



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2022-B-331 Patiromer**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Patiomer

#### [Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Für Erwachsene liegen folgende Beschlüsse nach § 35a SGB V vor:  
- Patiomer (Beschluss vom 20.09.2018)  
- Natrium-Zirconium-Cyclosilicat (Beschluss vom 16.09.2021)

Für Kinder und Jugendliche liegen keine Beschlüsse nach § 35a SGB V vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Patiomer V03AE09 Veltassa®	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Veltassa ist angezeigt zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen und <u>Jugendlichen ab 12 Jahren</u> . (Hinweis: die Zulassungserweiterung bezieht sich auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahre)
Poly(styrol-co-divinylbenzol)- sulfonsäure, als Salz V03AE01 (z.B. Resonium A®, CPS Pulver®, ...)	Behandlung der Hyperkaliämie.
Natrium-Zirconium-Cyclosilicat V03AE10 Lokelma®	Lokelma ist indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie <b>bei erwachsenen Patienten</b> .  Achtung: Für Kinder und Jugendliche ist Lokelma nicht zugelassen!

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2022-B-331 (Patiromer)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 24. Januar 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	34
Referenzen .....	36

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
Ca <sup>2+</sup>	Calcium ion
CKD	Chronic kidney disease
CPS	Calcium polystyrene sulphonate
DKA	Diabetic ketoacidosis
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ESRD	End-stage renal disease
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomerular filtration rate
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HD	Haemodialysis
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
K <sup>+</sup>	Potassium ion
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RAASi	Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitor
RR	Relatives Risiko
RRT	Renal replacement therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPS	Sodium polystyrene sulphonate
SZC	Sodium Zirconium Cyclosilicate
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung der Hyperkaliämie

*Hinweise zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hyperkaliämie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.01.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 245 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Zhang Y et al., 2021 [2].

Effects and safety of a novel oral potassium-lowering drug-sodium zirconium cyclosilicate [SZC] for the treatment of hyperkalemia: a systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

[...] to better identify the efficacy and safety of SZC in the treatment of hyperkalemia.

#### Methodik

##### Population:

- Study population comprised participants aged 18 years old or older with hyperkalemia (defined as sK<sup>+</sup> 5.1 mmol/L)

##### Intervention:

- Comparison of therapeutic effects of SZC in patients with hyperkalemia

##### Komparator:

- Placebo

##### Endpunkte:

- change in sK<sup>+</sup>
- safety data of drug-related adverse events  
proportions of responders (defined as patients with sK<sup>+</sup> < 6.0 mmol/L between 1 and 4 h, and < 5.0 mmol/L at 4 h, and not requiring additional therapy for hyperkalemia)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (from 1950 to Sep 2020), EMBASE (from 1970 to Sep 2020), and the Cochrane Library database (from 1950 to Sep 2020) using PubMed and Ovid search engines [...]
- We also searched relevant reference lists from identified trials and review articles.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 104 articles, and eventually, seven studies with 1697 patients were included



Study	Baseline sK+ (mmol/L)	Number of patients	Treatment		Duration	Endpoint results	Medical history: n (%)	RAASI: n (%)
			SZC	control				
David 2015 Phase 3	5.36 ± 0.66	I-phase n = 754	I-phase: SZC 1.25-10 g tid	I-phase: placebo	I-phase: 48 h	Change in sK+ at 48 h	CKD: 463 (61.5%); HF: 300 (39.8%); DM: 451 (59.9%)	502 (66.7%)
		M-phase n = 543	M-phase: SZC 1.25-10 g tid	M-phase: placebo	M-phase: 14 days			
DIALIZE 2019 Phase 3b	NA	n = 196	SZC 5 g qd or placebo on nondialysis days	placebo	4 weeks	Proportion of responders	CKD: 196 (100%)	NA
ENERGIZE 2020 Phase 2	6.43 ± 0.7	n = 70	10 g SZC tid + insulin + glucose during a 10-h period	placebo + insulin + glucose	4 h	Change in sK+ at 4 h	CKD: 25 (41.7%); HF: NA; DM: 21 (30%)	25 (35.7%)
HARMONIZE 2014 Phase 3	5.6 ± 0.4	I-phase n = 258	I-phase: SZC 10 g tid		I-phase: 48 h	Proportion of patient with normokalemia	CKD: 152 (64.1%); HF: 87 (36.7%); DM: 157 (66.2%)	163 (68.8%)
		M-phase n = 237	M-phase: SZC 5-15 g/day	M-phase: placebo	M-phase: 14 days			
HARMONIZE 2019 Phase 3	5.71 ± 0.5	I-phase n = 267	I-phase: SZC 10 g tid for 48 h		I-phase: 48 h	Proportion of patient with normokalemia	CKD: 209 (78.3%); HF: 50 (18.7%); DM: 172 (64.4%)	204 (76.4%)
		M-phase n = 248	M-phase: SZC 5 g and 10 g qd for 28 days	M-phase: placebo	M-phase: 28 days			
Kashihara 2020 Phase 2/3	5.6 ± 0.4	103	SZC 5 g and 10 g tid for 48 h	placebo	48 h	Proportion of patient with normokalemia	CKD: 78 (75.5%); HF: 14 (13.61%); DM: 62 (60.2%)	80 (77.7%)
Stephen 2015 Phase 2	5.09 ± 0.37	n = 90	SZC 0.3 g, 3 g, and 10 g tid	placebo	48 h	Change in sK+ at 48 h	CKD: 56 (60.9%); HF: NA; DM: 50 (55.5%)	NA

SZC, Sodium zirconium cyclosilicate; I-phase, initial phase (or correction phase); M-phase, maintenance phase; tid, three times daily; qd, once daily; CKD, Chronic kidney disease; DM, Diabetic mellitus; HF, Heart failure; RAASI, renin-angiotensinaldosterone system inhibitor; NA, not available

### Charakteristika der Population:

- mean age was 65 ± 13 years,
- mean serum potassium was 5.3 ± 0.8 mmol/L
- mean weight was 83.7 ± 22.4 kg.

### Qualität der Studien:

Table S1. Inherent risk of bias of included trials

Trial	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding			Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other source of bias
			participants	personnel	outcome assessors			
David 2015	UNCLEAR	UNCLEAR	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR	UNCLEAR
DIALIZE 2019	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
ENERGIZE 2020	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
HARMONIZE 2014	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
HARMONIZE 2015	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
HARMONIZE 2019	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
Kashihara 2020	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
Stephen 2015	LOW	UNCLEAR	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR

Assessment of risk bias according to the Cochrane collaboration tool, low risk of bias was represented as "LOW" and high risk of were "HIGH".

### Studienergebnisse:

- Patients who received SZC had a significant reduction of sK+ (-0.42 mmol/L; 95% CI: -0.63 to -0.20 mmol/L, p = 0.0001) compared with those who received placebo. SZC also significantly increased the proportion of responders with normokalemia (RR 3.48, 95% CI 1.49 to 8.11, p = 0.004)

Fig. 2 Comparison of change in serum potassium (sK<sup>+</sup>) between the SZC and placebo group. SZC, Sodium zirconium cyclosilicate

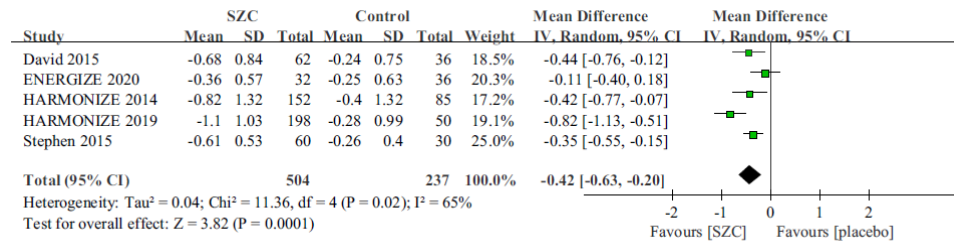
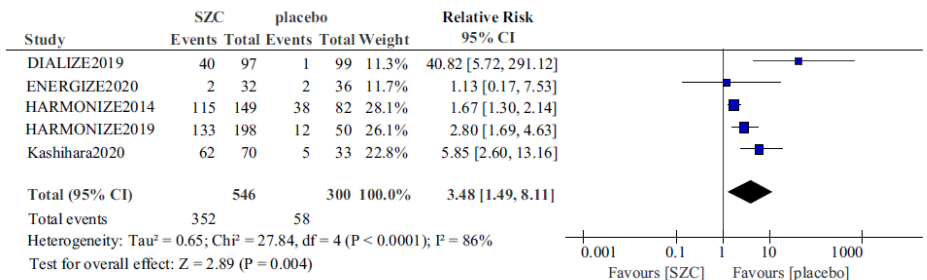


Fig. 3 Comparison of proportions of responders with normokalemia between the SZC and placebo group. SZC, Sodium zirconium cyclosilicate



- The drug was equally effective across various subgroups, including treatment duration, phase, dosage, and percentage of patients with CKD or diabetes or patients using RAAS inhibitor. We found that the longer durations of SZC treatment, the greater magnitudes of potassium reduction when compared with those of placebo at correction phase (p between subgroups = 0.01, Fig. 4). As shown in Fig. 4, greater reductions in sK<sup>+</sup> were achieved by SZC at 24 h (-0.22 mmol/L; -0.37 to -0.06 mmol/L, p = 0.007) and 38–48 h (-0.37 mmol/L; -0.54 to -0.21 mmol/L, p < 0.0001) compared with placebo. However, SZC did not show significant advantages in the decrease of sK<sup>+</sup> at 1 h (-0.04 mmol/L; -0.14 to 0.06 mmol/L), 2 h (-0.16 mmol/L; -0.45 to 0.13 mmol/L, p = 0.28) and 4 h (-0.08 mmol/L; -0.24 to 0.07 mmol/L, p = 0.30) when compared with placebo. At maintenance phase, SZC treatment were also associated with significant potassium reductions on day 15 (-0.47 mmol/L; -0.74 to -0.20 mmol/L, p = 0.0006, Supplement Fig. 1) and day 29 (-0.75 mmol/L; -0.98 to -0.51 mmol/L, p < 0.0001, Supplement Fig. 1). Besides, the proportions of responders with normokalemia were higher in patients with SZC, with RRs of 4.53 (95% CI 2.15 to 9.57, p < 0.0001, Fig. 5) at correction phase and 1.89 (95% CI 1.51 to 2.37, p < 0.0001, Fig. 5) at maintenance phase, and the RR at correction phase was significantly higher than that at maintenance phase (p between the two phase = 0.03, Fig. 5).

