Diurese, Gesamtbilanz</li> </ul>
<b>Scores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Simplified Acute Physiology Score (SAPS): Beinhaltet verschiedene, physiologische Parameter, anhand derer man Informationen zum Schweregrad und zur Prognose der Erkrankung erhält (48)</li> <li>- Therapeutic Intervention Scoring System (TISS): zur Berechnung des intensivmedizinischen Aufwand eines Patienten (48)</li> </ul>

Tabelle 4: Täglich dokumentierte Ereignisse (Komplikationen, Therapie, Vitalparameter, Scores)

### 3.3. Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden die Programme IBM® SPSS® Statistics, Version 20 (IBM®, Armonk, New York) und Microsoft® Excel® 2011, Version 14.0.0 (Microsoft®, Redmond, Washington) verwendet.

Die Fallzahlplanung erfolgte mit G\*Power7 2020, Version 3.1.9.6. Die Beratung zum statistischen Vorgehen erfolgte am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik an der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes.

### 3.3.1. Statistische Auswertung

Für kontinuierliche Variablen wurden die Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe mit dem unverbundenen, 2-seitigen T-Test auf statistische Signifikanz getestet. Beim Vergleich von Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test (Chi<sup>2</sup>-Test) zur Prüfung auf statistische Signifikanz genutzt.

Statistisch signifikante Unterschiede bei demografischen Merkmalen, Stammdaten, Vorerkrankungen und Vormedikationen zwischen Studiengruppe und Kontrollgruppe wurden als Confounder definiert. Der p-Wert für statistische Signifikanz ( $\alpha$ -Level) war mit 0,05 festgelegt.

### 3.3.2. Zielgrößen und Confounder

Beim Vergleich der Patientengruppen legten wir primäre und sekundäre Zielgrößen fest. Die interessierende Einflussgröße war die unterschiedliche Kaliumlösung.

Als primäre Zielgrößen für die Effektivität der Kaliumsubstitution wurden festgelegt:

1. Häufigkeit aller Kaliumserumwerte im zuvor festgelegten Zielbereich (4,0 - 5,5 mmol/l)
2. Menge an substituiertem Kalium in mmol/ kg Körpergewicht
3. Dauer der Kaliumsubstitution in Stunden

Als sekundäre Zielgrößen wurden festgelegt:

1. Leberregeneration, gemessen als Area under the Curve (AUC) von Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT), Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT), Bilirubin und International Normalized Ratio (INR) über 5 Tage
2. Inflammation, gemessen als AUC von Temperatur, Leukozyten, C-reaktivem Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) über 5 Tage

Die Beziehung zwischen den primären und sekundären Zielgrößen zur interessierenden Einflussgröße Kaliumlösung sowie zu den Confoundern wurde mittels Generalized Estimating Equations Modell (GEE-Modell) und linearer Regression untersucht. Es wurde die Odds Ratio beziehungsweise der (adjustierte) Regressionskoeffizient B berechnet.

### 3.3.3. Umgang mit fehlenden Daten

Bei fehlenden Werten von Einflussgrößen (zum Beispiel Confoundern) wurden die entsprechenden Fälle von SPSS ausgeschlossen, sofern die Einflussgrößen in der Analyse

vorkamen. Fehlende Laborwerte der Leberwerte ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT, Bilirubin und INR sowie der Entzündungsparameter Temperatur, Leukozyten, CRP und PCT wurden, falls möglich, durch Interpolation berechnet und ergänzt. Auch bei den Magnesiumserumspiegeln wurde Interpolation angewandt.

#### 3.3.4. Fallzahlplanungen

Sowohl bei den Leber- als auch bei den Sepsispatienten wurden a priori Fallzahlschätzungen anhand von Stichprobenanalysen aus der vorhandenen Dokumentation durchgeführt. Es wurde ein Alpha-Fehler von 5 % und ein Beta-Fehler von 10 % zugrunde gelegt.

Bei den Leberpatienten wurde eine Reduktion der ALAT um 20 % vom Ausgangswert innerhalb der ersten 5 Tage als klinisch relevant erachtet. Die mAUC wurde vorab mit  $850 \pm 400$  geschätzt. Die erforderliche Patientenzahl wurde auf 96 Patienten pro Gruppe geschätzt.

Bei den Sepsispatienten wurde eine Reduktion des Procalcitonins um 30 % vom Ausgangswert in einem Beobachtungszeitraum von 5 Tagen als klinisch relevant erachtet. Die mAUC über die ersten 5 Tage wurde vorab mit  $37 \pm 37$  geschätzt. Demnach betrug die erforderliche Patientenzahl, um einen realen Unterschied in dieser Größe nachzuweisen, 191 Patienten.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Leberpatienten

#### 4.1.1. Stammdaten, Vorerkrankungen und Vormedikation der Leberpatienten

	Studiengruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Beobachtungszeitraum	2.3.2013-12.9.2014 (559 Tage)	18.7.2011-1.3.2013 (592 Tage)	
Anzahl [n]	60	59	
Alter [Jahre]	61,3 ± 13,7	59,5 ± 14,0	0,47
Geschlecht [F: M]	25: 35	24: 35	0,91
Größe [cm]	170,5 ± 7,8	169,3 ± 7,5	0,36
Gewicht [kg]	79,6 ± 16,0	78,3 ± 17,9	0,69
SAPS bei Aufnahme	31 [23-39]	33 [27-40]	0,56
TISS bei Aufnahme	15 [9-22]	13 [9-19]	0,39
ICU-Mortalität [n]	9 (15,0 %)	10 (16,9 %)	0,77
KH-Mortalität [n]	15 (25,0 %)	11 (18,6 %)	0,40
ICU-Verweildauer [d]	4,0 [2,0-9,3]	6,0 [3,0-11,5]	0,17
Beobachtungsdauer [d]	3,5 [2,0-5,0]	5,0 [2,0-5,0]	0,13
Beobachtungsdauer ≥ 5 Tage [n]	24	31	0,17
Zuverlegte Fachabteilung			
Allgemeinchirurgie	32 (53,3 %)	26 (44,1 %)	0,31
Unfallchirurgie	3 (5,0 %)	4 (6,8 %)	0,68
Neurochirurgie	0	1 (1,7 %)	0,31
Notfallaufnahmen	23 (38,3 %)	19 (32,2 %)	0,48

Tabelle 5: Stammdaten der beiden Patientengruppen (Leberpatienten)

Angabe als Mittelwert ± Standardabweichung, absolute (relative) Häufigkeit oder Median [1. Quartil - 3.Quartil].

KH-Mortalität: Krankenhausmortalität, ICU: Intensivstation, SAPS: Simplified Acute Physiology Score II, TISS: Therapeutic Intervention Scoring System.

Die Tabelle 5 vergleicht die Merkmale der Leberpatienten mit Inzolensubstitution (Studiengruppe) mit denen, die KCI-Lösung erhielten (Kontrollgruppe). Die Daten wurden statistisch mithilfe des T-Tests und Chi<sup>2</sup>-Tests auf Signifikanz getestet. Es gab keine signifikanten Unterschiede der Stammdaten zwischen beiden Patientenkollektiven, sodass von einer homogenen Merkmalsverteilung zwischen den beiden Gruppen ausgegangen werden kann.

Auch bei den Vorerkrankungen (Tabelle 6) gab es keine signifikanten Unterschiede. Bei der Vormedikation mit AT1-Blockern und Diuretika konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In der Studiengruppe hatte kein Patient eine Vormedikation mit AT1-Blockern, in der Kontrollgruppe 5 (Chi<sup>2</sup>-Test: p = 0,02). In der Studiengruppe hatten 16 Patienten eine Vormedikation mit Diuretika, in der Kontrollgruppe 29 (Chi<sup>2</sup>-Test: p = 0,01). Eine Vormedikation mit AT-1-Blockern und eine Vormedikation mit Diuretika wurden als Confounder festgelegt, die möglicherweise einen Einfluss auf die interessierenden Zielgrößen haben könnten.

	<b>Studiengruppe (n = 60)</b>	<b>Kontrollgruppe (n = 59)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Vorerkrankungen</b>			
KHK	4 (6,7 %)	8 (13,6 %)	0,21
Vitium	6 (10 %)	7 (11,9 %)	0,74
Herzinfarkt	2 (3,3 %)	4 (6,8 %)	0,39
Vorhofflimmern	6 (10 %)	8 (13,6 %)	0,55
Apoplex	8 (13,3 %)	2 (3,4 %)	0,05
Art. Hypertonie	24 (40 %)	26 (44,1 %)	0,65
Hämodialyse	1 (1,7 %)	2 (3,4 %)	0,55
Malignität	28 (46,7 %)	28 (47,5 %)	0,93
COPD	5 (8,3 %)	5 (8,5 %)	0,98
Diab. Mellitus	15 (25 %)	17 (28,8 %)	0,64
Raucher	11 (18,3 %)	5 (8,5 %)	0,12
Alkoholkonsum	10 (16,7 %)	7 (11,9 %)	0,45
<b>Vormedikation</b>			
β-Blocker	20 (33,3 %)	26 (44,1 %)	0,23
ACE-Hemmer	10 (16,7 %)	9 (15,3 %)	0,83
AT1-Blocker	0	5 (8,5 %)	0,02
Calciumantagonisten	6 (10 %)	7 (11,9 %)	0,74
Diuretika	16 (26,7 %)	29 (49,2 %)	0,01
ASS	7 (11,7 %)	11 (18,6 %)	0,29
Marcumar	0	0	
Amiodaron	1 (1,7 %)	1 (1,7 %)	0,99
Digitalis	0	1 (1,7 %)	0,31
Metformin	5 (8,3 %)	3 (5,1 %)	0,48
Insulin	7 (11,7 %)	7 (11,9 %)	0,97

L-Thyroxin	7 (11,7 %)	13 (22,0 %)	0,13
Statin	6 (10 %)	11 (18,6 %)	0,18

Tabelle 6: Vorerkrankungen und Vormedikation (Leberpatienten)

Angabe als absolute (relative) Häufigkeit. KHK: koronare Herzkrankheit; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Diab. Mellitus: Diabetes mellitus (insulinabhängig und nicht-insulinabhängig), ACE: Angiotensin-converting enzyme, AT 1-Blocker: Angiotensin-1-Rezeptorantagonist, ASS: Acetylsalicylsäure

#### 4.1.2. Primäre Zielgrößen für Effektivität bei den Leberpatienten

Von insgesamt 119 Patienten wurden 50,4 % (n = 60) in die Studiengruppe und 49,6 % (n = 59) in die Kontrollgruppe aufgenommen. Die Einflussgröße war die unterschiedliche Kaliumlösung.