Fig. 4 Time-related subgroup analysis of change in serum potassium (sK<sup>+</sup>) between SZC and placebo group at correction phase (48 h) after start of treatment. SZC, Sodium zirconium cyclosilicate

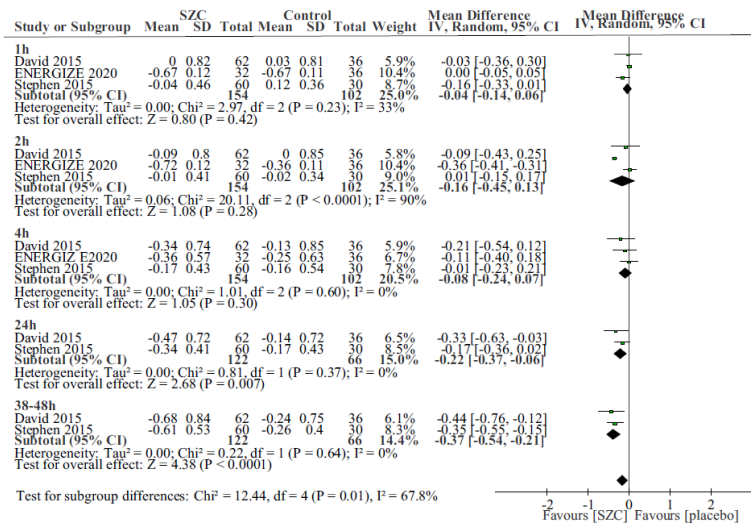
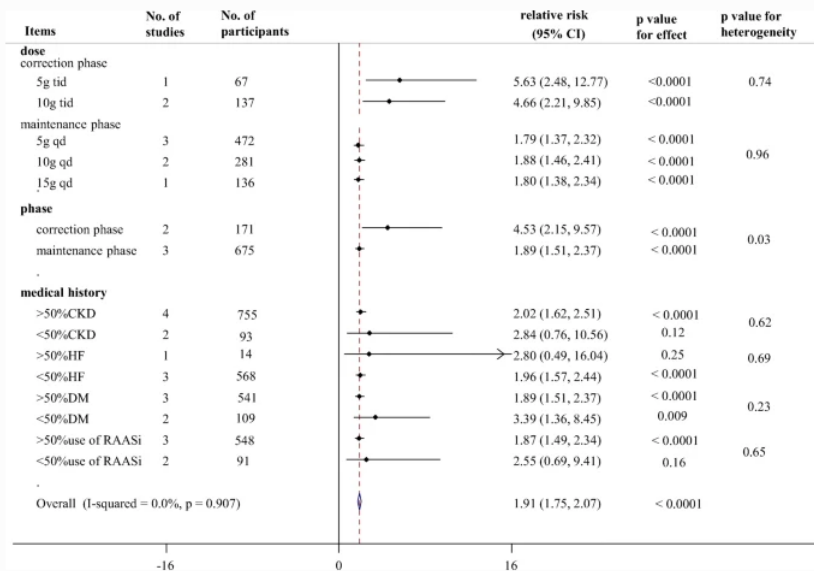


Fig. 5



Summary of subgroup analyses for proportions of responders with normokalemia between the SZC and placebo group. >50% CKD: the proportion of patients with CKD was larger than 50% in the included studies; SZC, Sodium zirconium cyclosilicate; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetic mellitus; RAASI, renin-angiotensin aldosterone system inhibitor; tid: three times daily; qd: once daily; HF, heart failure

- Among adverse events of SZC, the risk of edema in SZC group was 4.30 times higher than that of placebo group (4.30, 1.17 to 15.84; p = 0.03). No statistically significant differences were observed in the risks of other adverse events including any adverse event, serious adverse event, gastrointestinal disorders (including nausea, vomiting, diarrhea, and constipation), cardiac disorders, urinary tract infection, hypokalemia between SZC, and placebo therapy (Table 2, all p > 0.05).

Table 2 Comparison of adverse events between the SZC and placebo group

Adverse events	Reporting Study (n)	SZC group (n/n)	Placebo group (n/n)	RR (95%CI)	p value	
Any Adverse Event	7	289/1205	116/492	1.25(0.98,1.60)	0.07	
Serious Adverse Event	4	27/480	14/271	1.42 (0.71, 2.84)	0.33	
Gastrointestinal disorders	Nausea	4	12/749	4/251	1.49(0.51, 4.42)	0.47
	Diarrhea	4	20/950	11/337	0.77(0.36, 1.65)	0.5
	vomiting	2	4/655	3/188	0.47(0.04, 5.04)	0.53
	Constipation	4	17/517	9/267	0.91(0.22, 3.82)	0.9
Cardiac disorders	3	18/945	2/293	1.72 (0.51, 576)	0.38	
Urinary tract infection	3	8/853	0/238	2.19 (0.39, 12.30)	0.37	
Edema	2	32/350	2/135	4.30 (1.17, 15.84)	<b>0.03</b>	
Hypokalemia	3	6/383	3/172	1.42 (0.39, 5.24)	0.6	

RR: Relative Risk; SZC: Sodium zirconium cyclosilicate

### Anmerkung/Fazit der Autoren

SZC effectively decreased the sK<sup>+</sup> in patients with hyperkalemia within 48 h and had benefits in the long-term control of sK<sup>+</sup> in patients who continued to receive SZC with a favorable safety profile from available data. Besides, SZC seemed to safely and effectively normalize and maintain potassium levels in patients with CKD or diabetes or those receiving RAASi treatment. We believe that when more and more large-scale studies are included in the future, the advantages of SZC in rapidly reducing the sK<sup>+</sup> of patients with hyperkalemia, especially those with severe hyperkalemia, will be more prominent.

## 3.3 Leitlinien

**Alfonzo A et al., 2020 [1].**

*Renal Association*

*Clinical Practice Guidelines Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults*

### Zielsetzung/Fragestellung

[...] to provide evidence-based recommendations for the treatment of chronic hyperkalaemia in the community, acute hyperkalaemia in the hospital setting and to reduce the risk of complications associated with hyperkalaemia itself and its treatment.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

[...] updated version of the original Hyperkalaemia guideline (2014). The original RA Hyperkalaemia Guideline (2014) focussed predominantly the management of hyperkalaemia in secondary care. The current RA Hyperkalaemia Guideline (2020) provides a comprehensive overview of the detection and treatment of hyperkalaemia in the community and hospital settings.

- Repräsentatives Gremium - vorliegend;
- Interessenskonflikte und finanzielle Unabhängigkeit - nur teilweise dargelegt: Interessenskonflikterklärungen sollen der RA vorliegen, sind jedoch nur nach Anfrage einsehbar; finanzielle Unabhängigkeit nicht dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - vorliegend;

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren teilweise vorliegend: informelle Konsensusprozesse und bei Bedarf (ausgeblieben) eine Abstimmung; externes Begutachtungsverfahren nicht identifiziert;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - weitestgehend zutreffend: Verbindung zu Evidenz ist den Hintergrundinformationen zu entnehmen;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht identifiziert; gültig bis Juni 2025.

### Recherche/ Suchzeitraum:

PubMed (1960-2020), Ovid MEDLINE (1946-2020), EMBASE (1974-2020), Science Direct (1995-2020), The Cochrane Library (1995-2020), Web of Knowledge (2001-2020) [...] NICE, Scottish Medicines Consortium, Healthcare Improvement Scotland, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency and EMA.

### LoE/ GoR

[...] GRADE system in evaluating the strength of each recommendation (1 = strong, 2 = weak) and quality of evidence (A= high, B = moderate, C= low, D = very low). Each statement begins with a recommendation (Grade 1 evidence) or a suggestion (Grade 2 evidence)

### Sonstige methodische Hinweise

Audit measures wurden nicht extrahiert und können der Leitlinie entnommen werden.

### **Empfehlungen**

### **Section I: Community**

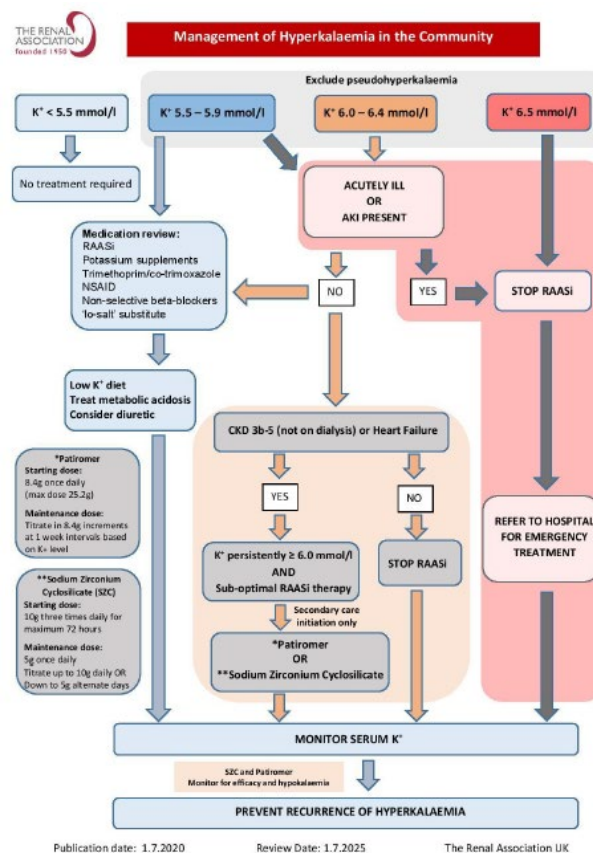


Abbildung 1: Hyperkalaemia Algorithm – Community

## Treatment: Dietary interventions (Guideline 5.1)

### Guideline 5.1 – Dietary Intervention for managing Hyperkalaemia in the community.

We recommend that a low potassium diet is instituted for patients with persistent hyperkalaemia with a serum K<sup>+</sup> > 5.5 mmol/l. (1B)

#### Rationale (Guideline 5.1)

Dietary potassium comes from a wide range of foods including fruit and vegetables, meat and meat products, cereals, drinks, milk and milk products. Fruit and vegetables accounts for approximately 33% dietary potassium intake.<sup>1</sup> In adults without kidney disease, the WHO recommends an average dietary K<sup>+</sup> intake of approximately 3.9g/ day (100mmol).<sup>2</sup> In the USA, the Institute of Medicine, Food and Nutrition Board recommend a higher daily K<sup>+</sup> intake of 4.7g/ day (120mmol/l).<sup>[3]</sup> In patients with kidney disease, the National Kidney Foundation (NKF) suggests an unrestricted potassium intake in patients with CKD 1-5 (non- dialysis) unless the serum K<sup>+</sup> is elevated.<sup>4</sup> In advanced CKD and in ESRD, hyperkalaemia may result if the dietary input of potassium exceeds the output, therefore prevention of hyperkalaemia requires management of dietary K<sup>+</sup> load.<sup>5</sup> A low K<sup>+</sup> diet is defined as a dietary intake of 2-3g/day (51-77 mmol/day)<sup>5</sup>. In patients with CKD with persistent hyperkalaemia (serum K<sup>+</sup> ≥ 5.5mmol/l), a dietary K<sup>+</sup> restriction of < 3g/ day (< 77 mmol/l) <sup>6</sup> or 1 mmol/kg/IBW <sup>7</sup> is recommended. In reality, a step-wise reduction in potassium intake is usually undertaken. Excessive dietary restrictions can result in a poorer diet which may risk development of cardiovascular disease <sup>8</sup> and contribute to malnutrition, particularly in advanced CKD. The development of constipation is also counterproductive as this will reduce K<sup>+</sup> excretion by the gut. Therefore, a balanced intake of fresh fruit, vegetables and fibre is the ultimate goal. A renal dietitian is skilled to provide individualised advice to patients with Stage 4-5 CKD managed by specialist renal services taking into account other factors including diabetic status, cultural needs and patient preferences. Assessment of biochemical trends would ensure that the need for ongoing dietary restrictions is reviewed. The Renal Association Guideline on Undernutrition in Chronic Kidney Disease also suggests assessment by a specialist renal dietitian when patients begin education about RRT and within one month of dialysis initiation.<sup>9</sup> Although dietary intervention has become standard practice, this has not been demonstrated in a randomised controlled trial and would potentially be technically difficult to achieve. Three studies reported on dietary intervention for managing hyperkalaemia.<sup>10,11,12</sup> Ahuja et al reported a retrospective analysis of patients attending a renal clinic (n=119) to determine the predictors for development of hyperkalaemia in patients on ACE-I.<sup>6</sup> Overall, 46/119 patients (38.6%) of patients developed hyperkalaemia (mean serum K<sup>+</sup> 5.68 mmol/l). Hyperkalaemia resolved in 20/46 patients (43%) with a low K<sup>+</sup> diet alone (<2g/day; 51 mmol/l) and in 11/46 patients (24%) with dietary advice and dose reduction of ACE-I. Hyperkalaemia persisted in the remaining 15/46 patients (33%) despite dietary advice and reduction of ACE-I necessitating discontinuation of ACE-I. Bushinsky et al studied the difference in serum K<sup>+</sup> in hyperkalaemic patients (K<sup>+</sup> 5.5-6.2 mmol/l) with CKD 2- 4 on a random diet versus controlled K<sup>+</sup> diet during the 72-hour run-in phase of a treatment trial (n=25).<sup>7</sup> Patients received stable doses of RAASI medication. The study demonstrated a wide inter-individual variation in serum K<sup>+</sup> on a random diet. Variation decreased significantly after 24 hours on a low K<sup>+</sup> diet (2.4g or 60 mmol/ day). The study concluded that this observation may have implications for the interpretation of clinical trials assessing directional change of serum K<sup>+</sup> with a pharmaceutical intervention. Maclaughlin et al prospectively investigated the prevalence of hyperkalaemia in a population of CKD patients (n=356) attending low clearance clinics who underwent regular nutritional assessment and dietary education.<sup>8</sup> All patients were pre-dialysis with an eGFR ranging from 8 – 20 ml/min. The prevalence of hyperkalaemia (serum K<sup>+</sup> > 5.5 mmol/l) was 26.5% before the dietetic program in 2011 and 10.5% after it was instituted in 2014. The prevalence of hyperkalaemia also reduced in patients with K<sup>+</sup> > 6.0 mmol/l from 8.4% to 2.5% during the same intervals. A dietary education program delivered by specialist renal dietitians can be very effective in reducing the prevalence of hyperkalaemia. In patients receiving renal replacement therapy, the KDOQI guidelines suggest a potassium intake of approximately 2.7-3.1 g/day (69-79 mmol/day) in haemodialysis patients and 3-4g/day (77-102 mmol/day) in peritoneal dialysis patients.<sup>3</sup> Individualised adjustments are guided by the serum K<sup>+</sup> level.

#### References

1. National Diet and Nutrition Survey (NDNS) rolling program for 2014 to 2015 and 2015 to 2016 (results from Years 7 and 8 combined). [www.gov.uk/government/statistics/ndns-results-from-years-7-and-8-combined](http://www.gov.uk/government/statistics/ndns-results-from-years-7-and-8-combined).
2. World Health Organisation (WHO). Guideline: Potassium Intake for Adults and Children; WHO: Geneva, Switzerland, 2012.



3. Water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington, DC: National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, 2004.
4. K/DOQI, National Kidney Foundation Clinical Practice Guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Disease* 2000; 35: S1-S140.
5. Cupisti, A., et al., Dietary Approach to Recurrent or Chronic Hyperkalaemia in Patients with Decreased Kidney Function. *Nutrients*, 2018. 10(3).
6. Kalantar-Zadeh, K. and D. Fouque, Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 2017. 377(18): p. 1765-1776.
7. Fouque, D., et al., EBP guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. 22 Suppl 2: p. ii45-87.
8. Khoeiry, G., et al., Dietary intake in hemodialysis patients does not reflect a heart healthy diet. *J Ren Nutr*, 2011. 21(6): p. 438-47.
9. Renal Association Clinical Practice Guideline - Undernutrition in Chronic Kidney Disease. June 2019. [www.renal.org/wp-content/uploads/2019/06/FINAL-Nutrition-guideline-June-2019.pdf](http://www.renal.org/wp-content/uploads/2019/06/FINAL-Nutrition-guideline-June-2019.pdf).
10. Ahuja, T.S., et al., Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol*, 2000. 20(4): p. 268-72.
11. Bushinsky, D.A., et al. Wide range in variation in serum potassium in hyperkalaemic patients with CKD, response to a fixed 60 mEq potassium diet. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: SA-PO924.
12. MacLaughlin, H., et al., Pro-active individualised dietary modification reduces the prevalence of hyperkalaemia in patients with advanced CKD. British Renal Society Conference Abstract 2015. [www.britishrenal.org/ukkw2018-2/2015-abstracts](http://www.britishrenal.org/ukkw2018-2/2015-abstracts).

### **Treatment: Sodium bicarbonate (Guideline 6.1)**

#### **Guideline 6.1 – Sodium bicarbonate for management of Hyperkalaemia in the community**

We recommend that sodium bicarbonate is used in CKD patients with a serum bicarbonate level < 22 mmol/l with or without hyperkalaemia. (1B)

#### Rationale (Guideline 6.1)

Epidemiological studies show a prevalence of metabolic acidosis of 15-19% in patients with CKD stages 3-5.<sup>1</sup> The prevalence increases with severity of kidney disease with metabolic acidosis found in 30-50% of patients with eGFR < 30 ml/min.<sup>2,3</sup> Furthermore, serum bicarbonate levels steadily decrease with age > 60 years.<sup>4</sup> Despite its prevalence, there is variability in clinical practice for treatment of mild acidosis in patients with CKD attending renal services and it is not routinely assessed or treated in primary care. The benefit of treating chronic acidosis goes beyond the management of hyperkalaemia. Metabolic acidosis is also associated with muscle wasting, bone disease and increased mortality in patients with CKD.<sup>5</sup> Additionally, there is growing evidence that metabolic acidosis contributes to the progression of CKD.<sup>1,6,7</sup> Goraya et al demonstrated that an increase in serum bicarbonate by 4 - 6.8 mmol/l was associated with a reduction in decline in eGFR by 4 ml/min over 6 to 24 months compared with control patients.<sup>1</sup> The mechanism for potassium lowering is the transcellular shift of K<sup>+</sup> into cells following alkalinisation of the serum. Despite this theoretical benefit, few studies have shown any benefit of sodium bicarbonate in the treatment of acute or chronic hyperkalaemia. In two long-term studies (i.e. > 2 months), alkali therapy has been shown to be associated with a significant net decrease in the serum K<sup>+</sup> by approximately 0.7 mmol/l, but no significant change was shown in short term studies (≤ 7 days).<sup>5,8</sup> The BiCARB Trial evaluated the benefits and adverse effects of sodium bicarbonate in older patients with CKD for a period of up to 2 years. This was a double-blind placebo-controlled RCT which includes 380 community-based patients in the UK aged ≥ 60 years with an eGFR < 30 ml/min and serum bicarbonate < 22 mmol/l.<sup>9</sup> In contrast to other longterm studies, this study found no significant reduction in serum K<sup>+</sup> level. The BiCARB trial also reported no improvement in physical function or renal function and a higher rate of adverse events compared with placebo. In the pre-dialysis setting, Sarafidis et al. performed a prospective study to examine the factors influencing K<sup>+</sup> metabolism in patients attending a low clearance clinic (mean eGFR 14.5 ± 4.8 mmol/l).<sup>10</sup> This study demonstrated that patients with K<sup>+</sup> ≥ 5.5 mmol/l had significantly higher urea, lower eGFR and lower serum bicarbonate levels. This sub-group also had a higher usage of sodium bicarbonate than in patients without hyperkalaemia (65.3% versus 45.4%, p=0.008).<sup>10</sup>

The potential detrimental effect of sodium load with sodium bicarbonate replacement is an important consideration, particularly in patients at risk of fluid overload. Dubey et al showed that patients with CKD 3 and 4 with co-existing diabetes, hypertension and coronary artery disease had a trend towards worsening hypertension and oedema necessitating a greater use of diuretics.<sup>7</sup> Similar findings have been reported in other studies with alkali replacement in CKD patients necessitating discontinuation of sodium bicarbonate due to hypertension and oedema although these studies did not focus on management of

hyperkalaemia.<sup>8,11,12</sup> A meta-analysis of all published RCTs investigating the effect of oral bicarbonate therapy in adults with CKD showed a slightly higher eGFR and serum bicarbonate levels in patients treated with oral replacement compared with placebo and this positive effect was attenuated in studies reporting outcomes at one year.<sup>13</sup> This study did not assess potassium levels. There remains a paucity of evidence from clinical trials on the efficacy and safety of bicarbonate therapy, therefore many existing guidelines are based on the sparse evidence and expert consensus opinion. KDOQI guidelines recommend the maintenance of serum bicarbonate level  $\geq 22$  mmol/l to reduce metabolic complications.<sup>14</sup> The 2007 Cochrane Review of alkali therapy in CKD found insufficient evidence of benefit.<sup>15</sup> The NICE CKD Guideline 2014 suggests that oral sodium bicarbonate should be considered in patients with CKD 4 or 5 with a serum bicarbonate  $< 20$  mmol/l.<sup>16</sup> The National Kidney Foundation 'Best Practices In Managing Hyperkalaemia in CKD' suggests the use of oral sodium bicarbonate for chronic hyperkalaemia.<sup>17</sup>

#### References

1. Goraya, N. and D.E. Wesson, Clinical evidence that treatment of metabolic acidosis slows the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019. 28(3): p. 267-277.
2. Moranne, O., et al., Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(1): p. 164-71.
3. Shah, S.N., et al., Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis*, 2009. 54(2): p. 270-7.
4. Frassetto, L.A. and C.Y. Hsu, Metabolic acidosis and progression of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(9): p. 1869-70.
5. Kraut, J.A. and N.E. Madias, Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis*, 2016. 67(2): p. 307-17.
6. de Brito-Ashurst, I., et al., Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(9): p. 2075-84.
7. Dubey, A.K., et al., Correction of metabolic acidosis improves muscle mass and renal function in chronic kidney disease stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2018.
8. Mathur, R.P., et al., Effects of correction of metabolic acidosis on blood urea and bone metabolism in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a prospective randomized single blind controlled trial. *Ren Fail*, 2006. 28(1): p. 1-5.
9. Witham, M. et al on behalf of the BiCARB study group, Clinical and cost-effectiveness of oral sodium bicarbonate therapy for older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (BiCARB): a pragmatic randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med* 2020; 18: p.91-117.
10. Sarafidis, P.A., et al., Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012. 7(8): p. 1234-41.
11. Abramowitz, M.K., et al., Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. 8(5): p. 714-20.
12. Jeong, J., S.K. Kwon, and H.Y. Kim, Effect of bicarbonate supplementation on renal function and nutritional indices in predialysis advanced chronic kidney disease. *Electrolyte Blood Press*, 2014. 12(2): p. 80-7.
13. Hu, M.K., M.D. Witham, and R.L. Soiza, Oral Bicarbonate Therapy in Non-Haemodialysis Dependent Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Clin Med*, 2019. 8(2).
14. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002; 39(Suppl 1):S1-266.
15. Roderick, P., et al., Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. CD001890.
16. National Institute for Health and Care Excellence: Chronic kidney disease in adults - assessment and management. Clinical Guideline 182; July 2014. [www.nice.org.uk/guideline/cg182/](http://www.nice.org.uk/guideline/cg182/)
17. Rabinowitz, L. National Kidney Foundation. Best Practices in Managing Hyperkalaemia in Chronic Kidney Disease. 2016.

#### **Treatment: Diuretics (Guideline 7.1)**

##### **Guideline 7.1 – Use of diuretics for managing Hyperkalaemia in the community**

We suggest that loop diuretics may be a useful adjunct for the treatment of chronic hyperkalaemia in patients who are non-oliguric and volume replete. (2C)



### Rationale (Guideline 7.1)

In patients with preserved renal function, the kidneys are the primary route of potassium elimination. Loop and thiazide diuretics enhance K<sup>+</sup> excretion by increasing flow and delivery of sodium to the collecting ducts and may be useful in treating mild to moderate hyperkalaemia in patients with adequate renal function.<sup>1,2</sup> Loop diuretics (e.g. furosemide, bumetanide) are the most effective class that promote urinary K<sup>+</sup> excretion and remain effective in patients with moderate renal impairment.<sup>1,3</sup> On the other hand, thiazide diuretics are effective in patients with an eGFR > 30ml/min.<sup>1</sup> Diuretics should be avoided in patients who are hypovolaemic or oliguric. Patients with heart failure are susceptible to both hyperkalaemia and volume overload. RAASi therapy is frequently used in this setting and loop diuretics are a useful adjunct in controlling chronic hyperkalaemia whilst treating congestion.<sup>4,5</sup> Decompensated heart failure in the presence of mild-moderate hyperkalaemia often necessitates a reduction or cessation of cardioprotective medication which may worsen heart failure. The joint guideline from the Renal Association and British Society of Heart Failure (2019) recommends consideration of combination therapy with a loop and thiazide diuretic in patients with decompensated heart failure and mild-moderate hyperkalaemia.<sup>4</sup> This combination potentiates diuresis and should theoretically enhance K<sup>+</sup> excretion. Diuretic therapy has a place in the management of chronic hyperkalaemia in patients who are normovolaemic or hypervolaemic. There is little evidence to support its use in acute hyperkalaemia.<sup>6</sup> A multi-modal approach including diuretics, treatment of metabolic acidosis and dietary potassium restriction may allow the continuation of cardioprotective medications in patients with mild hyperkalaemia.

### References

1. Palmer, B.F. and D.J. Clegg, Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin J Med*, 2017. 84(12): p. 934-942.
2. Nyirenda, M.J., et al., Hyperkalaemia. *BMJ*, 2009. 339: p. b4114.
3. Sterns, R.H., et al., Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol*, 2010. 21(5): p. 733-5.
4. Clark, A.L., et al., Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: national guidance. *Heart*, 2019. 105(12): p. 904-910.
5. Rosano, G.M.C., et al., Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2018. 4(3): p. 180-188.
6. Batterink, J., T.A. Cessford, and R.A.I. Taylor, Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(10).