##### 4.1.2.1. Häufigkeit der Kaliumserumwerte im Zielbereich bei den Leberpatienten

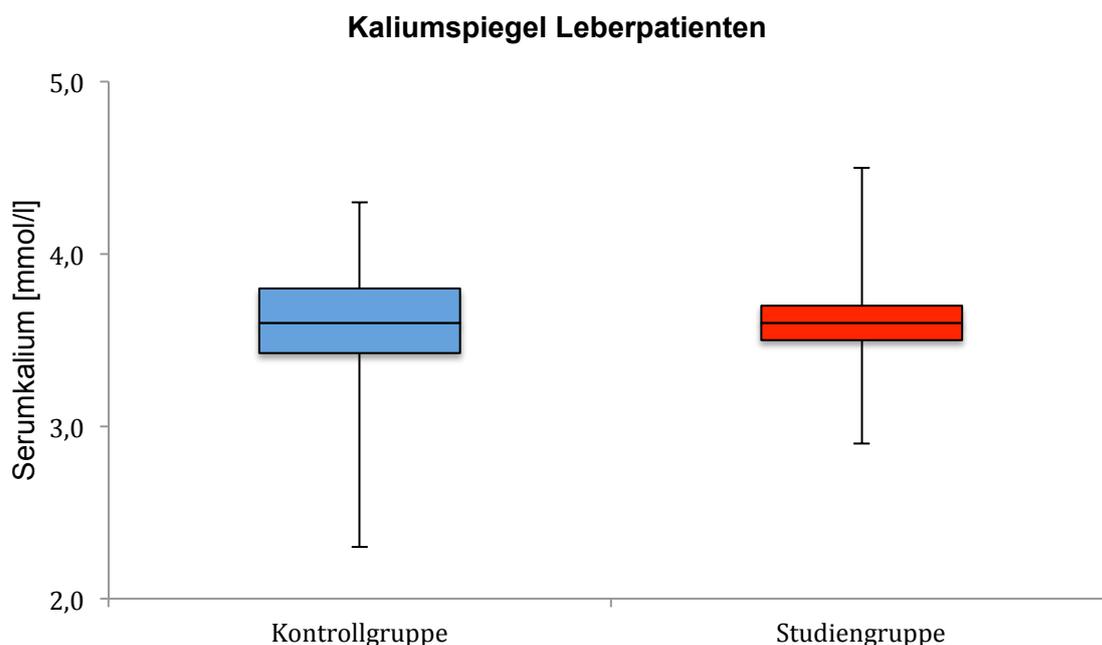


Abbildung 3: Kaliumserumspiegel Leberpatienten bei Studieneinschluss

Die beiden Boxplotdiagramme zeigen den Kaliumspiegel vor Beginn der ersten Kaliumsubstitution. Boxplotdiagramm (Median, 1. und 3. Quartil, 10- und 90-Perzentil).

Die Kaliumserumspiegel bei Studieneinschluss waren in beiden Gruppen etwa gleich hoch, der Median lag sowohl in der Studiengruppe als auch in der Kontrollgruppe bei 3,6 mmol/l (Abbildung 3). In beiden Gruppen wurde alle 6 Stunden eine Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt. Insgesamt gab es während des gesamten Beobachtungszeitraums in der Studiengruppe 810 BGAs und in der Kontrollgruppe 927 BGAs. In der Studiengruppe lagen

70 % aller Messungen des Kaliumserumspiegels im zuvor festgelegten Zielbereich zwischen 4,0 und 5,5 mmol/l. In der Kontrollgruppe waren 61,9 % aller Messungen im Zielbereich (siehe Tabelle 7).

	Studiengruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
Messungen im Zielbereich	567 (70,0 %)	574 (61,9 %)	1141 (65,7 %)
Messungen nicht im Zielbereich	243 (30,0 %)	353 (38,1%)	596 (34,3 %)

Tabelle 7: Messungen der Kaliumserumspiegel im Zielbereich (Leberpatienten)

Aufgrund von Messwiederholungen führten wir verallgemeinerte Schätzungsgleichungen (Generalized Estimating Equations) durch. Im univariaten GEE-Modell zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der verwendeten Kaliumlösung und der Häufigkeit der Kaliumserumspiegel im Zielbereich zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe (OR = 1,44, 95%-KI [1,01-2,04]; p = 0,044).

Die Confounder AT-1-Blocker und Diuretika zeigten im univariaten GEE-Test keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit der Kaliumserumspiegel im Zielbereich (p = 0,64 und p = 0,65). Auf eine multiple GEE-Testung wurde daher verzichtet.

Das Risiko, in der Kontrollgruppe nicht im Zielbereich zu liegen, war signifikant höher als in der Studiengruppe (OR = 1,44). Somit konnte die erste primäre Hypothese bestätigt werden.

#### Über- und Unterschreitung des Zielbereichs:

Hypokaliämien mit Kaliumwerten unter 3,5 mmol/l kamen in der Kontrollgruppe bei 3,45 % aller Messungen vor, in der Studiengruppe bei 2,59 %. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Chi<sup>2</sup>-Test, p = 0,29).

Hyperkaliämien mit Kaliumwerten > 5,5 mmol/l kamen in der Studiengruppe zu einem Anteil von 0,49 % vor, in der Kaliumgruppe waren es 0,54 % (Chi<sup>2</sup>-Test, p = 0,89). Es fanden sich somit bei den Leberpatienten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Vorkommens einer Hypo- oder Hyperkaliämie zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

#### 4.1.2.2. Menge an substituiertem Kalium bei den Leberpatienten

In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten im Beobachtungszeitraum im Durchschnitt  $3,36 \pm 2,96$  mmol/kg Kalium. In der Studiengruppe erhielten die Leberpatienten im Beobachtungszeitraum im Mittel  $1,77 \pm 1,86$  mmol/kg Kalium, davon  $1,26 \pm 1,57$  mmol/kg Kalium aus KCl-Lösung und  $0,51 \pm 0,57$  mmol/kg Kalium aus Inzolen®-HK-Lösung.

Die univariate lineare Regression wies einen signifikanten Unterschied zwischen der verwendeten Kaliumlösung und der Menge des substituierten Kaliums nach (Regressionskoeffizient  $B = -1,59$ ; 95%-KI  $[-2,48 - -0,69]$ ;  $p = 0,001$ ). Im Mittel erhielten die Patienten der Studiengruppe 1,59 mmol/kg Kalium weniger als die Patienten der Kontrollgruppe.

Für die im  $\chi^2$ -Test ermittelten signifikanten Confounder wurde ebenfalls eine univariate lineare Regression durchgeführt. Weder für die AT-1-Blocker ( $p = 0,68$ ) noch für die Diuretika ( $p = 0,26$ ) konnte ein signifikanter Einfluss auf die infundierte Kaliummenge nachgewiesen werden. Daher wurde auf eine multiple lineare Regression verzichtet. Die zweite primäre Hypothese wurde ebenfalls bestätigt, die infundierte Kaliummenge war in der Studiengruppe kleiner.

#### 4.1.2.3. Dauer der Kaliumsubstitution bei den Leberpatienten

Im Mittel wurde den Patienten der Studiengruppe für  $30,37 \pm 26,71$  h Kaliumlösung verabreicht, wohingegen in der Kontrollgruppe für  $55,75 \pm 36,89$  h Kaliumlösung infundiert wurde. In der univariaten linearen Regression zeigte sich ein hoch signifikanter Einfluss der verwendeten Kaliumlösung auf die Behandlungsdauer (Regressionskoeffizient  $B = 25,38$ ; 95%-KI  $[13,7-37,06]$ ;  $p < 0,001$ ). Die Patienten der Studiengruppe hatten im Mittel eine um 25,38 h kürzere Therapiedauer als die Patienten der Kontrollgruppe.

Die Confounder AT-1-Blocker ( $p = 0,21$ ) sowie Diuretika ( $p = 0,27$ ) hatten in der univariaten linearen Regression keinen Einfluss auf die Zielgröße Therapiedauer. Daher wurde keine multiple lineare Regression durchgeführt. Die dritte primäre Hypothese konnte somit ebenfalls bestätigt werden, da die Therapiedauer in der Studiengruppe kürzer war.

#### 4.1.3. Magnesiumserumspiegel der Leberpatienten

Es wurden die Mittelwerte der Magnesiumserumspiegel der Studiengruppe mit denen der Kontrollgruppe verglichen (Abbildung 4). Die interessierende Einflussgröße war auch hier die verwendete Kaliumlösung. Der mittlere Magnesiumserumspiegel lag in der Studiengruppe bei  $0,90 \pm 0,19$  mmol/l, in der Kontrollgruppe bei  $0,82 \pm 0,10$  mmol/l.

In der univariaten linearen Regression zeigte sich ein signifikanter Einfluss der verwendeten Kaliumlösung auf den Magnesiumserumspiegel (Regressionskoeffizient  $B = -0,09$ ; 95%-KI  $[-0,15 - -0,02]$ ;  $p = 0,007$ ). Die Patienten der Kontrollgruppe hatten einen im Mittel um 0,09 mmol/l niedrigeren Magnesiumserumspiegel als die der Studiengruppe.

Die Confounder AT-1-Blocker und Diuretika zeigten in der univariaten linearen Regression keinen signifikanten Einfluss auf den Magnesiumserumspiegel ( $p = 0,20$  und  $p = 0,19$ ), daher wurde auf eine multiple lineare Regression verzichtet. Für 23 der insgesamt 119 Patienten lag kein Magnesiumwert vor.

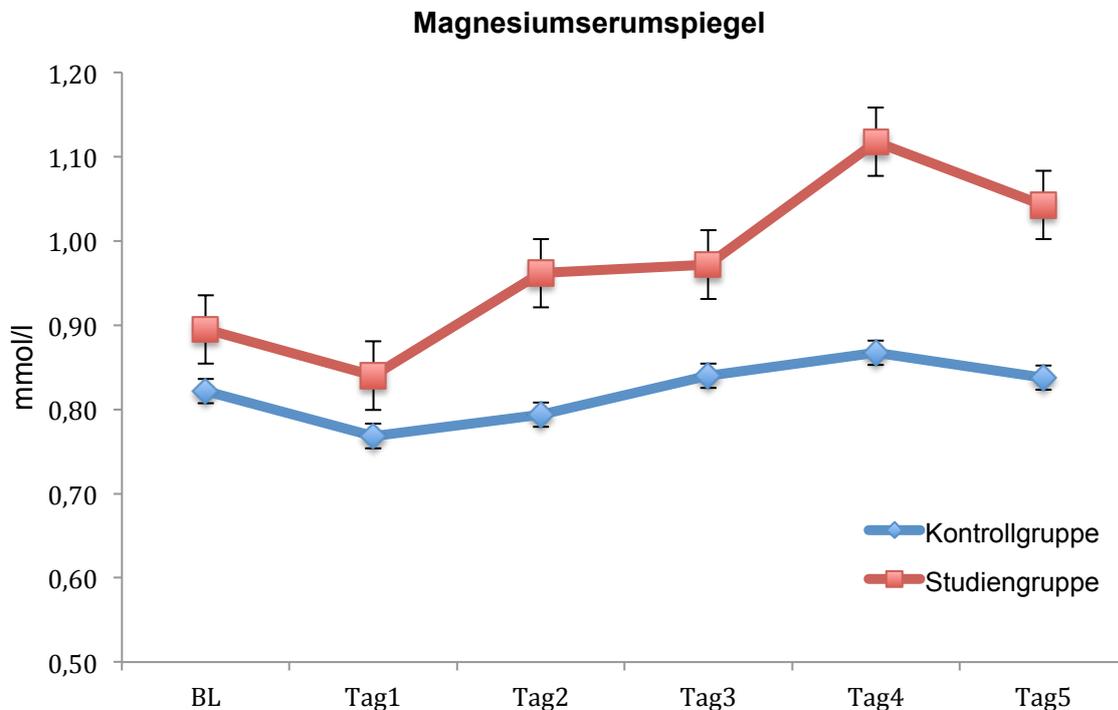


Abbildung 4: Magnesiumserumspiegel der Leberpatienten im zeitlichen Verlauf (Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler)

#### 4.1.4. Sekundäre Zielgröße Leberregeneration

Als Marker für die Leberzellschädigung nach Leberchirurgie betrachteten wir die Area under the curve über die ersten 5 Tage nach Studieneinschluss der Transaminasen ALAT und ASAT sowie von  $\gamma$ -GT, Bilirubin und INR. Die interessierende Einflussgröße war ebenfalls die verwendete Kaliumlösung. Die Beziehung zwischen der Kaliumlösung und den AUCs wurde mittels linearer Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der signifikanten Confounder AT1-Blocker und Diuretika untersucht.