### **Treatment: Calcium resonium (Guideline 8.1)**

#### **Guideline 8.1 – Calcium resonium for the management of Hyperkalaemia in the community.**

We suggest that calcium resonium may be used as a short-term measure to lower serum potassium to a level of  $\leq 5$  mmol/l in patients with mild to moderate hyperkalaemia. (2C)

### Rationale (Guideline 8.1)

Calcium polystyrene sulphonate (CPS, Calcium resonium) and sodium polystyrene sulphonate (SPS, Kayexalate) are cation exchange resins that work in the lower GI tract to enhance the elimination of K<sup>+</sup> in the faeces. Each gram of resin has a theoretical in vitro exchange capacity of approximately 1.3 – 2 mmol of K<sup>+</sup>, but in vivo, it will be less.<sup>1</sup> Resins cause constipation, therefore laxatives are given to accelerate resin transit and to increase K<sup>+</sup> excretion in stools.<sup>2</sup> Lactulose is an osmotic laxative and is commonly used in the UK. Macrogol 3350 (Laxido®, Movicol®) should be avoided as it contains potassium (46.6mg or 5.4mmol/l per sachet). CPS is approved for use in Europe and SPS approved for use in the USA.

SPS was approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 1958 on the basis of two small uncontrolled case series undertaken in the 1950's.<sup>3</sup> This approval preceded the Kefauver-Harris Drug Amendment (1962) and the European Union EC/65/65 directive (1965) requiring drug manufacturers to prove the effectiveness and safety of their drug.<sup>4</sup> Following multiple reports of colonic necrosis and other serious gastrointestinal adverse events (perforation, bleeding), the FDA applied safety recommendations in 2009. The FDA also advised against the concomitant administration of sorbitol, but serious complications have also been reported without the use of sorbitol.<sup>5</sup>

There are 3 RCTs including SPS as an intervention. Gruy-Kapral (1998) reported a placebo-controlled randomised study of SPS in normokalaemic patients with ESRD on HD (n=6) and failed to show any significant reduction in serum K<sup>+</sup>.<sup>6</sup> The size, design and insufficient baseline data renders this study weak. Nasir et al (2014) performed a RCT to compare the efficacy and safety of CPS and SPS in CKD patients (n=97) with hyperkalaemia.<sup>7</sup> Although both drugs lowered serum K<sup>+</sup>, the study lacked adequate statistical analysis to substantiate the claim of equal efficacy and there was no control arm (i.e. placebo group). Of note, fewer side effects were reported with CPS than SPS. Lepage et al (2015) conducted a single centre double-blind RCT (n=33) in outpatients with CKD and mild hyperkalaemia (K<sup>+</sup> 5.0-5.9 mmol/l) comparing efficacy of SPS 30g daily to placebo for 7 days.<sup>4</sup> This study reported an absolute reduction of serum K<sup>+</sup> level of 1.25 mmol/l (p<0.001), but the proportion of patients who achieved normokalaemia did not reach statistical significance (p=0.07). This trial lacked intermediate efficacy time points. None of these studies met the inclusion criteria for the Cochrane Review (2015).<sup>8</sup> The evidence for use of SPS is otherwise sparse. Chernin et al (2012) conducted a retrospective study (n=14) to assess the efficacy of SPS in CKD patients receiving RAASi medication, and observed a reduction in serum K<sup>+</sup> from 6.4 ± 0.3 mmol/l to 4.6 ± 0.6 mmol/l (p< 0.01) over a median follow up of 14.5 months. The size, lack of a control group and other confounding factors rendered this study difficult to interpret. Fordjour et al (2014) conducted a prospective chart review of treatment of hyperkalaemia in hospitalised patients and found that SPS was included in 95% of treatment regimens with K<sup>+</sup> reduction ranging from 0.7 – 1.1 mmol/l. Effectiveness was deemed to be similar among patients with CKD and those receiving dialysis. Combination regimens yielded the greatest K<sup>+</sup> reduction. Batterink et al (2015) conducted a retrospective study (n=138) and reported that SPS reduces serum K<sup>+</sup> by 0.14 mmol/l more than control, but concluded that this level of treatment effect may not be clinically important.<sup>9</sup> The evidence for use of CPS is equally sparse. Chaaban et al (2013) conducted a retrospective study (n=70) to assess the effectiveness of calcium resonium in controlling hyperkalaemia in HD patients.<sup>1</sup> This study showed poor efficacy attributed to lack of adherence to the drug and dietary restrictions as well as poor tolerability. Yu et al (2017) reported a retrospective analysis of 247 CKD patients in an out-patient setting treated with low dose CPS (8.0 ± 3.6 g/day) over a variable duration from > 3 months to beyond 1 year.<sup>10</sup> Baseline eGFR was 30 ± 15 ml/min and serum K<sup>+</sup> was ≥ 5.0 mmol/l. Serum K<sup>+</sup> decreased significantly from 5.8 ± 0.3 mmol/l to 4.9 ± 0.7 mmol/l (p<0.001) with CPS treatment without any serious adverse effects over a long period. CPS and SPS have been used widely for decades for the non-emergency treatment of hyperkalaemia despite the lack of robust randomised clinical trials to document efficacy or safety. Tolerability and the risk of severe gastrointestinal adverse effects limit their longterm use. The availability of novel potassium binders (patiromer and sodium zirconium cyclosilicate) with a stronger evidence base for efficacy and more favourable side-effect profiles may replace CPS and SPS in clinical practice in the future. However at present, UK guidance from NICE restricts their use to specific circumstances and the Scottish Medicines Consortium have not approved either drug. Therefore these alternatives to calcium resonium are not currently available to many patients.

#### References

1. Chaaban, A., et al., Potassium binders in hemodialysis patients: a friend or foe? *Ren Fail*, 2013. 35(2): p. 185-8.
2. Emmett, M., et al., Effect of 3 Laxatives and a Cation-Exchange Resin on Fecal Sodium and Potassium Excretion. *Gastroenterology*, 1995. 108(3): p. 752-760.
3. Parks, M. and D. Grady, Sodium Polystyrene Sulfonate for Hyperkalemia. *JAMA Intern Med*, 2019.
4. Lepage, L., et al., Randomized Clinical Trial of Sodium Polystyrene Sulfonate for the Treatment of Mild Hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015. 10(12): p. 2136-42.
5. Harel, Z., et al., Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med*, 2013. 126(3): p. 264 e9-24.
6. Gruy-Kapral, C., et al., Effect of single dose resin-cathartic therapy on serum potassium concentration in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 1998. 9(10): p. 1924-30.
7. Nasir, K. and A. Ahmad, Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2014. 26(4): p. 455-8.
8. Batterink, J., T.A. Cessford, and R.A.I. Taylor, Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015.
9. Batterink, J., et al., Effectiveness of Sodium Polystyrene Sulfonate for Short-Term Treatment of Hyperkalemia. *Can J Hosp Pharm*, 2015. 68(4): p. 296-303.
10. Yu, M.Y., et al., Long-term efficacy of oral calcium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in CKD patients. *PLoS One*, 2017. 12(3): p. e0173542.

**Treatment: Patiromer (Guidelines 9.1-9.3)**

Methodischer Hinweis: Empfehlungen zu Patiromer werden in der vorliegenden Evidenzsynopse nicht extrahiert, da es sich dabei um den Beratungsgegenstand handelt.

**Treatment: Sodium zirconium cyclosilicate (Guidelines 10.1-10.3)****Guideline 10.1 – Sodium Zirconium Cyclosilicate for the management of Hyperkalaemia**

We recommend that Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) is an option in out-patients for the management of persistent hyperkalaemia with a confirmed serum K<sup>+</sup> ≥ 6.0 mmol/l in patients with CKD Stage 3b-5 (not on dialysis) or heart failure receiving a sub-optimal dose of RAASi therapy. (1A)

**Guideline 10.2 – Sodium Zirconium Cyclosilicate for the management of Hyperkalaemia**

We recommend that treatment with Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) in out-patients is discontinued if RAASi therapy is stopped. (1A)

**Guideline 10.3 – Sodium Zirconium Cyclosilicate for the management of Hyperkalaemia**

We recommend that Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) is initiated in secondary care only. (1A)

**Rationale (Guideline 10.1 – 10.3)**

Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) is a non-absorbed potassium binder that preferentially exchanges H<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup> for K<sup>+</sup> and ammonium ions throughout the entire gastrointestinal tract.<sup>1</sup> SZC selectively entraps monovalent cations (i.e. K<sup>+</sup> and ammonium) compared with divalent cations (Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup>). Therefore, unlike patiromer, SZC does not affect Mg<sup>2+</sup> levels. SZC binding of ammonium ions increases serum bicarbonate levels, which is favourable in the context of hyperkalaemia. In-vitro studies have shown that the K<sup>+</sup>-binding capacity of SZC is up to 9 times greater than that of sodium polystyrene sulphonate (SPS).<sup>2</sup> The K<sup>+</sup>-exchange capacity of SZC is also > 25 times more selective for K<sup>+</sup> over Ca<sup>2+</sup> or Mg<sup>2+</sup> compared with SPS.<sup>3</sup> A comparison of the mechanism of action of all of the oral potassium binders is shown in Appendix 1. SZC is generally well tolerated. The most common adverse effects are oedema (5.7%) and hypokalaemia (4.1%). SZC exchanges Na<sup>+</sup> for K<sup>+</sup>, accounting for the potential risk of worsening oedema, hypertension and heart failure. Product information and administration is described in Appendix 3E. Three randomised controlled trials and one open label clinical trial have been reported. The first was a double-blind RCT to investigate the safety and efficacy of SZC across a range of doses over a 2-day period.<sup>4</sup> A dose-dependent reduction in serum K<sup>+</sup> was demonstrated. The primary endpoint of rate of decline of serum K<sup>+</sup> was achieved at the approved dose of 10g three times daily. This was followed by two multi-national Phase III RCT trials (ZS-003, ZS-004) to evaluate the efficacy and safety of SZC over a longer duration.<sup>5,6</sup> The most recent study, ZS-005, is an open-label study to assess the efficacy of SZC with longterm use (52 weeks).<sup>7</sup> Patients with CKD, heart failure, diabetes mellitus and receiving RAASi medication were included in these studies. The studies were conducted in stable out-patients and excluded patients on dialysis, with life-threatening hyperkalaemia or diabetic ketoacidosis. There was also no restriction on dietary K<sup>+</sup> intake in all of SZC trials. The key clinical trials for SZC in the treatment of hyperkalaemia are summarised in Table 7. These studies were designed to determine the efficacy of SZC in controlling hyperkalaemia over a 48-hr induction phase, followed by sustained control during a maintenance phase of variable duration – 14 days (ZS-003), 28 days (ZS-004) and 52 weeks (ZS-005). The proportion of patients with CKD, diabetes, heart failure and taking RAASi drugs were similar in these studies (Appendix 2). These clinical trials have demonstrated the efficacy of SZC. The onset of action of SZC is within 1 hour after ingestion and there is a close correlation between the initial serum K<sup>+</sup> level and the size of the treatment effect.<sup>1</sup> The median time to normalisation of serum K<sup>+</sup> was 2.2 hours.<sup>6</sup> SZC lowers serum K<sup>+</sup> by 1.1 mmol/l within 48 hours.<sup>6</sup> The ZS-003 and ZS-004 clinical trials also demonstrated a greater K<sup>+</sup>-lowering effect with increasing severity of hyperkalaemia.<sup>5,6</sup> In patients with a serum K<sup>+</sup> > 6.0 mmol/l, SZC lowers serum K<sup>+</sup> by 1.5 mmol/l within 48 hours.<sup>6</sup> In the longterm study conducted over 12 months, 87% of patients were able to continue RAASi or increase the dose and only 11% discontinued RAASi therapy.<sup>7</sup>