	Studiengruppe		Kontrollgruppe		
	mAUC		mAUC		p-Wert
ASAT [U/L]	1522 ± 2111	n = 60	1198 ± 1423	n = 59	0,33
ALAT [U/L]	1374 ± 1720		1176 ± 1244		0,47
γ-GT [U/L]	591 ± 429		640 ± 828		0,69
Bilirubin [mg/dl]	12 ± 16		20 ± 31		0,08
INR	5,3 ± 1,6		6,3 ± 2,1		0,002

Tabelle 8: Marker für Zellschäden und Leberfunktionsparameter

Kumulierte Angabe als mittlere AUC, gemessen über 5 Tage. Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung. Der Einfluss der unterschiedlichen Kaliumlösungen auf die AUCs wurde mittels univariater linearer Regression untersucht.

In der univariaten linearen Regression zeigte sich kein signifikanter Einfluss der verwendeten Kaliumlösung auf den Verlauf der AUC über die ersten 5 Tage von ASAT ( $p = 0,33$ ) oder ALAT ( $p = 0,47$ ). Das Gleiche gilt für die Verläufe der AUC von  $\gamma$ -GT ( $p = 0,69$ ) und Bilirubin ( $p = 0,08$ ). Daher wurde auf die univariate Testung der Confounder AT1-Blocker und Diuretika verzichtet, ebenso auf eine multiple lineare Regression.

In der univariaten linearen Regression wurde ein signifikanter Einfluss der verwendeten Kaliumlösung auf die AUC der INR nachgewiesen (Regressionskoeffizient  $B = -1,06$ ; 95%-KI  $[-1,72 - -0,39]$ ;  $p = 0,002$ ). Der Confounder AT-1 Blocker zeigte in der univariaten linearen Regression keinen signifikanten Einfluss auf die AUC des INRs ( $p = 0,67$ ), jedoch eine Vormedikation mit Diuretika (Regressionskoeffizient  $B = 1,25$ ; 95%-KI  $[0,57-1,94]$ ;  $p < 0,001$ ). Es wurde daher eine multiple lineare Regression mit den signifikanten Einflussgrößen Kaliumlösung und Diuretika durchgeführt. Hier wurde weiterhin ein signifikanter Einfluss der Kaliumlösung auf den Verlauf der AUC festgestellt (adjustierter Regressionskoeffizient  $B = -0,83$ ; 95%-KI  $[-1,5 - -0,16]$ ;  $p=0,02$ ). Auch eine Vormedikation mit Diuretika zeigte in der multiplen linearen Regression einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der AUC des INR (adjustierter Regressionskoeffizient  $B = 1,05$ ; 95%-KI  $[0,36-1,74]$ ;  $p = 0,003$ ). Die Patienten der Studiengruppe hatten im Mittel eine um 0,83 kleinere AUC der INR als die der Kontrollgruppe.

#### 4.1.5. Statistische Poweranalyse bei den Leberpatienten

Die erforderliche Patientenzahl wurde anhand einer a-priori Poweranalyse auf 96 Patienten pro Gruppe festgelegt. Mit 60 bzw. 59 Patienten pro Gruppe wurden diese Fallzahlen nicht erreicht. Hierbei wurde von einer klinisch relevanten Reduktion der ALAT um 20 % ausgegangen.

Die mittlere AUC von ALAT über die ersten 5 Tage betrug in der Studiengruppe  $1374 \pm 1720$ , in der Kontrollgruppe  $1176 \pm 1244$ . Damit war die mAUC in der Studiengruppe sogar etwas größer als in der Kontrollgruppe. In der linearen Regressionsanalyse zeigte sich kein signifikanter Einfluss der unterschiedlichen Kaliumsubstitutionen auf die AUCs über die ersten 5 Tage von ALAT ( $p = 0,47$ ). Somit erscheint ein klinisch relevanter Unterschied beim Verlauf der Leberenzyme angesichts der Ergebnisse unwahrscheinlich.

## 4.2. Sepsispatienten

### 4.2.1. Stammdaten, Vorerkrankungen und Vormedikation der Sepsispatienten

	<b>Studiengruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
Beobachtungszeitraum	2.3.2013-12.9.2014 (559 Tage)	18.7.2011-1.3.2013 (592 Tage)	
Anzahl [n]	281	294	
Alter [Jahre]	$67,8 \pm 14,7$	$65,8 \pm 15,0$	0,12
Geschlecht [F:M]	108: 173	121: 173	0,51
Größe [cm]	$170,5 \pm 9,1$	$170,2 \pm 10,0$	0,73
Gewicht [kg]	$80,8 \pm 20,7$	$79,1 \pm 19,9$	0,32
SAPS bei Aufnahme	38 [31-46]	40 [32-46]	0,89
TISS bei Aufnahme	17 [13-22]	18 [13-21]	0,77
ICU-Mortalität [n]	81 (28,8 %)	71 [24,2 %]	0,20
KH-Mortalität [n]	102 (36,3 %)	89 [30,3 %]	0,13
ICU-Verweildauer [d]	9 [5-21]	10 [5-21]	0,62
Beobachtungsdauer [d]	7 [4-19]	8 [4-18]	0,84
Beobachtungsdauer $\geq$ 5 Tage [n]	202	216	0,67
Zuverlegte Fachabteilung			
Allgemeinchirurgie	138 (49,1 %)	148 (50,3 %)	0,77
Unfallchirurgie	32 (11,4 %)	47 (16 %)	0,11
Neurochirurgie	4 (1,4 %)	10 (3,4 %)	0,12
Notfallaufnahmen	203 (72,2 %)	209 (71,1 %)	0,76

Tabelle 9: Stammdaten der beiden Patientengruppen (Sepsispatienten)

Angabe als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, absolute (relative) Häufigkeit, oder Median [1. Quartil - 3. Quartil].

KH-Mortalität: Krankenhausmortalität, ICU: Intensivstation, SAPS: Simplified Acute Physiology Score II, TISS: Therapeutic Intervention Scoring System.

Tabelle 9 vergleicht die Merkmale der Sepsispatienten der Studiengruppe mit denen der Kontrollgruppe. Die Daten wurden statistisch mithilfe des T-Tests und Chi<sup>2</sup>-Tests auf Signifikanz getestet. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung der beiden Patientenkollektive, sodass von einer homogenen Merkmalsverteilung zwischen den beiden Gruppen ausgegangen werden konnte.

	<b>Studiengruppe (n = 281)</b>	<b>Kontrollgruppe (n = 294)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Vorerkrankungen</b>			
KHK	59 (21 %)	51 (17 %)	0,27
Vitium	49 (17 %)	52 (18 %)	0,94
Herzinfarkt	27 (10 %)	33 (11 %)	0,53
Vorhofflimmern	67 (24 %)	87 (30 %)	0,12
Apoplex	32 (11 %)	28 (10 %)	0,46
Art. Hypertonie	134 (48 %)	152 (52 %)	0,34
Hämodialyse	9 (3 %)	5 (2 %)	0,24
Malignität	103 (37 %)	82 (28 %)	0,03
COPD	39 (14 %)	47 (16 %)	0,48
Diab. mellitus	72 (26 %)	65 (22 %)	0,32
Raucher	26 (9 %)	40 (14 %)	0,10
Alkoholkonsum	30 (11 %)	34 (12 %)	0,74
<b>Vormedikation</b>			
β-Blocker	130 (46 %)	138 (47 %)	0,87
ACE-Hemmer	76 (27 %)	94 (32 %)	0,20
AT1-Blocker	3 (1 %)	30 (10 %)	< 0,0001
Calciumantag.	51 (18 %)	39 (13 %)	0,11
Diuretika	111 (40 %)	149 (51 %)	0,007
ASS	81 (29 %)	73 (25 %)	0,28
Marcumar	15 (5 %)	26 (9 %)	0,10
Amiodaron	13 (5 %)	10 (3 %)	0,45
Digitalis	5 (2 %)	16 (5 %)	0,02
Metformin	24 (9 %)	18 (6 %)	0,27
Insulin	28 (10 %)	20 (7 %)	0,17
L-Thyroxin	38 (14 %)	41 (14 %)	0,88
Statin	78 (28 %)	75 (26 %)	0,54

Tabelle 10: Vorerkrankungen und Vormedikation (Sepsispatienten)

Angabe als absolute (relative) Häufigkeit. KHK: koronare Herzkrankheit; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Diab. Mellitus: Diabetes mellitus (insulinabhängig und nicht-insulinabhängig), ACE: Angiotensin-converting enzyme, AT 1-Blocker: Angiotensin-1-Rezeptorantagonist, ASS: Acetylsalicylsäure

Bei den Vorerkrankungen (Tabelle 10) gab es einen signifikanten Unterschied beim Vorliegen einer Malignität. In der Studiengruppe hatten die Patienten signifikant häufiger eine

Malignität (Chi<sup>2</sup>-Test; p = 0,03). Außerdem hatten in der Kontrollgruppe signifikant mehr Patienten eine Vormedikation mit AT1-Blockern (30 vs. 3 Patienten; p < 0,0001) und Diuretika (149 vs. 111 Patienten; p = 0,007). In der Studiengruppe gab es signifikant weniger Vormedikationen mit Digitalis (5 vs. 16 Patienten; p = 0,02). Diese signifikanten Gruppenunterschiede wurden als Confounder für die weiteren Auswertungen berücksichtigt.

#### 4.2.2. Primäre Zielgrößen für Effektivität bei den Sepsispatienten

Von insgesamt 575 Patienten wurden 48,9 % (n = 281) in die Studiengruppe und 51,1 % (n = 294) in die Kontrollgruppe aufgenommen. Die interessierende Einflussgröße war die unterschiedliche Kaliumlösung.

##### 4.2.2.1. Häufigkeit der Kaliumserumwerte im Zielbereich bei den Sepsispatienten

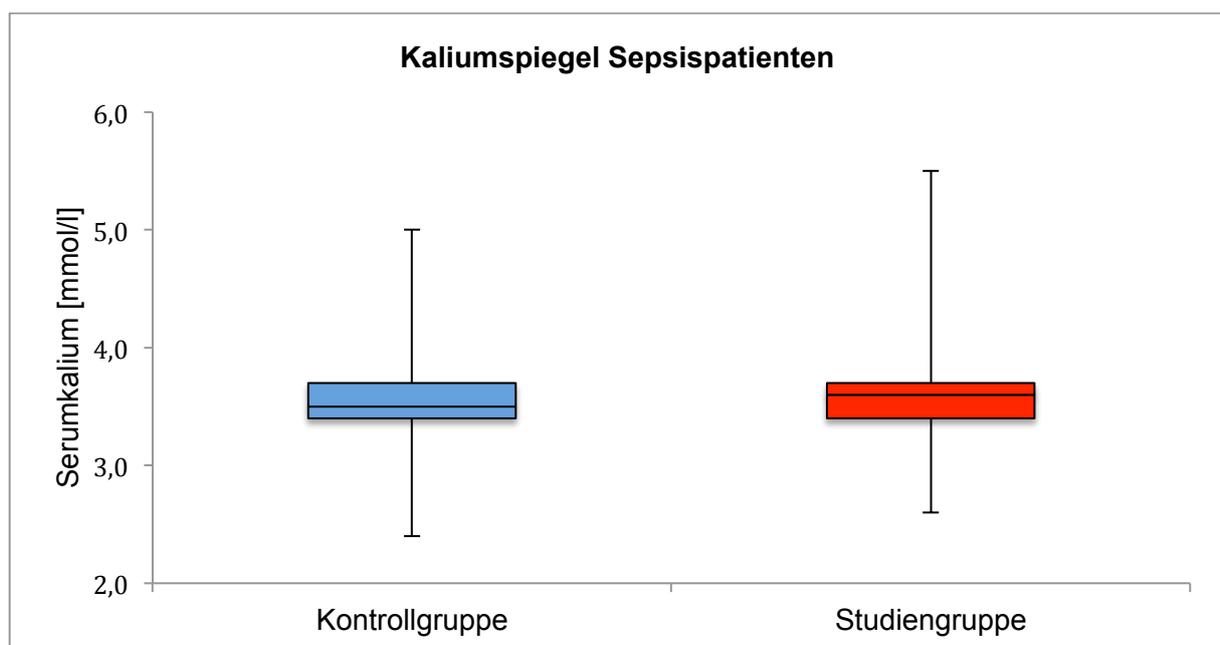


Abbildung 5: Kaliumserumspiegel Sepsispatienten bei Studieneinschluss  
Die beiden Boxplotdiagramme zeigen den Kaliumserumspiegel vor Beginn der ersten Kaliumsubstitution. Boxplotdiagramm (Median, 1. Und 3. Quartil, 10- und 90-Perzentil).

Die Kaliumausgangsspiegel waren in den beiden Gruppen vergleichbar. In der Studiengruppe lag der Kaliumserumspiegel im Median bei 3,6 mmol/l, in der Kontrollgruppe bei 3,5 mmol/l (Abbildung 5).

In beiden Gruppen wurde alle 6 Stunden eine Blutgasanalyse durchgeführt. Insgesamt gab es während des gesamten Beobachtungszeitraums in der Studiengruppe 5128 BGAs und in

der Kontrollgruppe 5507 BGAs. In der Studiengruppe waren 68,9 % aller Messungen des Kaliumserumspiegels im zuvor festgelegten Zielbereich zwischen 4,0 und 5,5 mmol/l. In der Kontrollgruppe waren 67 % aller Messungen im Zielbereich (siehe Tabelle 11).

	Studiengruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
Messungen im Zielbereich	3534 (68,9 %)	3692 (67 %)	7226 (67,9 %)
Messungen nicht im Zielbereich	1594 (31,1 %)	1815 (33 %)	3409 (32,1 %)

Tabelle 11: Messungen der Kaliumserumspiegel im Zielbereich (Sepsispatienten)

Aufgrund von Messwiederholungen führten wir verallgemeinerte Schätzungsgleichungen durch. Im univariaten GEE-Test zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Kaliumlösung auf die Häufigkeit der Messungen des Kaliumserumspiegels im Zielbereich ( $p = 0,08$ ). Daher wurde auf die Durchführung eines multiplen GEE-Tests verzichtet.

Bezüglich des Risikos, mit den Kaliumserumspiegeln nicht im Zielbereich zu liegen, konnte zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Somit konnte die erste primäre Hypothese nicht bestätigt werden.

#### Über- und Unterschreitung der Zielbereiche

Hypokaliämien mit Kaliumwerten unter 3,5 mmol/l kamen in der Kontrollgruppe bei 3,36 % aller Messungen vor, in der Studiengruppe bei 2,96 %. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p = 0,25$ ).

Hyperkaliämien mit Kaliumwerten  $> 5,5$  mmol/l kamen in der Studiengruppe zu einem Anteil von 0,88 % vor, in der Kontrollgruppe waren es 0,42 % (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p = 0,003$ ). Es gab somit bei den Sepsispatienten signifikant mehr Hyperkaliämien in der Studiengruppe.

#### 4.2.2.2. Menge an substituiertem Kalium bei den Sepsispatienten

In der Kontrollgruppe erhielten die Sepsispatienten im Beobachtungszeitraum im Durchschnitt  $3,87 \pm 2,78$  mmol/kg Kalium. In der Studiengruppe erhielten die Sepsispatienten im Mittel  $2,42 \pm 2,54$  mmol/kg Kalium aus KCl-Lösung und  $0,74 \pm 0,8$  mmol/kg Kalium aus Inzolen®-HK-Lösung, insgesamt also  $3,16 \pm 2,75$  mmol/kg Kalium.

Die univariate lineare Regression wies einen signifikanten Unterschied zwischen der verwendeten Kaliumlösung und der Menge des substituierten Kaliums zwischen Studiengruppe und Kontrollgruppe nach (Regressionskoeffizient  $B = -0,71$ ; 95%-KI  $[-1,16 - -0,26]$ ;  $p = 0,002$ ).

Für die im Chi<sup>2</sup>-Test ermittelten signifikanten Confounder wurde ebenfalls eine univariate lineare Regression durchgeführt. Weder für die AT-1-Blocker ( $p = 0,32$ ) noch für Digitalis ( $p = 0,09$ ) oder das Vorliegen einer Malignität ( $p = 0,32$ ) konnte ein signifikanter Einfluss auf die infundierte Kaliummenge nachgewiesen werden. Die Vormedikation mit Diuretika führte allerdings zu einem signifikanten Unterschied bei der Kaliummenge (Regressionskoeffizient  $B = -0,49$ ; 95%-KI  $[-0,95 - -0,02]$ ;  $p = 0,04$ ).

Es wurde daher eine multiple lineare Regression mit den in der univariaten linearen Regression signifikanten Einflussgrößen Kaliumlösung und Diuretika durchgeführt. Hier zeigte sich weiterhin ein signifikanter Einfluss der Kaliumlösung (adjustierter Regressionskoeffizient  $B = -0,79$ ; 95%-KI  $[-1,26 - -0,33]$ ;  $p = 0,001$ ) und der Vormedikation mit Diuretika (adjustierter Regressionskoeffizient  $B = -0,58$ ; 95%-KI  $[-1,04 - -0,12]$ ;  $p = 0,01$ ) auf die infundierte Kaliummenge. Den Patienten der Studiengruppe wurden im Mittel  $0,79$  mmol/kg Kalium weniger infundiert als den Patienten in der Kontrollgruppe. Die zweite primäre Hypothese wurde bestätigt, die infundierte Kaliummenge war in der Studiengruppe kleiner.

#### 4.2.2.3. Dauer der Kaliumsubstitution bei den Sepsispatienten

In der Kontrollgruppe wurde im Mittel über  $62,48 \pm 33,1$  h Kaliumlösung infundiert, in der Studiengruppe waren es  $46,00 \pm 32,96$  h. In der univariaten linearen Regression zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Kaliumlösung auf die Behandlungsdauer (Regressionskoeffizient  $B = -16,48$ ; 95%-KI  $[-21,89 - -11,06]$ ;  $p < 0,001$ ).

Für den Confounder AT-1 Blocker wurde in der univariaten linearen Regression ebenfalls ein signifikanter Einfluss auf die Behandlungsdauer festgestellt (Regressionskoeffizient  $B = 17,7$ ; 95%-KI  $[5,84 - 29,56]$ ;  $p = 0,004$ ). Für die übrigen Confounder konnte in der univariaten linearen Regression kein signifikanter Einfluss auf die Therapiedauer festgestellt werden (Diuretika:  $p = 0,45$ ; Malignität:  $p = 0,36$ ; Digitalis:  $p = 0,48$ ).

Es wurde eine multiple lineare Regression mit den in der univariaten linearen Regression signifikanten Einflussgrößen Kaliumlösung und AT1-Blocker durchgeführt. Hier konnte weiterhin ein hoch signifikanter Einfluss der Kaliumlösung auf die Behandlungsdauer festgestellt werden (Regressionskoeffizient  $B = -15,57$ , 95%-KI  $[-21,13 - -10,02]$ ;  $p < 0,001$ ) bei nicht signifikantem Einfluss des Confounders AT1-Blocker ( $p = 0,07$ ). Die Patienten der Studiengruppe hatten im Mittel eine um  $15,57$  h kürzere Behandlungsdauer als die der Kontrollgruppe. Die dritte primäre Hypothese konnte bestätigt werden, die Therapiedauer war in der Studiengruppe kürzer.

#### 4.2.3. Magnesiumserumspiegel der Sepsispatienten

Es wurden die Mittelwerte der Magnesiumserumspiegel der Studiengruppe mit denen der Kontrollgruppe verglichen (Abbildung 6). Die interessierende Einflussgröße war auch hier die verwendete Kaliumlösung.

Die mittleren Magnesiumserumspiegel unterschieden sich nicht. In der Studiengruppe lag der Mittelwert bei  $0,85 \pm 0,20$  mmol/l, in der Kontrollgruppe bei  $0,85 \pm 0,17$  mmol/l. In der univariaten linearen Regression zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Kaliumlösung auf den Magnesiumserumspiegel ( $p = 0,755$ ). Daher wurde der Einfluss der Confounder nicht weiter untersucht. Für 207 der insgesamt 575 Patienten lag kein Magnesiumwert vor.