STUDY	Study Design	N =	Study duration	Dose of SZC (x3/day)	Renal function eGFR (ml/min)	Mean Baseline K <sup>+</sup> (mmol/l)	K <sup>+</sup> Change (mmol/l)
ZS-002 <sup>4</sup> Ash 2015	Phase II RCT	90	48 hrs	Placebo 0.3g 3g 10g	58.1 ± 26.5 56.5 ± 24.0 57.1 ± 22.1 51.6 ± 22.3	5.1 ± 0.4 5.2 ± 0.3 5.0 ± 0.3 5.1 ± 0.4	-0.26 ± 0.4 -0.39 ± 0.4 -0.42 ± 0.4 -0.92 ± 0.5
ZS-003 <sup>5</sup> Packman 2015	Phase III RCT	753	Stage 1 48 hrs	Induction (randomised) Placebo 1.25g 2.5g 5g 10g		5.3 5.4 5.4 5.3 5.3	-0.25 (0.19-0.32) 0.30 -0.46 (0.39-0.53) -0.54 (0.47-0.62) -0.73 (0.65-0.82)
			Stage 2 Days 3-14	Maintenance (randomised) Placebo SZC 5g Placebo SZC 10g		3.5 – 4.9	+0.47%/ hr +0.09%/ hr +1.04%/ hr +0.14%/ hr
ZS-004 <sup>6</sup> HARMONIZE Kosiborod 2014	Phase III RCT	258	Stage 1 48 hrs	Induction (open label) 10g	46.3 ± 30.5	5.6 ± 0.4	-1.1 (1.0-1.1)
			Stage 2 28 days	Maintenance (randomised) Placebo 5g 10g 15g	48.0 ± 28.8 48.0 ± 30.7 44.7 ± 30.7 44.9 ± 29.5	4.6 ± 0.4 4.5 ± 0.4 4.4 ± 0.4 4.5 ± 0.4	-0.4 (0.3-0.6) -0.8 (0.6-0.9) -1.1 (0.9-1.3) -1.2 (1.0-1.4)
STUDY	Study Design	N =	Study duration	Dose of SZC (x3/day)	Renal function eGFR (ml/min)	Mean Baseline K <sup>+</sup> (mmol/l)	K <sup>+</sup> Change (mmol/l)
ZS-004E <sup>1</sup>	Extension of ZS-004	123	11 mths	Maintenance (open label) 10g once daily	46.3 ± 30.5	4.6	88% of patients achieved K < 5.1 mmol/l
ZS-005 <sup>7</sup> Spinowitz 2019	Phase III Open-label Prospective (single arm)	751	24-72 hrs	Acute Phase 10g	< 60: 73.5% ≥ 60: 25.3%	5.6	-0.8
			12 mths	Extended Phase 5g once daily titrated to 10 or 15g/day OR 5g alt days		5.6	-1.0
HARMONIZE- GLOBAL <sup>8</sup> Zannad 2020	Phase III RCT	267	48 hrs	Correction Phase 10g tds		5.7 ± 0.5	-1.28
			28 days	Maintenance (randomised) Placebo 5g 10g		3.5 – 5.0	Geometric LSM 5.32 (5.16, 5.49) 4.81 (4.69, 04.94) 4.38 (4.27, 4.50)

**Table 7: Studies of the efficacy of SZC in treatment of Hyperkalaemia**

SZC – Sodium zirconium cyclosilicate; hrs – hours; mths – months; LSM – least squares mean

A meta-analysis of the SZC trials have shown that it lowers serum K<sup>+</sup> by 0.17 mmol/l at 1 hour and 0.67 mmol/l at 48 hours after administration.<sup>9</sup> In a subgroup analysis of patients with a baseline serum K<sup>+</sup> ranging from 6.1 – 7.2 mmol/l, SZC lowered serum K<sup>+</sup> by a mean of 0.4 mmol/l at 1 hour after administration of 10g dose.<sup>10</sup> In the recently published HARMONIZE-Global study, significantly more patients achieved normokalaemia with SZC 5mg (58.6%) and SZC 10mg (77.3%) compared with placebo (24%).<sup>8</sup> Approval for SZC was delayed due to concerns about the manufacturing processes, but was granted in the EU in March 2018, followed by the FDA in May 2018. Although the marketing authorisation states SZC may be used for the ‘treatment of hyperkalaemia in adults’, the submission to NICE was limited to patients with CKD and/ or heart failure. NICE assessed the clinical and cost effectiveness of SZC based on the ZS-004 and ZS-005 clinical trials.<sup>11</sup> A few short-falls were identified in the SZC trials including the definition of hyperkalaemia (K<sup>+</sup> ≥ 5.1 mmol/l) which was lower than the Renal Association and European Resuscitation Council guidelines (K<sup>+</sup> ≥ 5.5 mmol/l). The clinical trials did not compare the efficacy of SZC versus dietary restriction or any other active K<sup>+</sup>-lowering drug. There was also no evidence that SZC improves quality of life or extends life. However, given the strong evidence for use of RAASi drugs in patients with CKD and heart failure, the cost-effectiveness analysis suggests that the use of SZC in facilitating patients staying on RAASi drugs is a good use of NHS resources.

NICE has approved the use of SZC in the treatment of persistent hyperkalaemia in the out-patient setting under these circumstances:

- Patients with CKD Stage 3b-5 OR Heart Failure  
AND
- Serum K<sup>+</sup> confirmed to be ≥ 6.0 mmol/l  
AND
- Patient is receiving a sub-optimal dose of RAASi due to hyperkalaemia  
AND
- Not on dialysis

Initiation of SZC is restricted to secondary care.

Stop SZC if RAASi therapy is discontinued.

NICE has approved SZC in the treatment of persistent hyperkalaemia for the above indications (text box).<sup>11</sup> Safety and efficacy has been shown up to 52 weeks of therapy, but the duration of treatment in clinical practice will likely be lifelong unless RAASi is discontinued. SZC will complement, rather than replace, a low- K<sup>+</sup> diet. SZC may allow less strict dietary restrictions, thereby improving quality of life for patients. The aim is to achieve the minimum effective dose of SZC to prevent recurrence of hyperkalaemia. The recommended starting dose is 5g once daily, with up-titration to a maximum dose of 10g once daily or down-titration to 5g alternate days if required (Appendix 3E).<sup>1</sup> Dose titration or cessation will be led by secondary care. In real-world practice, blood monitoring will be shared with primary care, therefore clear guidance or protocols will be necessary. Based on the ZS-005 trial conducted over 12 months, blood monitoring should be performed weekly for the first month, then monthly thereafter.<sup>7</sup> Serum K<sup>+</sup> should also be assessed one week after drug cessation. The role for SZC in the treatment of hyperkalaemia is likely to evolve as clinical experience is gained and as further evidence becomes available.

#### References

1. Astra Zeneca. Lokelma (sodium zirconium cyclosilicate) for oral suspension: Summary of Product Characteristics. 2018. [www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/)
2. Yang, A., et al., In Vitro Ion Exchange Capacity and Selectivity of Zs-9, a Novel, Selective Cation Trap for the Treatment of Hyperkalemia. American Journal of Kidney Diseases, 2014. 63(5): p.A115-A115.
3. Stavros, F., et al., Characterization of structure and function of ZS-9, a K<sup>+</sup> selective ion trap. PLoS One, 2014. 9(12): p. e114686.
4. Ash, S.R., et al., A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. Kidney Int, 2015. 88(2): p.404-11.
5. Packham, D.K., et al., Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. N Engl J Med, 2015. 372(3): p.222-31.
6. Kosiborod, M., et al., Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. JAMA, 2014.312(21): p. 2223-33.
7. Spinowitz, B.S., et al., Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12- Month Phase 3 Study. Clin J Am Soc Nephrol, 2019. 14(6): p. 798-809.
8. Zannad, F., et al., Efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia: the randomized, placebo-controlled HARMONIZE-Global study. ESC Heart Fail, 2020. 7(1): p. 54-64.
9. Meaney, C.J., et al., Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. Pharmacotherapy, 2017. 37(4): p. 401-411.
10. Bianchi, S. and G. Regolisti, Pivotal clinical trials, meta-analyses and current guidelines in the treatment of hyperkalemia. Nephrol Dial Transplant, 2019. 34(Suppl 3): p. iii51-iii61.
11. National Institute for Health and Care Excellence - Sodium Zirconium Cyclosilicate for treating hyperkalaemia. Technology appraisal guidance [TA599]. September 2019. [www.nice.org/guidance/TA599](http://www.nice.org/guidance/TA599).

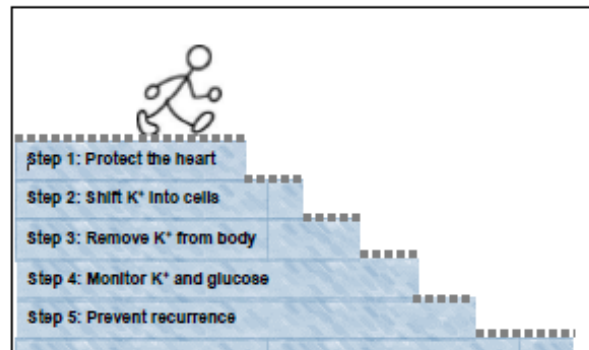
## Section 2: Management of Hyperkalaemia in Hospital

### Treatment (Guidelines 16.1-16.6)

#### Guideline 16.1 – Hyperkalaemia: Summary of treatment strategy

We recommend that the treatment of hyperkalaemia in hospital follow a logical 5-step approach. (1B)

Rationale (Guideline 16.1)



**Figure 4: There are five key steps in the treatment of hyperkalaemia [never walk away without completing all of these steps].**

The treatment of hyperkalaemia currently varies considerably. A systematic approach, as shown in Figure 4, takes into account clinical priorities, may reduce variability, enhance patient outcome and reduce adverse events related to hyperkalaemia and its treatment.<sup>1</sup>

This process begins with an assessment of the risk of arrhythmias, followed by action to reduce the serum K<sup>+</sup> concentration by shifting K<sup>+</sup> back into cells and removing it from the body. Treatment efficacy is assessed by monitoring the serum K<sup>+</sup>. Hypoglycaemia is a serious adverse effect of insulin-glucose, therefore frequent blood glucose monitoring is essential. Treatment is not complete until the cause is identified and steps taken to prevent recurrence. The hyperkalaemia treatment algorithm for hospitalised patients outlines this sequential approach (Guideline 22.1). Drug therapies with mechanism of action and interventions for treating hyperkalaemia are shown in Table 10.

<b>STEP 1</b>	<b>Protect the heart</b>	IV Calcium Gluconate or Chloride
<b>STEP 2</b>	<b>Shift potassium into cells</b>	Insulin-Glucose Salbutamol
<b>STEP 3</b>	<b>Remove potassium from the body</b>	Sodium Zirconium Cyclosilicate Cation-exchange resins

*Table 10: Mechanism of action of drugs used in treatment of hyperkalaemia.*

#### References

1. Alfonzo, A.V., et al., *Potassium disorders--clinical spectrum and emergency management*. Resuscitation, 2006. 70(1): p. 10-25.

#### Guideline 16.2 – Hyperkalaemia: STEP 1 - Protect the heart; intravenous calcium salts

We recommend that intravenous calcium chloride or calcium gluconate, at an equivalent dose (6.8mmol), is given to patients with hyperkalaemia in the presence of ECG evidence of hyperkalaemia. (1C)



## Rationale (Guideline 16.2)

The use of intravenous (IV) calcium in the treatment of hyperkalaemia is well established in clinical practice but is based on sparse evidence. The toxic effects of potassium on the heart and antagonism by calcium was first demonstrated in an animal model in 1883<sup>1</sup> and later confirmed in 1939.<sup>2</sup> Much of the evidence to support its use is based on case reports and anecdotal experience, but there is little doubt of the importance of IV calcium in the emergency treatment of hyperkalaemia.<sup>3-5</sup> The electrophysiological effect of K<sup>+</sup> on the heart is dependent on its extracellular concentration, direction of change (hypokalaemia or hyperkalaemia) and rate of change. The effect of K<sup>+</sup> on the resting membrane potential of cardiac myocytes is modulated by the simultaneous calcium concentration such that an elevated calcium concentration decreases the depolarisation effect of an elevated K<sup>+</sup> level.<sup>6</sup> IV calcium antagonises the cardiac membrane excitability provoked by excess potassium, thereby protecting the heart against arrhythmias. It is effective within 3 minutes at improving adverse ECG appearances (e.g. narrowing of the QRS complex).<sup>4, 7-9</sup> The dose should be repeated if there is no effect within 5-10 minutes. The duration of action is only 30-60 minutes, so further doses may be necessary if hyperkalaemia remains uncontrolled. As IV calcium does not lower serum K<sup>+</sup>, other interventions are urgently required

<p>10 ml 10% Calcium Chloride = 6.8 mmol Ca<sup>2+</sup></p> <p>10 ml 10% Calcium Gluconate = 2.26 mmol Ca<sup>2+</sup></p>
---

**Table 11: Calcium content of IV calcium salts used in treatment of hyperkalaemia.**

The choice of calcium salt (chloride or gluconate) is guided by practicalities such as availability, local practice and the clinical condition of the patient. There are some important differences between the two available solutions. Both preparations, calcium chloride<sup>10</sup> and calcium gluconate<sup>11</sup>, are available in the form of 10ml of 10% solution but calcium chloride contains 3 times more calcium than calcium gluconate as shown in Table 11. The bioavailability of both preparations appear to be similar with a study in patients with poor liver function (pre-transplant) demonstrating that calcium gluconate does not require hepatic activation to become effective.<sup>12</sup> Calcium gluconate is less irritant to the skin than calcium chloride, but both salts can cause tissue necrosis. Calcium chloride has been recommended in the setting of haemodynamic instability, including cardiac arrest.<sup>13</sup>

Adverse effects reported from the use of IV calcium salts include:<sup>8,9</sup>

- tissue necrosis if extravasation occurs
- hypotension, peripheral vasodilation, hot flushes and/or chalky taste (mainly after too rapid infusion)
- bradycardia, arrhythmias (frequency unknown)

### **Report all adverse events via the Yellow Card system.**

Historical evidence suggests that the administration of intravenous calcium may potentiate digoxin toxicity, but this is limited to case reports.<sup>14,15,16</sup> In contrast, no dysrhythmias or increased mortality was demonstrated in a retrospective study over a 17-year period in which 23/ 161 patients identified with digoxin toxicity received IV calcium<sup>17</sup>, but some methodological concerns in this paper has been highlighted.[18] In instances where digoxin toxicity was unrecognised at presentation, no adverse event after IV calcium administration was reported.<sup>19,20</sup>

In clinical practice, there have been several pitfalls in the administration of IV calcium:

1. A single dose of 10ml 10% calcium gluconate is often administered irrespective of the response which may have been inadequate.
2. The 12-lead ECG is frequently not repeated after administration to assess response. Look for a narrowing of the QRS complex (Figure 5), reduction in T wave amplitude (Figure 5), increase in heart rate if bradycardic or reversal of arrhythmia.

3. IV calcium can cause bradycardia, therefore there may be reluctance to administer if the patient's heart rate is already slow. IV Calcium remains indicated and may be life-saving in hyperkalaemia-induced bradycardia.<sup>21</sup>

4. The relatively short duration of action of IV calcium (30-60 minutes) may not be considered in patients with prolonged hyperkalaemia. Repeat ECG and consider a further dose if patient remains hyperkalaemic.

5. IV calcium may not be deemed necessary when emergency dialysis is planned or being initiated for severe hyperkalaemia, but this remains essential.

There is general agreement that IV calcium salts should be used in the presence of:

- life-threatening ECG changes (absent P waves, wide QRS, sine-wave pattern)<sup>3,13</sup>
- cardiac arrhythmias<sup>13</sup>
- cardiac arrest<sup>13,22</sup>

There is no consensus about using IV calcium in the following circumstances:

- isolated peaked T waves
- normal ECG

In summary, IV calcium has been widely recommended for the treatment and prophylaxis of arrhythmias in patients with hyperkalaemia. The use of IV calcium buys time for other interventions to take effect. Given that 1) the ECG is the best tool for assessing cardiac toxicity, 2) the effect of IV calcium is assessed by an improvement in ECG appearance, and 3) IV calcium is not without risk, it seems reasonable to reserve IV calcium for patients with ECG changes of hyperkalaemia. When 10% calcium gluconate is used, sequential doses of 10ml solution are often required whereas a single dose of calcium chloride is more likely to be effective. Therefore, we recommend an equivalent dosage of calcium chloride or gluconate (6.8 mmol) for initial therapy.

#### References

1. Ringer, S., A further Contribution regarding the influence of the different Constituents of the Blood on the Contraction of the Heart. *J Physiol*, 1883. 4(1): p. 29-42 3.
2. Winkler, A.W., H.E. Hoff, and P.K. Smith, Factors affecting the toxicity of potassium. *American Journal of Physiology*, 1939. 127(3): p. 430-436.
3. Batterink, J., T.A. Cessford, and R.A.I. Taylor, Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015.
4. Long, B., J.R. Warix, and A. Koyfman, Controversies in Management of Hyperkalemia. *J Emerg Med*, 2018. 55(2): p. 192-205.
5. Rafique, Z., et al., Can physicians detect hyperkalemia based on the electrocardiogram? *Am J Emerg Med*, 2019.
6. Hoffman, B.F. and E.E. Suckling, Effect of Several Cations on Transmembrane Potentials of Cardiac Muscle. *American Journal of Physiology*, 1956. 186(2): p. 317-324.
7. Chamberlain, M.J., Emergency Treatment of Hyperkalaemia. *Lancet*, 1964. 1(7331): p. 464-7.
8. Ettinger, P.O., T.J. Regan, and H.A. Oldewurtel, Hyperkalemia, cardiac conduction, and the electrocardiogram: a review. *Am Heart J*, 1974. 88(3): p. 360-71.
9. Weisberg, L.S., Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med*, 2008. 36(12): p. 3246-51.
10. Calcium Chloride Intravenous Infusion, 10% w/v: Summary of Product Information. [www.medicines.org.uk/emc/product/4126/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/4126/smpc).
11. Calcium Gluconate Injection: Summary of Product Information. [www.medicines.org.uk/emc/product/6264/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/6264/smpc).
12. Martin, T.J., et al., Ionization and hemodynamic effects of calcium chloride and calcium gluconate in the absence of hepatic function. *Anesthesiology*, 1990. 73(1): p. 62-5.
13. Truhlar, A., et al., European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*, 2015. 95: p. 148-201.
14. Bower, J.O. and H.A.K. Mengle, The additive effect of calcium and digitalis - A warning, with report of two deaths. *Journal of the American Medical Association*, 1936. 106: p. 1151-1153.



15. Shrager, M.W., Digitalis Intoxication - a Review and Report of 40 Cases, with Emphasis on Etiology. Archives of Internal Medicine, 1957. 100(6): p. 881-893.
16. Kne, T., et al. Fatality from calcium chloride in a chronic digoxin toxic patient. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 5:505.
17. Levine, M., H. Nikkanen, and D.J. Pallin, The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. J Emerg Med, 2011. 40(1): p. 41-6.
18. Gupta, A., et al., Digoxin and Calcium: The Verdict Is Still Out. Journal of Emergency Medicine, 2010. 39(1): p. 102-102.
19. Van Deusen, S.K., R.H. Birkhahn, and T.J. Gaeta, Treatment of hyperkalemia in a patient with unrecognized digitalis toxicity. Journal of Toxicology-Clinical Toxicology, 2003. 41(4): p. 373-376.
20. Fenton, F., A.J. Smally, and J. Laut, Hyperkalemia and digoxin toxicity in a patient with kidney failure. Ann Emerg Med, 1996. 28(4): p. 440-1.
21. Al Aseri, Z., Calcium salt administration for circulatory shock due to severe hyperkalemia. Saudi J Anaesth, 2019. 13(3): p. 240-242.
22. Wang, C.H., et al., The effects of calcium and sodium bicarbonate on severe hyperkalaemia during cardiopulmonary resuscitation: A retrospective cohort study of adult in-hospital cardiac arrest. Resuscitation, 2016. 98: p. 105-11.

### **Guideline 16.3.1 – Hyperkalaemia: STEP 2 - Shift K<sup>+</sup> into cells; insulin-glucose infusion**

We recommend that insulin-glucose (10 units soluble insulin in 25g glucose) by intravenous infusion is used to treat severe hyperkalaemia (K<sup>+</sup> ≥ 6.5 mmol/l). (1B)

### **Guideline 16.3.2 – Hyperkalaemia: STEP 2 - Shift K<sup>+</sup> into cells; insulin-glucose infusion**

We suggest that insulin-glucose (10 units soluble insulin in 25g glucose) by intravenous infusion is used to treat moderate hyperkalaemia (K<sup>+</sup> 6.0 – 6.4 mmol/l). (2C)

### **Guideline 16.3.3 – Hyperkalaemia: STEP 2 - Shift K<sup>+</sup> into cells; avoiding hypoglycaemia**

We suggest pre-emptive initiation of an infusion of 10% glucose at 50ml/ hour for 5 hours (25g) following insulin-glucose treatment in patients with a pre-treatment blood glucose < 7.0 mmol/l to avoid hypoglycaemia (target blood glucose 4-7 mmol/l). (2D)

Rationale (Guidelines 16.3.1 – 16.3.4)

Insulin is the most reliable drug for shifting K<sup>+</sup> into cells in patients with hyperkalaemia.[1] Insulin shifts K<sup>+</sup> into cells by activating Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase and recruiting intracellular pump components into the plasma membrane. Insulin binding to specific membrane receptors results in extrusion of Na<sup>+</sup> and cellular uptake of K<sup>+</sup>. This effect is independent of its hypoglycaemic action. Following insulin-glucose infusion, serum K<sup>+</sup> level starts to fall within 15 minutes<sup>2,3</sup> with the peak reduction (ranging from 0.65-1.0 mmol/l) occurring between 30-60 minutes.<sup>2-6</sup> The reduction in serum K<sup>+</sup> may be sustained for up to 2 hours after administration following which there is usually a gradual rebound. The main risk of insulin-glucose therapy is hypoglycaemia. Insulin sensitivity varies from patient to patient and is affected by diabetic status and level of renal function. The efficacy of insulin-glucose is increased if given in combination with salbutamol. The peak K<sup>+</sup> lowering effect with combination therapy at 60 minutes is 1.5 mmol/L with intravenous beta-agonist therapy and 1.2 mmol/L with nebulised beta-agonist therapy.[7] Co-administration of salbutamol also appears to reduce the risk of insulin-induced hypoglycaemia.<sup>8</sup> Hyperkalaemia may occur in the context of diabetic emergencies, in particular, diabetic ketoacidosis (DKA). In this setting, the primary problem is the redistribution of K<sup>+</sup> out of cells although the total body K<sup>+</sup> may be reduced. The K<sup>+</sup> level falls as hyperglycaemia is controlled with fluids and insulin administration. Follow the DKA treatment protocol and monitor the serum K<sup>+</sup> and blood glucose level closely.<sup>9</sup>

The evidence guiding treatment recommendations for the insulin-glucose regimen has been analysed by assessing the:

- Incidence of iatrogenic hypoglycaemia

- Dose of insulin for optimal efficacy
- Dose of insulin to reduce the risk of hypoglycaemia
- Dose of glucose to reduce the risk of hypoglycaemia
- Patient-related factors increasing the risk of hypoglycaemia

#### Iatrogenic Hypoglycaemia after Insulin-glucose therapy

Hypoglycaemia is the most serious complication of treatment with insulin-glucose for acute hyperkalaemia. Over the last decade, several observational studies, using variable treatment regimens, have highlighted this risk as shown in Table 12.10-14,15 In one of these studies, Boughton et al used the UK Renal Association Hyperkalaemia Guideline (2014) protocol, however 10 units insulin was given in 100ml 20% glucose (~ 20g), slightly lower than the guideline recommendation of 125 ml 20% glucose (25g). This may have influenced hypoglycaemic events.<sup>14</sup> These studies demonstrate that the most consistent factor contributing to hypoglycaemia after insulin- glucose treatment is a low pre-treatment blood glucose level (< 7 mmol/l). This is an important consideration in designing a safe and effective treatment protocol.