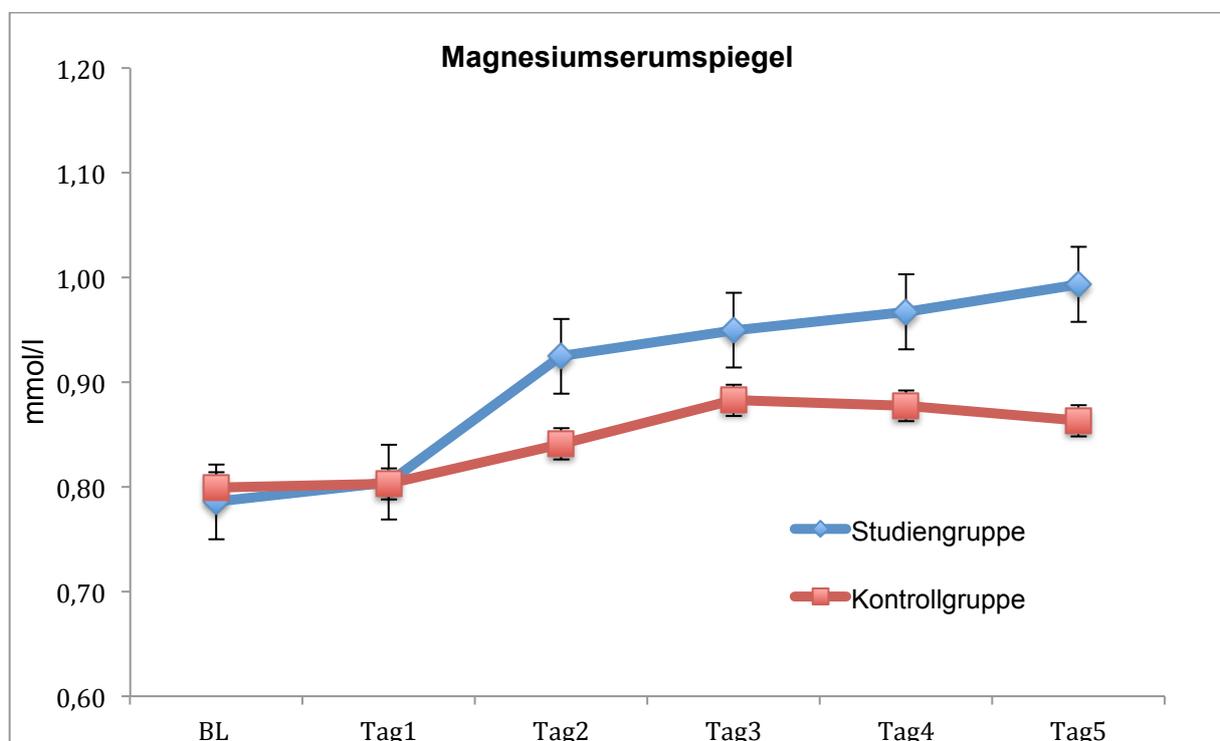


Abbildung 6: Magnesiumserumspiegel Sepsispatienten im zeitlichen Verlauf (Mittelwerte plus/minus Standardfehler)

#### 4.2.4. Sekundäre Zielgröße Inflammationsparameter

Als Marker für die Inflammation bei den Sepsispatienten betrachteten wir die AUC über die ersten 5 Tage der Parameter Temperatur, Leukozyten, CRP und PCT. Der Zusammenhang zwischen der verwendeten Kaliumlösung und den AUCs wurde mittels linearer Regressionsanalyse untersucht.

	Studiengruppe		Kontrollgruppe		
	mAUC		mAUC		p-Wert
Temperatur [°C]	159,29 ± 52,31	n = 281	162,18 ± 49,45	n = 294	0,49
Leukozyten [/nl]	65 ± 31,85		63,3 ± 32,24		0,53
CRP [mg/l]	746,75 ± 368,41		714,15 ± 349,91		0,28
PCT [ng/ml]	33,54 ± 94,54		24,28 ± 57,78		0,16

Tabelle 12: Marker für inflammatorische Reaktionen

Kumulierte Angabe als mittlere AUC, gemessen über 5 Tage. Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung. Der Einfluss der Kaliumlösungen auf die AUCs wurde mittels univariater linearer Regression untersucht.

In der univariaten linearen Regression zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der verwendeten Kaliumlösung und dem Verlauf der AUC über 5 Tage der Temperatur ( $p = 0,49$ ), der Leukozyten ( $p = 0,53$ ), des CRPs ( $p = 0,28$ ) und des PCTs ( $p = 0,16$ ). Daher wurde auf die univariate Testung der Confounder Malignität, AT-1-Blocker, Diuretika und Digitalis sowie auf eine multiple lineare Regression verzichtet.

#### 4.2.5. Statistische Poweranalyse bei den Sepsispatienten

Die erforderliche Patientenzahl wurde anhand einer a priori Poweranalyse auf 191 Patienten pro Gruppe festgelegt. Mit 281 bzw. 294 Patienten pro Gruppe wurden diese Fallzahlen überschritten. Es wurde von einer klinisch relevanten Reduktion des Procalcitonins um 30 % ausgegangen.

Die mittlere AUC von PCT über die ersten 5 Tage betrug in der Studiengruppe  $34 \pm 95$ , in der Kontrollgruppe  $24 \pm 58$ . In der univariaten linearen Regression zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Kaliumlösung auf die AUC von PCT ( $p = 0,16$ ). Eine klinisch relevante Reduktion des Procalcitonins wurde nicht durch Inzolen®-HK erreicht.

## 5. Diskussion

### 5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Studiengruppe der Leberpatienten wurden alle primären Zielgrößen für eine höhere Effektivität von Inzolen®-HK erfüllt. Das Risiko, dass die Kaliumserumspiegel nicht im Zielbereich lagen, war in der Kontrollgruppe signifikant größer ( $p = 0,04$ ; OR = 1,44; 95%-KI [1,01-2,04]). Die substituierte Kaliummenge war in der Studiengruppe geringer ( $1,77 \pm 1,86$  mmol/kg vs.  $3,36 \pm 2,96$  mmol/kg ;  $p = 0,001$ ) und die Behandlungsdauer kürzer ( $30,37 \pm 26,71$  h vs.  $55,75 \pm 36,89$  h,  $p < 0,001$ ).

Die erste sekundäre Zielgröße wurde nicht erfüllt, da es unter einer Kaliumsubstitution mit Inzolen®-HK nicht zu einer schnelleren Leberregeneration beziehungsweise zu einem geringeren Leberzellschaden kam. Die AUC von INR war in der Studiengruppe signifikant kleiner (adjustierter Regressionskoeffizient B = -0,83;  $p = 0,02$ ).

In der Gruppe der Sepsispatienten wurde die erste primäre Zielgröße für eine höhere Effektivität nicht erfüllt. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Risikos, mit den Kaliumserumspiegeln nicht im Zielbereich zu liegen, zwischen Studiengruppe und Kontrollgruppe festgestellt werden ( $p = 0,08$ ). In der Studiengruppe war allerdings die substituierte Kaliummenge signifikant geringer ( $3,16 \pm 2,75$  mmol/kg KG vs.  $3,87 \pm 2,78$  mmol/kg KG;  $p = 0,001$ ). Die Behandlungsdauer war in der Studiengruppe signifikant kürzer ( $62,48 \pm 33,1$  h vs.  $46 \pm 32,96$  h;  $p < 0,001$ ).

Die zweite sekundäre Zielgröße wurde nicht erfüllt. Unter einer Kaliumsubstitution mit Inzolen®-HK kam es nicht zu einer schnelleren Normalisierung der Inflammationsparameter.

### 5.2. Confounder

Bei den Leberpatienten gab es in der Kontrollgruppe signifikant mehr Patienten, die eine Vormedikation mit AT-1-Rezeptorantagonisten (5 vs. 0;  $p = 0,02$ ) und Diuretika (29 vs. 16;  $p = 0,01$ ) erhielten als in der Studiengruppe. Im Arzneiverordnungsreport von 2015 ließ sich hierfür keine Erklärung finden. Im Gegenteil, bei den AT-1-Rezeptorantagonisten gab es sogar 11 % mehr Verordnungen in 2014 im Vergleich zum Vorjahr. Diese Dynamik bestehe seit 2001 (3).

Bei den Diuretika-Verordnungen war 2014 lediglich ein leichter Rückgang bei den Thiazidkombinationen zu verzeichnen. Bei den hauptsächlich verordneten Schleifendiuretika war ein leichter Zuwachs bei den Verordnungen zu beobachten. Bei den Thiaziden waren die Verordnungszahlen relativ unverändert zum Vorjahr (32).

Auch bei den Sepsispatienten wurde eine signifikant größere Anzahl an Vormedikationen mit AT-1-Rezeptorantagonisten (30 vs. 3;  $p < 0,0001$ ) und Diuretika (149 vs. 111;  $p = 0,007$ ) in der Kontrollgruppe beobachtet. Dies deckt sich nicht mit den Zahlen des Arzneiverordnungsreportes. Die Ursache für den Unterschied zwischen der Studien- und Kontrollgruppe ist unklar (3, 32).

Bei den Sepsispatienten gab es signifikant weniger Patienten mit einer Digitalisvormedikation in der Studiengruppe als in der Kontrollgruppe (5 vs. 16;  $p = 0,02$ ). Als mögliche Ursache ist ein Rückgang der Verordnungen von Digitalis in den letzten Jahren zu nennen (28). Dies lässt sich mit der abnehmenden Relevanz dieses Medikaments in der Herzinsuffizienztherapie erklären. In der aktuellen ESC-Leitlinie wird Digitalis nur noch eine IIb-Empfehlung bei der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz ausgesprochen (29).

Bei den Sepsispatienten wurde außerdem eine signifikant größere Anzahl an Malignitäten in der Studiengruppe festgestellt (103 vs. 82;  $p = 0,03$ ). Nach Einsicht der Krebsregisterdaten des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. konnte allerdings keine Zunahme der altersstandardisierten Neuerkrankungsraten und der absoluten Neuerkrankungsraten zwischen den Jahren 2011 und 2014, also im Beobachtungszeitraum, festgestellt werden. Es zeichnet sich eine Tendenz zu abfallenden Raten ab (26).

### 5.3. Effektivität

In der Studie konnte eine signifikant höhere Effektivität der Kaliumsubstitution mit Inzolen®-HK-Lösung in der Population der Leberpatienten nachgewiesen werden. Auch bei den Sepsispatienten zeigte sich die Tendenz zu einer größeren Effektivität von Inzolen®-HK, wenn auch nicht alle primären Zielgrößen für eine größere Effektivität erfüllt werden konnten. Sowohl bei den Leberpatienten als auch bei den Sepsispatienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der substituierten Kaliummenge sowie bei der Therapiedauer. Die Kaliumsubstitution konnte in der Studiengruppe jeweils signifikant früher beendet werden, die substituierte Kaliummenge war in der Studiengruppe jeweils geringer.

Generell ist davon auszugehen, dass Patienten von einer schnelleren Beendigung einer parenteralen Kaliumsubstitution profitieren. Die zentralvenösen Zugängen, welche zu (nosokomialen) Infektionen und Thrombosen führen können, könnten schneller entfernt werden (17, 45, 47). Auch eine schnellere Entlassung von der IOI wäre durch eine frühere Beendigung der parenteralen Kaliumsubstitution denkbar. Allerdings konnten in der Studie keine signifikanten Unterschiede bei der ICU-Verweildauer festgestellt werden (siehe Seiten 26 und 33).

Nosokomiale Infektionen als spezielle Komplikationen wurden von uns nicht untersucht, daher kann zu einer unterschiedlichen Prävalenz in den Gruppen keine Aussage getroffen werden.

Aus wirtschaftlicher Sicht birgt eine schnellere Verlegung von der Intensivstation und eine schnellere Entlassung aus dem Krankenhaus Vorteile. Allerdings sind die Kosten für die Inzolentherapie deutlich höher als die für eine Therapie mit Kaliumchloridlösung (14, 15). Auch der logistische Aufwand bei einer regelhaften Anwendung von Inzolen®-HK wäre größer, da aufgrund der beschränkten Tagesdosis trotzdem zusätzlich noch KCL vorgehalten werden müsste. Daher müssten beide Lösungen bestellt und gelagert werden, was ebenfalls zu höheren Ausgaben führen würde.

### 5.3.1. Mögliche Ursachen der höheren Effektivität

#### 5.3.1.1. Kaliumaspartat

Während in der Kontrollgruppe Kalium in anorganischer Form als Kaliumchlorid substituiert wurde, liegt es in Inzolen®-HK als Kaliumhydrogenaspartat vor. Der mögliche Vorteil dieser Verbindung wird schon seit vielen Jahren in Studien untersucht, allerdings gibt es kaum aktuelle Studien und der Vorteil des Kaliumaspartats kann auch nicht von allen, im Folgenden vorgestellten Studien bestätigt werden.

Der Asparaginsäure wird eine „Elektrolytschlepper-Funktion“ nachgesagt, sie soll den Kaliumstrom nach intrazellulär erhöhen können. Ring et al. stellten bereits 1976 Untersuchungen zum Mechanismus der Beeinflussung der Kaliumaufnahme und zellulären Kaliumretention durch Aspartat und Glutamat vor (19). Hierbei konnten sie an einem einfachen Zellmodell nachweisen, dass Aspartat und Glutamat, welche beide monovalente anionische Aminosäuren sind und in unterschiedlicher Konzentration in allen Zellen vorkommen, durch Cotransport mit Kalium in die Zelle gelangen. Außerdem wurde ein gesteigertes Retentionsvermögen der Zellen für Kalium nachgewiesen, wenn die Zellen zuvor mit einer der beiden anionischen Aminosäuren angereichert worden waren (Glutamat oder Aspartat). Je nach Zelltyp spielte hier entweder Aspartat oder Glutamat eine dominierende Rolle (19).

Aus diesen Ergebnissen folgerten sie, dass es nicht nur hinsichtlich der aktiven Membranpassage eine Kopplung zwischen anionischen Aminosäuren und Kaliumionen geben müsse, sondern dass die anionischen Aminosäuren auch an der Einstellung des zytoplasmatischen Kaliumspiegels und an dessen Aufrechterhaltung beteiligt sind.

Bormann et al. veröffentlichten 1987 eine prospektive randomisierte Studie, in welcher 75 Patienten und Patientinnen, die sich einem Mitralklappenersatz unterzogen, unterschiedliche Elektrolytlösungen zur Kaliumsubstitution erhielten (8). Während eine Gruppe (n = 25) Kaliumchlorid erhielt, erhielten die beiden anderen Gruppen Kaliumaspartat (n = 25) bzw. Inzolen®-Lösung (n = 25). Es konnten höhere Kalium-, Magnesium-, Zink- und Kupferspiegel im Serum der Kaliumaspartat-Gruppe und der Inzolen®-Gruppe festgestellt werden. Diese Beobachtungen legten nahe, dass eine Kaliumsubstitution mit Kaliumaspartat effektiver war als mit Kaliumchlorid. Allerdings war die Studie mit nur 75 Patienten sehr klein angelegt und es war auch ein Effekt durch die Bretschneider Lösung zur Kardioplegie nicht auszuschließen, welche ebenfalls Kaliumchlorid enthält (12).

Wulf et al. veröffentlichten 1993 eine randomisierte Studie, in welcher 207 Patienten und Patientinnen sich einer Koronarbypassoperation unterzogen (50). In der einen Gruppe mit insgesamt 102 Patienten und Patientinnen erfolgte eine Kaliumsubstitution mit KCl-Lösung, die andere Gruppe mit 105 Patienten erhielt Inzolen®-Lösung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Kaliumserumkonzentration, während die Magnesiumserumspiegel in der Inzolengruppe signifikant höher waren. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Rhythmusverhaltens, sodass die Studie keinen Vorteil einer Kaliumsubstitution mit Inzolen® belegen konnte.

#### 5.3.1.2. Magnesium

Eine Ursache für die höhere Effektivität in den beiden Studiengruppen könnte das in Inzolen®-HK enthaltene Magnesium sein. Die Kalium- und Magnesiumhomöostasen sind eng miteinander verbunden, eine Hypomagnesiämie ist häufig mit einer Hypokaliämie assoziiert (39). Ein normaler intrazellulärer Magnesiumgehalt hemmt die Kaliumsekretion über den ROMK Channel im distalen Nephron und in den Sammelrohren. Durch einen Magnesiummangel wiederum kann es durch kontinuierliche Kaliumsekretion über den ROMK Channel zu einer therapierefraktären Hypokaliämie kommen (34). Außerdem ist Magnesium ein essentieller Co-Faktor der Natrium-Kalium-Pumpe. Durch die Bindung des Magnesiums an die Pumpe wird die ATP-Hydrolyse aktiviert, wodurch Energie für die Funktion der Pumpe freigesetzt wird (4). Somit fördert ein normaler Magnesiumserumspiegel die intrazelluläre Kaliumaufnahme. Dies wiederum führt zu stabilen Serumspiegeln und weniger Kaliumausscheidung über die Niere.

Bei den Leberpatienten lagen die Kaliumserumspiegel der Studiengruppe signifikant häufiger im Zielbereich von 4,0 - 5,5 mmol/l als in der Kontrollgruppe (p = 0,044). Zudem wurde ein

signifikant höherer mittlerer Magnesiumserumspiegel in der Studiengruppe festgestellt ( $0,90 \pm 0,19$  mmol/l vs.  $0,82 \pm 0,10$  mmol/l;  $p = 0,007$ ). Beide Ergebnisse würden die oben genannte Hypothese stützen, dass eine Magnesiumsubstitution zu normalen Magnesiumspiegeln und in der Folge zu stabileren Kaliumserumspiegeln führen kann.

Allerdings gab es bei der Auswertung der Magnesiumserumspiegel viele Fälle mit fehlenden Magnesiumwerten. Bei den Leberpatienten lag bei 19,3 % der Patienten kein einziger Magnesiumserumwert vor, bei den Sepsispatienten sogar bei 36 % der Patienten.

Bei den Sepsispatienten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe festgestellt werden, weder was die Häufigkeit der Kaliumserumwerte im Zielbereich betraf ( $p = 0,08$ ) noch bei den Magnesiumserumspiegeln ( $p = 0,755$ ).

#### 5.4. Leberregeneration

Unsere erste sekundäre Hypothese war, dass die Inzolentherapie im Vergleich zur KCI-Therapie zu einer schnelleren Leberregeneration führt. Bei den untersuchten Leberparametern ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT und Bilirubin zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der AUCs über 5 Tage zwischen den Gruppen. Die vorher in der Poweranalyse festgelegte klinisch relevante Reduktion der ALAT um 20 % in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde nicht erreicht.

Köhler und Ebel untersuchten bereits 1979 in einer prospektiven klinischen Studie, ob eine Therapie mit Inzolen®-Infusio-AM-Lösung bei Patienten mit akuten und chronischen Hepatitiden zu einer schnelleren Remission pathologischer Leberparameter führte (25). Hierzu wurden 50 Patienten, von denen 38 eine akute und 12 eine chronische Hepatitis aufwiesen, mit einem retrospektiven Patientenkollektiv ( $n = 50$ , davon  $n = 38$  mit akuter Hepatitis und  $n = 12$  mit chronischer Hepatitis) verglichen. Die eine Gruppe erhielt Inzolen®-Infusio-AM-Lösung, die andere dreimal täglich Silymarin und einmal wöchentlich einen handelsüblichen „Lebercocktail“, wobei die Inhaltsstoffe dieses Cocktails nicht angegeben wurden. Die Dauer der Behandlung richtete sich nach der Normalisierung der pathologischen Leberwerte.

In der Inzolengruppe konnte in 27 von den 38 Fällen mit akuter Hepatitis nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von 29 Tagen eine Normalisierung von ASAT und ALAT nachgewiesen werden. In 8 von 12 Fällen mit chronischer Hepatitis wurde nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von 53,5 Tagen eine vollständige Remission von ALAT und ASAT beobachtet. In der Kontrollgruppe (Silymarin und Lebercocktail) kam es bei der akuten Hepatitis nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von 42 Tagen zu einer Normalisierung von ASAT und ALAT, bei der chronischen Hepatitis nach 46 Tagen.

Köhler kam zu dem Ergebnis, dass die Leberenzyme bei den Patienten mit akuter Hepatitis in der Inzolengruppe signifikant schneller abfielen als in der Kontrollgruppe ( $p = 0,005$ ) und postulierte daher eine schnellere Regeneration unter Inzolentherapie. Bei den chronischen Hepatitiden konnte aufgrund zu niedriger Fallzahlen keine valide Aussage über einen Therapievorteil gemacht werden.

Die Ergebnisse erklärten die Autoren vor allem durch die Beseitigung der pathologisch erhöhten Permeabilität der Leberzellen durch Inzolen® sowie durch das Auffüllen der intrazellulären Magnesiumdepots, da die meisten Lebererkrankungen durch einen Magnesiummangel gekennzeichnet seien. Der Zusammenhang zwischen schweren Lebererkrankungen und Störungen im Elektrolythaushalt, unter anderem einer Hypomagnesiämie, konnte durch Literaturrecherche bestätigt werden (21, 49).

Die Fallzahlen in der angeführten Studie sind klein, außerdem gibt es seit 1979 Neuerungen in der Therapie der Hepatitiden, vor allem der chronischen. Daher ist unklar, ob die Inzolentherapie im Vergleich zu heutigen Therapiestandards ebenfalls klinisch signifikante Vorteile bei der Remission bietet. Außerdem muss angemerkt werden, dass in der benutzten Inzolen®-Infusio-AM-Lösung noch zusätzliche Inhaltsstoffe im Vergleich zur Inzolen®-HK-Lösung enthalten sind, die ebenfalls einen Einfluss auf die schnellere Remission der Leberwerte gehabt haben könnten (siehe Anhang: S. 60).

Im Gegensatz zu dieser Studie wies unser Patientenkollektiv keine Hepatitiden auf, sondern hatte eine große Leberoperation beziehungsweise Transplantation erhalten. Trotzdem ist in beiden Fällen von einer Schädigung der Leberzellen auszugehen und wir stellten uns ebenso die Frage, ob Inzolen® zu einer schnelleren Leberregeneration führen kann.

Letztlich fanden sich keine signifikanten Unterschiede der AUCs der Leberenzyme ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT und Bilirubin. Die sekundäre Hypothese, dass eine Kaliumsubstitution mittels Inzolen®-HK-Lösung zu einer schnelleren Leberregeneration führt als eine Substitution mittels KCl-Lösung, konnte nicht bestätigt werden.

#### 5.4.1. INR

Beim Verlauf der INR zeigte sich eine signifikant geringere AUC über die ersten 5 Tage in der Studiengruppe (siehe Seite 32). In der Literaturrecherche fanden sich Hinweise dafür, dass das in Inzolen®-HK enthaltene Magnesium für den INR-Unterschied verantwortlich sein könnte. Der mittlere Magnesiumserumspiegel war in der Studiengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $0,90 \pm 0,19$  mmol/l vs.  $0,82 \pm 0,10$  mmol/l;  $p = 0,007$ ).