Study	Country	N=	Baseline Blood glucose (BG)	Time Interval to Hypo (hrs)	Hypo (%)	*Severe Hypo (%)	Risk factors for Hypo
*Schafer 2012 <sup>10</sup>	US	219	8.6 (No hypo group) 6.7 (Hypo group)	3.0	8.7	2.3	Low pre-treatment blood glucose Renal impairment
*Apel 2014 <sup>11</sup>	US (ESRD)	221	9.0 (no hypo group) 5.8 (hypo group)	2.0	13	5.9	Low pre-treatment blood glucose No history of diabetes
*Estep 2015 <sup>14</sup>	US	86	8.3 (No hypo group had BG 2.4 mmol/l higher than hypo group)	1.45	17.4	3.5	Low pre-treatment blood glucose
Coca 2017 <sup>12</sup>	Spain	164	8.5 (No hypo group) 6.2 (Hypo group)	3.5	6.1	1.2	Low pre-treatment blood glucose
*Scott 2019 <sup>13</sup>	US (ED)	409	7.3 (Hypo occurred in 34% of patients with baseline BG < 5.6)	NA	17	8	Low pre-treatment blood glucose Lower glucose dose Higher insulin dose
Boughton 2019 <sup>14</sup>	UK	662	8.7 (No hypo group) 5.8 (Hypo group)	NA	17.5	7.1	Low pre-treatment blood glucose Older age Low body weight

**Table 12: Incidence and risk factors associated with iatrogenic hypoglycaemia after insulin-glucose infusion for treatment of hyperkalaemia.**

\*Definition of Severe hypoglycaemia: glucose < 3.0 mmol/l [Boughton]; glucose < 2.8 mmol/l [Apel, Scott]; glucose < 2.2 mmol/l [Schafer, Coca, Estep]

\*Studies without a standardized Insulin-glucose protocol  
ESRD – end-stage renal disease; ED – Emergency Department

#### **Insulin and Glucose dose: Efficacy**

The evidence-base for efficacy of insulin-glucose in the treatment of acute hyperkalaemia is heterogenous consisting of variable study designs, insulin doses, glucose doses, method of administration (bolus or infusion), and study populations as shown in Table 13. Early prospective studies<sup>2,3,5,6,16,17</sup> and one more recent study<sup>18</sup>, were performed predominantly in stable haemodialysis patients and included small patient cohorts. Few prospective studies included patients with acute kidney injury.<sup>4,8,19</sup> Retrospective studies reported over the past decade have attempted to address the optimal regimen to reduce the risk of hypoglycaemia without compromising efficacy.<sup>12,20-25</sup> Some studies have considered reduced insulin dose (5 units)<sup>20,22,23</sup>, higher glucose dose (50g)<sup>10,12,21,22,24</sup>, body weight<sup>21,25</sup>, glycaemic status<sup>26</sup> and level of renal function<sup>20,26</sup> to tailor treatment regimens. Importantly, assessment of efficacy is dependent on the timing of blood monitoring after treatment. Given the retrospective design of these studies, the timing of blood monitoring was variable with K<sup>+</sup> measurements ranging between 1 to 4 hours after administration of insulin-glucose.

### Impact of severity of hyperkalaemia on efficacy

It is unclear if the severity of hyperkalaemia affects the degree of K<sup>+</sup>-lowering with insulin. The efficacy reported in studies conducted using 10 units of insulin (Table 13) was compared between patients with a mean K<sup>+</sup>  $\geq$  6.5 mmol/l (n=6) vs those with a mean K<sup>+</sup> < 6.5 mmol/l (n=6). Interestingly, this showed a trend towards higher K<sup>+</sup>-lowering in studies with more severe hyperkalaemia (mean reduction 1.02 mmol/l vs 0.87 mmol/l; difference -0.15 mmol/l). The extent of this correlation may be affected by the narrow range in K<sup>+</sup> level as no studies exceeded a mean K<sup>+</sup> level of > 7.0 mmol/l, however this observation suggests that the higher the serum K<sup>+</sup>, the greater the efficacy of insulin.

### Insulin and Glucose dose: Strategies to Reduce the Risk of Hypoglycaemia

Factors influencing the risk of hypoglycaemia are the dose of insulin, dose of glucose, and patient-related factors.

#### Glucose without Insulin

Theoretically, administering glucose alone should stimulate insulin release and reduce the risk of hypoglycaemia and some studies have shown K<sup>+</sup>-lowering of 0.2-0.6 mmol/l with this approach.<sup>18, 28</sup> Chothia et al showed a reduction in serum K<sup>+</sup> was 0.83 mmol/l (insulin-glucose group) compared with 0.5 mmol/l (glucose-only group).<sup>18</sup> However, endogenous insulin levels are unlikely to rise to the necessary therapeutic level to cause a rapid, reliable and clinically useful degree of K<sup>+</sup> shift into cells.<sup>1,29</sup> This approach also risks a paradoxical worsening of hyperkalaemia by causing a shift of K<sup>+</sup> out of cells.<sup>30-32</sup> This strategy is not recommended.

#### Other risk factors

Several risk factors have been identified that may contribute to hypoglycaemia after insulin-glucose treatment. Patient-related factors are listed below in Table 18. Insulin has a longer half-life in patients with renal failure making them more at risk of hypoglycaemia.<sup>33-35</sup> The reported incidence of hypoglycaemia in patients with ESRD is up to 33%.<sup>10, 20, 21</sup> Treatment-related factors include the dose of insulin and dose of glucose used.

Potential risk Factors for Iatrogenic Hypoglycaemia
<b>Patient-related:</b>
Low pre-treatment blood glucose
Renal impairment (AKI, CKD 4-5, ESRD)
Low body weight
Older age
Non-diabetic status (no prior history and no diabetic medication)
<b>Treatment-related:</b>
High Insulin dose regimen ( $\geq$ 10 units soluble insulin)
Low Glucose dose regimen ( $\leq$ 25g glucose)

**Table 18: Risk Factors for Hypoglycaemia following treatment with Insulin-Glucose**

Most of the patient-related factors are not modifiable with the exception of the baseline blood glucose. Based on the available studies, a pre-treatment blood glucose < 7 mmol/l appears to be the threshold for identifying patients potentially at risk of hypoglycaemia.<sup>10-14, 18, 21-25</sup> Both treatment-related factors are modifiable. Tailoring the treatment protocol to address one or more of these risk factors will increase complexity and likely affect adherence as seen in two reports.<sup>22, 26</sup> However, a single protocol to fit all will continue to risk hypoglycaemia.

#### Summary

Historical evidence has guided the development of previous guidelines with the conventional regimen of 10 units soluble insulin with 25g glucose being standard practice for decades.<sup>36, 37, 38</sup> The incidence of hypoglycaemia following this treatment regimen remains high, therefore recent studies have been

comprehensively reviewed to determine if a change in practice is warranted. Unfortunately, the available evidence is limited by small cohort sizes in the early prospective studies, retrospective design in recent studies and use of multiple insulin-glucose treatment regimens. The risk of hypoglycaemia is increased in patients without diabetes and in patients with a pre-treatment blood glucose < 7 mmol/l. In a sub-group of patients without diabetes, hypoglycaemia developed in 7.9% within 1 hour.<sup>24</sup> Reducing the dose of insulin alone is insufficient to reduce hypoglycaemic events which remains at 8.7-19.7% with low-dose insulin, although it does appear to reduce the incidence of severe hypoglycaemia in some studies. There appears to be more evidence that increasing the dose of glucose more consistently reduces hypoglycaemic events with the larger studies (with efficacy data) reporting rates of 6.1- 8.3%.<sup>12,24</sup> The method of administration of glucose may be important. LaRue et al attempted sequential doses of 25g glucose (i.e. second dose after 1 hour and third dose after 3 hours if the blood glucose < 3.9 mmol/l), but non-adherence to the protocol resulted in a lower dose of glucose administered (34 - 39g).<sup>22</sup>

Coca et al. administered 50g glucose with insulin over a 4-hour infusion and reported a low rate of hypoglycaemia (6.1%) and the lowest rate of severe hypoglycaemia (1.2%), but this strategy delays assessment of efficacy.<sup>12</sup> Another approach is the initiation of a continuous infusion of 10% glucose at 50ml/hr following initial treatment with 25g glucose.<sup>30,39</sup> If the infusion is given over 5 hours (25g), this would deliver a total glucose dose of 50g. This method allows continuous delivery of glucose throughout the risk period for hypoglycaemia, titration of the infusion guided by blood glucose level and avoids the transient hyperglycaemia after a 50g glucose dosing. Achieving a lower hypoglycaemic rate without compromising efficacy is the ultimate goal. Although most studies have shown that reducing the dose of insulin does not appear to compromise efficacy, two reports have highlighted a dose-dependent effect with 10 units insulin showing greater efficacy than 5 units insulin.<sup>23, 27</sup> There also appears to be a trend for greater efficacy with increasing severity of hyperkalaemia in patients treated with 10 units insulin. These observations raise potential concern for the treatment of patients with potentially life-threatening hyperkalaemia. The standard multi-modal approach to treating hyperkalaemia may not be feasible in critical illness and in cardiac arrest, leaving insulin-glucose as the main therapeutic option. On balance, the risk of sub-optimal K<sup>+</sup>-lowering treatment appears to out-weigh the risk of hypoglycaemia in the setting of life- threatening hyperkalaemia. Further study is required before a reduction in insulin dosage to 5 units can be recommended. The KDIGO statement (2019) on the management of acute hyperkalaemia acknowledges that there is limited evidence, but has recommended the administration of 5 units in place of 10 units insulin.<sup>40</sup> This document also advocates other treatment options without a clear evidence base including sodium bicarbonate (if acidosis present) and diuretics. The implications of this change in dose of insulin to patients in whom a multi- modal treatment approach may not be feasible (i.e. peri-arrest or cardiac arrest) does not appear to have been considered.

The current Renal Association guideline (2020) recommends the use of 10 units soluble insulin with 25g glucose, followed by an infusion of 10% glucose at 50ml/hour for 5 hours (25g) in patients with a pre-treatment blood glucose < 7 mmol/l. This approach is also likely to benefit patients without diabetes and those with low body weight. Blood glucose monitoring is discussed in Guideline 17.2 and the treatment of hypoglycaemia should follow existing guidelines.<sup>41</sup> Administration will depend on the concentration of glucose solution chosen (Appendix 3B). The use of 50% glucose has reduced in recent years in view of the potential risk of extravasation injury.<sup>40</sup> Although 20% glucose is readily available in most hospitals, the administration of 25g requires 125ml of solution. This poses a challenge for administration as 20% glucose is generally available in 100ml bottles (i.e. 20g). As the concentration of glucose solution reduces, the volume required to achieve 25g increases (i.e. 50% = 50ml, 20% = 125ml, 10% = 250ml). Volume overload is a potential concern in patients with renal failure. The choice of solution may be influenced by local availability, ease of administration and the volume status of the patient.

#### Insulin-glucose protocol for treatment of hyperkalaemia

- Check blood glucose prior to insulin administration.
- Give 10 units soluble Insulin with 25 g glucose.
- Give 10% glucose by infusion at 50ml/hr (25g) for 5 hours in patients with a pre-treatment blood glucose < 7.0 mmol/l.
  - target blood glucose: 4.0 – 7.0 mmol/l
  - titrate rate of infusion if required
- Monitor serum K<sup>+</sup> and blood glucose (see treatment algorithm).
- Anticipate and treat hypoglycaemia promptly.

Further research is required with well-designed prospective randomised studies to confirm the optimal insulin and glucose dosing regimen to maintain efficacy whilst avoiding hypoglycaemia. A further area for study is the use of potassium binders in place of insulin-glucose therapy in moderate hyperkalaemia in the hospital setting.