In einer Single-Center, Querschnitts- und retrospektiven Studie untersuchten Ardahanli et al. die Beziehung zwischen den Magnesiumserumspiegeln, dem INR-Wert und dem Time in

Therapeutic Range-Wert (TTR) bei Patienten mit Antikoagulation durch den Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (5). Eingeschlossen wurden 169 Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit verschiedenen Indikationen für eine Antikoagulation mit Warfarin. Dabei wurde eine labile INR-Gruppe, bei der weniger als 60 % der INR-Werte im therapeutischen Zielbereich lagen, mit einer stabilen INR-Gruppe verglichen. In der stabilen Gruppe lagen 60 % und mehr der INR-Werte im Zielbereich. Der durchschnittliche INR war in der labilen INR-Gruppe höher als in der stabilen ( $3,7 \pm 2,9$  vs.  $3,2 \pm 0,3$ ;  $p = 0,03$ ).

In der stabilen INR-Gruppe wurden signifikant höhere Magnesiumserumspiegel als in der labilen Gruppe gemessen ( $1,8 \pm 0,2$  mg/dl vs.  $2,0 \pm 0,1$  mg/dl;  $p < 0,001$ ). In der binären multivariaten logistischen Regressionsanalyse war der Magnesiumwert der einflussreichste Faktor für die Stabilisierung des INR-Wertes ( $p < 0,001$ ). Daraus wurde gefolgert, dass der Magnesiumserumspiegel ein wichtiger Faktor für die Stabilisierung des INRs ist.

Dass Magnesium einen Einfluss auf die Messung des INR-Werts hat, postulierten van den Besselaar et al. in einer 2014 veröffentlichten Studie. Sie verglichen herkömmliche Natrium-Citrat-Röhrchen mit magnesiumarmen Natrium-Citrat-Röhrchen. Die herkömmlichen Vacutainer®-Natrium-Citrat-Röhrchen enthielten eine relativ hohe Konzentration an kontaminierenden Magnesiumionen. Tatsächlich kam es bei den Blutproben, die mit konventionellen Natrium-Citrat-Röhrchen entnommen wurden, zu einer verkürzten Prothrombinzeit und zu einer niedrigeren INR, was auf das in höherer Dosis enthaltene Magnesium zurückgeführt wurde (6).

Die oben genannten Studien sowie die Ergebnisse unserer Beobachtungsstudie weisen auf einen Einfluss von Magnesium auf den INR-Wert hin. Es kam jeweils zu einer niedrigeren INR. Ob tatsächlich die extrinsische Gerinnung durch Magnesium beeinflusst wird oder lediglich die Messung des INR-Werts bleibt unklar.

## 5.5. Inflammation

Die zweite sekundäre Hypothese war, dass eine Kaliumsubstitution mit Inzolen®-HK zu einer schnelleren Normalisierung der Entzündungsparameter bei Patienten mit schwerer Sepsis führt. Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden, obwohl die Patientenzahlen mit insgesamt 575 Patienten (Studiengruppe = 281, Kontrollgruppe = 294) deutlich größer waren als die a priori geschätzten Fallzahlen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede der AUCs der Entzündungsparameter.

## 5.6. Limitationen der Studie

Es handelte sich um eine monozentrische Studie, wodurch es, um auf hohe Patientenzahlen zu kommen, zu einer längeren Studiendauer kam als bei einer multizentrisch angelegten Studie. Der zeitliche Unterschied zwischen den Gruppen war mit 1-3 Jahren nicht groß. Eventuell wäre durch die Anlage der Studie als randomisiert kontrollierte Studie eine noch bessere Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen möglich gewesen.

Positiv hervorzuheben ist, dass alle Patienten auf der gleichen Intensivstation nach gleichen Standards behandelt wurden, sowohl die Kaliumsubstitution als auch andere standard operating procedures betreffend.

Kritisch anzumerken ist, dass aufgrund der Tageshöchstdosis der Inzolen®-HK-Lösung von 40 ml/24 h regelhaft zusätzlich KCl-Lösung zur Kaliumsubstitution infundiert werden musste. So wurde in der Studiengruppe, sowohl bei den Leber- als auch den Sepsispatienten, insgesamt deutlich mehr Kaliumchloridlösung infundiert als Inzolenlösung. Auch gelegentliche Verordnungsfehler und mögliche Kontraindikationen gegen Inzolen®-HK trugen zu diesem Ergebnis bei. Wäre es möglich gewesen, in der einen Gruppe nur Inzolen®-HK und in der anderen nur KCl-Lösung zu geben, wären eventuell noch deutlichere Unterschiede in den untersuchten Zielparametern aufgetreten. Dies ist aber aufgrund der vorgeschriebenen Tageshöchstdosis der Inzolenlösung nicht umzusetzen.

Weiterhin ist kritisch anzumerken, dass die Zahl der Leberresektionen in beiden Gruppen (Kontroll- und Studiengruppe) niedriger war als erwartet.

## 5.7. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte anhand einer großen Patientenzahl belegt werden, dass die Kaliumsubstitution mit Inzolen®-HK-Lösung bei Patienten nach großen Leberoperationen/Lebertransplantation eine höhere Effektivität hat als die mit einer Kaliumchloridlösung. Auch bei Patienten mit schwerer Sepsis zeigte sich die Tendenz zu einer höheren Effektivität von Inzolen®-HK. Mögliche Erklärungen bieten die folgenden in der Literatur beschriebenen Mechanismen:

Das enthaltene Kaliumaspartat führt zu einer verbesserten intrazellulären Kaliumaufnahme und zu einem verminderten Kaliumefflux aus der Zelle heraus (19). Durch die bessere intrazelluläre Kaliumaufnahme kommt es zu stabileren Kaliumserumspiegeln und somit zu einer geringeren Kaliumexkretion im distalen Nephron und in den Sammelrohren der Niere (31).

Des Weiteren spielt das in Inzolen®-HK enthaltene Magnesium eine wichtige Rolle, da ein normaler Magnesiumserumspiegel die Aktivität des ROMK Channels im distalen Nephron und somit die Kaliumexkretion hemmt (31, 34). Letztlich verbleibt also durch die beiden oben genannten Mechanismen mehr Kalium im Körper.

Trotz großer Fallzahl konnte die Studie bei Sepsispatienten keinen Vorteil der Kaliumsubstitution mit Inzolen®-HK bezüglich einer schnelleren Normalisierung der Inflammationsparameter nachweisen. Bei der Leberregeneration konnte ebenfalls kein Vorteil der Inzolentherapie festgestellt werden. Es konnte eine signifikant niedrigere INR in der Studiengruppe der Leberpatienten festgestellt werden, die vermutlich durch das in Inzolen®-HK enthaltene Magnesium zu erklären ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abu Hossain S, Amlal H, Chaudhry FA, Siddiqui F, Zahedi K (2011) Cellular and molecular basis of increased ammoniogenesis in potassium deprivation. *Am J Physiol-Ren Physiol* 301: F969–F978
2. Alscher MD (2019) Hypokaliämie. In: Alscher MD (Hrsg), *Referenz Nephrologie*. Thieme, Stuttgart, New York, 1. Auflage, Seiten 128–142
3. Anlauf M, Weber F (2015) Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg), *Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, Seiten 267–309
4. Apell HJ, Hitzler T, Schreiber G (2017) Modulation of the Na,K-ATPase by Magnesium Ions. *Biochemistry* 56: 1005–1016
5. Ardahanli I, Akhan O, Celik M (2022) The Effect of Serum Magnesium Level on Stable Anticoagulation in Patients Using Warfarin for Various Cardiac Indications. *Biol Trace Elem Res* 200: 4297–4302
6. van den Besselaar A, Berendes P, Cobbaert C, van Vlodrop I (2014) A comparative study of conventional versus new, magnesium-poor Vacutainer® Sodium Citrate blood collection tubes for determination of prothrombin time and INR. *Thromb Res* 134: 187–191
7. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W, Schein R, Sibbald W (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101: 1644–1655
8. von Bormann B, Boldt J, Hempelmann G, Kling D, Kling N, Scheld HH, Weidler B (1987) Modifizierte Substitution intrazellulärer Kationen. *Anaesthesist* 36: 26–31
9. Deutzmann R, Netzker R (2022) Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. In: Hauser K, Netzker R, Rassow J (Hrsg), *Duale Reihe Biochemie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 5. Auflage, Seiten 668–673
10. Deutzmann R, Netzker R (2022) Aldosteron. In: Hauser K, Netzker R, Rassow J (Hrsg), *Duale Reihe Biochemie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 5. Auflage, Seiten 670–672
11. Dr. Franz Köhler Chemie (2006) Basisinformation zu INZOLEN®-HK und INZOLEN®-KM 21
12. Dr. Franz Köhler Chemie (2020) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Custodiol
13. Fleischmann-Struzek C, Reinhart K, Schwarzkopf D (2022) Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin* 117: 264–268
14. Gelbe Liste Kaliumchlorid 7,45% MPC Braun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 20 ml | Gelbe Liste. Gelbe Liste Online [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Kaliumchlorid-7-45-MPC-Braun-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung-20-ml\\_505283](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Kaliumchlorid-7-45-MPC-Braun-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung-20-ml_505283) (Zugegriffen 16. Januar 2024)

15. Gelbe Liste Pharmindex Inzolen®-HK Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 20 ml Amp. | Gelbe Liste. Gelbe Liste Online [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Inzolen-HK-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung-20-ml-Amp\\_257655](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Inzolen-HK-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung-20-ml-Amp_257655) (Zugegriffen 22. Mai 2023)
16. Greenlee M, Kone BC, McDonough AA, Wingo CS, Youn J-H (2009) Narrative Review: Evolving Concepts in Potassium Homeostasis and Hypokalemia. *Ann Intern Med* 150: 619–625
17. Günther SC, Ara-Somohano C, Bonadona A, Cartier J-C, Chautemps M, Hamidfar-Roy R, Lugosi M, Minet C, Potton L, Ruckly S, Schwebel C, Styfalova L, Timsit J-F, Vésin A (2016) Complications of intravascular catheters in ICU: definitions, incidence and severity. A randomized controlled trial comparing usual transparent dressings versus new-generation dressings (the ADVANCED study). *Intensive Care Med* 42: 1753–1765
18. Hafer C (2022) Kalium in der Intensivmedizin. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 47: 35–56
19. Henschel W (1978) Die Rolle von Kalium-Magnesium-Aspartat in der operativen Medizin und Intensivtherapie: 10 Jahre Erfahrungen mit Inzolen. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1.Auflage
20. Herold, G. (Hrsg) (2022) Wasser-/Elektrolythaushalt Kalium. In: *Innere Medizin*. Köln, Seiten 581–585
21. Jiménez JV, Carrillo-Maravilla E, Carrillo-Pérez DL, García-Juárez I, Kershenobich D, Rosado-Canto R, Torre A (2017) Electrolyte and Acid–Base Disturbances in End-Stage Liver Disease: A Physiopathological Approach. *Dig Dis Sci* 62: 1855–1871
22. Kettritz R, Luft F (2020) Hypokaliämie. In: Zacharowski K, Kluge S, Marx G (Hrsg), Referenz Intensivmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1. Auflage, Seiten 97–102
23. Kirsch J (2020) Funktionen der Leber. In: Aumüller G, Aust G, Cobrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, et al. (Hrsg), *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 5. Auflage, Seite 721
24. Kochanek M, Böll B (2018) Volumenmanagement bei Sepsis und septischer Schock. *Dtsch Med Wochenschrift* 14: 1039–1049
25. Köhler FR, Ebel J (1979) Zur Therapie der akuten und chronischen Hepatitis - Eine klinische Untersuchung mit Inzolen-Infusio-AM. *Med Welt* 30: 1056–1060
26. Krebshäufigkeit - die aktuellen Zahlen. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/allgemeine-informationen/krebshaeufigkeit-die-aktuellen-daten.html> (Zugegriffen 5. Februar 2025)
27. Kurtz A, Wagner C (2021) Kalium: Bilanz und Funktion. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H (Hrsg), *Duale Reihe Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 4. Auflage
28. Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg) (2021) *Arzneiverordnungs-Report 2021 - Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer Verlag, Berlin

29. McDonagh TA, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Metra M, et al. (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42: 3599–3726
30. Mikkelsen AC, Aagaard NK, Thomsen KL, Vilstrup H (2023) Hypokalaemia – an active contributor to hepatic encephalopathy? *Metab Brain Dis* 38: 1765–1768
31. Oiseth S, Jones L, Maza E. Kaliumregulation durch die Niere: Physiologie | Lecturio <https://www.lecturio.de/artikel/medizin/kaliumregulation-durch-die-niere/> (Zugegriffen 14. Januar 2024)
32. Oßwald H, Mühlbauer B (2015) Diuretika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg), *Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer, Berlin, Heidelberg, Seiten 661–674
33. Palmer BF (2015) Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 10: 1050–1060
34. Palmer BF, Clegg DJ (2016) Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ* 40: 480–490
35. Paschke R (2023) Der Inselapparat des Pankreas: Insulin und Glucagon. In: Pape H, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg), *Physiologie*. Thieme, Stuttgart, New York, 10. Auflage
36. Phillips CT, Celi LA, Feng M, Wang J, Zhang Z (2019) Association of hypokalemia with an increased risk for medically treated arrhythmias. *PLoS ONE* 14: e0217432
37. Reinhart K, Bardutzky J, Bone H, Brunkhorst F, Dempfle C, et al. (2005) AWMF S2k-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis
38. Rondon-Berrios H, Velez JCQ (2022) Hyponatremia in Cirrhosis. *Clin Liver Dis* 26: 149–164
39. Ryan MP (1993) Interrelationships of magnesium and potassium homeostasis. *Miner Electrolyte Metab* 19: 290–295
40. Sakka S (2023) Kalium-was Intensivmedizinerinnen und Intensivmediziner wissen sollten. *Anästh Intensivmedizin* 64: 447–459
41. Saravi B, David S, Feldheiser A, Goebel U, Hassenzahl LO, Jung C, Stopfkuchen-Evans M, Wollborn J (2023) Capillary leak and endothelial permeability in critically ill patients: a current overview. *Intensive Care Med Exp* 11: 96
42. Schmoch T, Brenner T, Richter D (2021) Flüssigkeitstherapie. In: Weigand M, Hecker A, Mayer K, Michalski D (Hrsg), *Intensivmedizin compact*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1. Auflage, Seiten 224–228
43. Schwab A, Oberleithner H (2023) Die Kaliumbilanz. In: Pape H, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg), *Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 10. Auflage, Seiten 489–493
44. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J (2017) Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int* 92: 37–46

45. Timsit J-F, Baleine J, Bernard L, Calvino-Gunther S, Darmon M, Dellamonica J, Desruennes E, Leone M, Lepape A, Leroy O, Lucet J-C, Merchaoui Z, Mimoz O, Misset B, Parienti J-J, Quenot J-P, Roch A, Schmidt M, Slama M, Souweine B, Zahar J-R, Zingg W, Bodet-Contentin L, Maxime V (2020) Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 10: 118
46. Tokarz VL, Klip A, MacDonald PE (2018) The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol* 217: 2273–2289
47. Wałaszek M, Dobroś W, Gniadek A, Kołpa M, Kosiarska A, Siadek J, Wolak Z (2016) The risk factors for hospital-acquired pneumonia in the Intensive Care Unit. *Przegl Epidemiol* 70: 15–20, 107–110
48. Wetsch WA, Hinkelbein J, Spöhr F (2018) Scoring-Systeme. In: *Kurzlehrbuch Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2. aktualisierte Auflage, Seiten 121–122
49. Winrich EJ, Gala KS, Parajuli D, Royer AJ, Tiwari H, Vatsalya V (2023) Characterization of Hypomagnesemia in Alcoholic Hepatitis Patients and Its Association with Liver Injury and Severity Markers. *J Clin Med* 12: 2968
50. Wulf H, Hollander D, Petry A, Schulzeck S (1993) Kaliumsubstitution bei koronarchirurgischen Eingriffen: K<sup>+</sup>-Mg<sup>++</sup>- Aspartat-Komplex (Inzolen) versus Kaliumchlorid. *Anaesthesiol Reanim* 18: 158–163
51. Zarbock A, Saadat-Gilani K (2021) Kalium. In: Weigand M, Hecker A, Mayer K, Michalski D (Hrsg), *Intensivmedizin compact*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1. Auflage, Seiten 473–475

## 7. Publikationen und Danksagung

### 7.1. Publikationen

Die wissenschaftliche Publikation „Eine Analyse dokumentierter Behandlung verschiedener Kalium Substitutionsstandards“ von Katharina Siegmund, Bent Zigran, Hagen Bomberg, Thomas Volk, Andreas Meiser wurde als Poster auf dem Hauptstadtkongress der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie im September 2015 in Berlin vorgestellt.

### 7.2. Danksagungen

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Volk danke ich für die Möglichkeit, meine Promotion in der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfallmedizin und Schmerztherapie durchführen zu dürfen, sowie für die Vergabe des Themas. Außerdem bedanke ich mich für die geduldige und zuverlässige Unterstützung während des gesamten Schreibprozesses.

Herrn PD Dr. Andreas Meiser möchte ich für die dauerhafte, schnelle und sehr angenehme Unterstützung in jeder Phase der Promotion danken. Ohne seine Unterstützung wäre der Abschluss dieser Arbeit sicher nicht möglich gewesen.

Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil aus dem Fachbereich "Klinische Medizin" am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik danke ich vielmals für die umfassende statistische Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Frau Karen Salm und Frau Kathrin Meiers möchte ich für die Hilfe beim Übertragen der Patientendaten sowie für die freundliche Zusammenarbeit danken.

Meinen Eltern Reinhard und Cornelia Siegmund danke ich für ihre andauernde liebevolle und vielseitige Unterstützung.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Mann Florian und meinen Kindern Karl und Charlotte für die mentale Unterstützung und vor allem ihre Geduld bedanken.

# 8. Anhang und Verzeichnisse

## 8.1. Anhang

The screenshot shows an Excel spreadsheet with a data table. The table has columns for patient information (ID, Name, Date of Birth, Sex) and various laboratory test results. The tests include Hemoglobin (Hb), Hematocrit (Hct), Hemoglobin A1c (HbA1c), and various electrolyte and enzyme levels. The data is organized in a grid format with multiple rows and columns.

Abbildung 7: Dateneingabemaske im Programm Microsoft Excel® Teil 1

The screenshot shows a more detailed Excel spreadsheet with a data table. The table has columns for patient information (ID, Name, Date of Birth, Sex) and a wide range of laboratory test results. The tests include Hemoglobin (Hb), Hematocrit (Hct), Hemoglobin A1c (HbA1c), and various electrolyte and enzyme levels. The data is organized in a grid format with multiple rows and columns.

Abbildung 8: Dateneingabemaske im Programm Microsoft Excel® Teil 2

Inzolen®-Infusio-AM enthält in 500 ml:	
9,0 g Kalium-DL-hydrogenaspartat	= 50 mval K <sup>+</sup>
9,0 g Magnesium-bis-(DL-hydrogenaspartat)	=50 mval Mg <sup>2+</sup>
1,5 g Natriumchlorid	= 25,6 mval Na <sup>+</sup>
0,048 g Zink-bis-(DL-hydrogenaspartat)	=9,53 mg Zn
0,01 g Kupfer (II)-bis-(DL-hydrogenaspartat)	= 1,89 mg Cu
0,016 g Mangan (II)-bis-(DL-hydrogenaspartat)	= 2,41 mg Mn
0,016 g Kobalt (II)-bis-(DL-hydrogenaspartat)	= 2,28 mg Co
0,050 g Eisen (III)-tris-(DL-hydrogenaspartat)	= 6,14 mg Fe
2 g N-Acetylmethionin	
0,5 g Panthenol	
25 g Sorbit	

Tabelle 13: Inhaltsstoffe Inzolen®-Infusio-AM

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Therapie der Hypokaliämie, modifiziert nach (22).....	13
Abbildung 2:	Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend den ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz Kriterien.....	18
Abbildung 3:	Kaliumserumspiegel Leberpatienten bei Studieneinschluss.....	28
Abbildung 4:	Magnesiumserumspiegel Leberpatienten im zeitlichen Verlauf.....	31
Abbildung 5:	Kaliumserumspiegel Sepsispatienten bei Studieneinschluss.....	36
Abbildung 6:	Magnesiumserumspiegel Sepsispatienten im zeitlichen Verlauf.....	39
Abbildung 7:	Dateneingabemaske im Programm Microsoft Excel® Teil 1.....	55
Abbildung 8:	Dateneingabemaske im Programm Microsoft Excel® Teil 2.....	55

## 8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Inhaltsstoffe Inzolen®-HK Lösung und Kaliumchloridlösung, je 20 ml...	17
Tabelle 2:	Ein- und Ausschlusskriterien der Beobachtungsstudie.....	20
Tabelle 3:	Vorerkrankungen und Vormedikation.....	22
Tabelle 4:	Täglich dokumentierte Ereignisse (Komplikationen, Therapie, Vitalparameter, Scores).....	23
Tabelle 5:	Stammdaten der beiden Patientengruppen (Leberpatienten).....	26
Tabelle 6:	Vorerkrankungen und Vormedikation (Leberpatienten).....	27
Tabelle 7:	Messungen der Kaliumserumspiegel im Zielbereich (Leberpatienten)	29
Tabelle 8:	Marker für Zellschäden und Leberfunktionsparameter.....	32
Tabelle 9:	Stammdaten der beiden Patientengruppen (Sepsispatienten).....	33
Tabelle 10:	Vorerkrankungen und Vormedikation (Sepsispatienten).....	35
Tabelle 11:	Messungen der Kaliumserumspiegel im Zielbereich (Sepsispatienten)	37
Tabelle 12:	Marker für inflammatorische Reaktionen.....	40
Tabelle 13:	Inhaltsstoffe Inzolen®-Infusio-AM.....	56

## **9. Lebenslauf**

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

Tag der Promotion: 21. Juli 2025

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

Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. Thomas Volk  
Univ.- Prof. Dr. med. Matthias Glanemann