#### References

1. Weisberg, L.S., Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med*, 2008. 36(12): p. 3246-51.
2. Allon, M. and C. Copkney, Albuterol and insulin for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney International*, 1990. 38(5): p. 869-872.
3. Allon, M. and N. Shanklin, Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: Interactions with insulin and albuterol. *American Journal of Kidney Diseases*, 1996. 28(4): p. 508-514.
4. Lens, X.M., et al., Treatment of Hyperkalemia in Renal-Failure - Salbutamol V Insulin. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1989. 4(3): p. 228-232.
5. Ljutic, D. and Z. Rumboldt, Should glucose be administered before, with, or after insulin, in the management of hyperkalemia? *Ren Fail*, 1993. 15(1): p. 73-6.
6. Kim, H.J., Combined effect of bicarbonate and insulin with glucose in acute therapy of hyperkalemia in end-stage renal disease patients. *Nephron*, 1996. 72(3): p. 476-482.
7. Ahee, P. and A.V. Crowe, The management of hyperkalaemia in the emergency department. *J Accid Emerg Med*, 2000. 17(3): p. 188-91.
8. Ngugi, N.N., S.O. McLigeyo, and J.K. Kayima, Treatment of hyperkalaemia by altering the transcellular gradient in patients with renal failure: Effect of various therapeutic approaches. *East African Medical Journal*, 1997. 74(8): p. 503-509.
9. Savage, M.W., et al., Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetic Medicine*, 2011. 28(5): p. 508-515.
10. Schafers, S., et al., Incidence of hypoglycemia following insulin-based acute stabilization of hyperkalemia treatment. *Journal of Hospital Medicine*, 2012. 7(3): p. 239-242.
11. Apel, J., S. Reutrakul, and D. Baldwin, Hypoglycemia in the treatment of hyperkalemia with insulin in patients with end-stage renal disease. *Clin Kidney J*, 2014. 7(3): p. 248-50.
12. Coca, A., et al., Hypoglycemia following intravenous insulin plus glucose for hyperkalemia in patients with impaired renal function. *PLoS One*, 2017. 12(2): p. e0172961.
13. Scott, N.L., et al., Hypoglycemia as a complication of intravenous insulin to treat hyperkalemia in the emergency department. *Am J Emerg Med*, 2019. 37(2): p. 209-213.
14. Boughton, C.K., et al., Preventing Hypoglycemia Following Treatment of Hyperkalemia in Hospitalized Patients. *J Hosp Med*, 2019. 14(5): p. 284-287.
15. Estep, P., et al. Evaluation of hypoglycaemia incidence and risk factors in patients treated with IV Insulin Aspart for Hyperkalaemia. *Endocrinol Diabetes Res* 2014; Vol:1 (1). doi.10.4172/2470-7570.1000103.
16. Duranay, M., et al., Comparison of aminophylline and insulin infusions in treatment of hyperkalemia in patients with end-stage renal disease. *Nephron*, 1996. 73(1): p. 105.
17. Mahajan, S.K., M. Mangla, and K. Kishore, Comparison of aminophylline and insulin-dextrose infusions in acute therapy of hyperkalemia in end-stage renal disease patients. *J Assoc Physicians India*, 2001. 49: p. 1082-5.
18. Chothia, M.Y., et al., Bolus administration of intravenous glucose in the treatment of hyperkalemia: a randomized controlled trial. *Nephron Physiol*, 2014. 126(1): p. 1-8.
19. Mushtaq, M.A., et al. Treatment of hyperkalaemia with salbutamol and insulin. *Pak J Med Sci*, 2006; 22: p. 176-179.
20. Pierce, D.A., G. Russell, and J.L. Pirkle, Jr., Incidence of Hypoglycemia in Patients With Low eGFR Treated With Insulin and Dextrose for Hyperkalemia. *Ann Pharmacother*, 2015. 49(12): p. 1322-6.

21. Wheeler, D.T., et al., Weight-based insulin dosing for acute hyperkalemia results in less hypoglycemia. *J Hosp Med*, 2016. 11(5): p. 355-7.
22. LaRue, H.A., G.D. Peksa, and S.C. Shah, A Comparison of Insulin Doses for the Treatment of Hyperkalemia in Patients with Renal Insufficiency. *Pharmacotherapy*, 2017. 37(12): p. 1516-1522.
23. Garcia, J., et al., Reduced Versus Conventional Dose Insulin for Hyperkalemia Treatment. *J Pharm Pract*, 2018: p. 897190018799220.
24. Farina, N. and C. Anderson, Impact of dextrose dose on hypoglycemia development following treatment of hyperkalemia. *Ther Adv Drug Saf*, 2018. 9(6): p. 323-329.
25. Brown, K., et al., Assessing the Impact of an Order Panel Utilizing Weight-Based Insulin and Standardized Monitoring of Blood Glucose for Patients With Hyperkalemia. *American Journal of Medical Quality*, 2018. 33(6): p. 598-603.
26. McNicholas, B.A., et al., Treatment of Hyperkalemia With a Low-Dose Insulin Protocol Is Effective and Results in Reduced Hypoglycemia. *Kidney Int Rep*, 2018. 3(2): p. 328-336.
27. Moussavi, K., et al., Comparison of IV Insulin Dosing Strategies for Hyperkalemia in the Emergency Department. *Crit Care Explor*, 2020. 2(4): p. e0092.
28. Muto, S., et al., Effect of oral glucose administration on serum potassium concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2005. 46(4): p. 697-705.
29. Kamel, K.S. and C. Wei, Controversial issues in the treatment of hyperkalaemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003. 18(11): p. 2215-2218.
30. Allon, M., Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol*, 1995. 6(4): p. 1134-42.
31. Goldfarb, S., et al., Acute hyperkalemia induced by hyperglycemia: hormonal mechanisms. *Ann Intern Med*, 1976. 84(4): p. 426-32.
32. Conte, G., et al., Acute increase in plasma osmolality as a cause of hyperkalemia in patients with renal failure. *Kidney Int*, 1990. 38(2): p. 301-7
33. Bilotta, F., et al., Insulin infusion therapy in critical care patients: regular insulin vs short-acting insulin. A prospective, crossover, randomized, multicenter blind study. *J Crit Care*, 2015. 30(2): p. 437 e1-6.
34. DeFronzo, R.A., et al., Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest*, 1981. 67(2): p. 563-8.
35. Iglesias, P. and J.J. Diez, Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab*, 2008. 10(10): p. 811-23.
36. Truhlar, A., et al., European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*, 2015. 95: p. 148-201.
37. Vanden Hoek, T.L., et al., Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 2010. 122(18 Suppl 3): p. S829-61.
38. The UK Renal Association. Clinical Practice Guidelines: Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults. March 2014. [renal.org/wp-content/uploads/2017/06/hyperkalaemia-guideline-1](http://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/hyperkalaemia-guideline-1).
39. Mount DB. Treatment and prevention of hyperkalaemia. In: Basow DS, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2011.
40. Clase, C.M., et al., Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*, 2019.
41. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care - The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus, 3rd Edition. April 2018.

#### **Guideline 16.4.1 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K<sup>+</sup> into cells; Salbutamol**

We recommend nebulised salbutamol 10-20 mg is used as adjuvant therapy for severe (K<sup>+</sup> ≥ 6.5 mmol/L) hyperkalaemia. (1B)

#### **Guideline 16.4.2 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K<sup>+</sup> into cells; Salbutamol**

We suggest that nebulised salbutamol 10-20 mg may be used as adjuvant therapy for moderate (K<sup>+</sup> 6.0-6.4 mmol/L) hyperkalaemia. (2C)

#### **Guideline 16.4.3 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K<sup>+</sup> into cells; Salbutamol**

We recommend that salbutamol is not used as monotherapy in the treatment of severe hyperkalaemia. (1A)



### Rationale (Guideline 16.4.1 – 16.4.3)

Salbutamol is a beta-2 adrenoceptor agonist and promotes the intracellular shift of K<sup>+</sup> by activation of the Na-K<sup>+</sup> ATPase pump.<sup>1</sup> Salbutamol and other beta-agonists are equally effective given intravenously or by nebuliser.<sup>2-4</sup> The nebulised route is easier to administer and causes fewer side-effects, such as tremor, palpitations and headache.<sup>5</sup> There are no studies to assess the safety of salbutamol in patients with cardiac disease, therefore a lower dose and cardiac monitoring is recommended.

Dose	Efficacy
10mg	decreases serum K <sup>+</sup> by 0.53 - 0.88 mmol/l
20mg	decreases serum K <sup>+</sup> by 0.66 - 0.98 mmol/l

**Table 19: Efficacy of Nebulised Salbutamol.**

The effect of salbutamol is dose-dependent as shown above in Table 19. The onset of action is within 30 minutes and duration of action is for at least 2 hours as shown below in Table 20.<sup>2, 3, 6-11</sup> The peak effect of 10mg nebulised salbutamol is seen at 120 minutes and at 90 minutes for the 20mg nebulised dose.<sup>4</sup> The degree of potassium lowering is variable and 20-40% of patients have a decline in serum K<sup>+</sup> < 0.5 mmol/L.<sup>12</sup> The combination of salbutamol with insulin-glucose is more effective than either treatment alone.<sup>9, 13</sup> The peak K<sup>+</sup> lowering effect with combination therapy at 60 minutes was 1.5 mmol/L with intravenous beta-agonist therapy<sup>13</sup> and 1.2 mmol/L with nebulised beta-agonist therapy<sup>9</sup>. Mild hyperglycaemia (2-3 mmol/L increase) has also been reported and this may partly protect against insulin-induced hypoglycaemia. Salbutamol may be ineffective in some patients with hyperkalaemia. Non-selective beta-blockers may prevent the hypokalaemic response to salbutamol.<sup>14</sup> Up to 40% of patients with end stage renal disease do not respond to salbutamol and the mechanism for this resistance is unknown.<sup>6, 9</sup> Given its variable efficacy, salbutamol should therefore not be used as monotherapy for treatment of hyperkalaemia.<sup>4</sup>

### References

- Moratinos, J. and M. Reverte, Effects of catecholamines on plasma potassium: the role of alpha- and beta-adrenoceptors. *Fundam Clin Pharmacol*, 1993. 7(3-4): p. 143-53.
- Liou, H.H., et al., Hypokalemic effects of intravenous infusion or nebulization of salbutamol in patients with chronic renal failure: comparative study. *Am J Kidney Dis*, 1994. 23(2): p. 266-71.
- McClure, R.J., V.K. Prasad, and J.T. Brocklebank, Treatment of hyperkalaemia using intravenous and nebulised salbutamol. *Arch Dis Child*, 1994. 70(2): p. 126-8.
- Batterink, J., T.A. Cessford, and R.A.I. Taylor, Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015.
- Effa, E. and A. Webster, Pharmacological interventions for the management of acute hyperkalaemia in adults. *Nephrology (Carlton)*, 2017. 22(1): p. 5-6.
- Allon, M., R. Dunlay, and C. Copkney, Nebulized albuterol for acute hyperkalemia in patients on hemodialysis. *Ann Intern Med*, 1989. 110(6): p. 426-9.
- Allon, M. and N. Shanklin, Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: Interactions with insulin and albuterol. *American Journal of Kidney Diseases*, 1996. 28(4): p. 508-514.
- Kim, H.J., Acute therapy for hyperkalemia with the combined regimen of bicarbonate and beta(2)-adrenergic agonist (salbutamol) in chronic renal failure patients. *J Korean Med Sci*, 1997. 12(2): p. 111-6.
- Allon, M. and C. Copkney, Albuterol and insulin for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney International*, 1990. 38(5): p. 869-872.
- Mandelberg, A., et al., Salbutamol metered-dose inhaler with spacer for hyperkalemia: how fast? How safe? *Chest*, 1999. 115(3): p. 617-22.
- Montoliu, J., et al., Treatment of Hyperkalemia in Renal-Failure with Salbutamol Inhalation. *Journal of Internal Medicine*, 1990. 228(1): p. 35-37.
- Kamel, K.S. and C. Wei, Controversial issues in the treatment of hyperkalaemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003. 18(11): p. 2215-2218.
- Lens, X.M., et al., Treatment of Hyperkalemia in Renal-Failure - Salbutamol V Insulin. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1989. 4(3): p. 228-232.
- Ahmed, J. and L.S. Weisberg, Hyperkalemia in dialysis patients. *Seminars in Dialysis*, 2001. 14(5): p. 348-356.

## **Guideline 16.5 Hyperkalaemia: STEP2 –Shift K into cells; Sodium bicarbonate**

We suggest that intravenous sodium bicarbonate infusion is not used routinely for the acute treatment of hyperkalaemia. (2C)

Rationale (Guideline 16.5)

There is currently insufficient evidence to support the routine use of intravenous sodium bicarbonate for the acute treatment of hyperkalaemia. Almost all of the available evidence comes from studies performed in stable chronic haemodialysis patients. When compared with other K<sup>+</sup>-lowering regimens, sodium bicarbonate monotherapy failed to lower serum K<sup>+</sup> acutely.<sup>1-5</sup> Although, some studies have suggested bicarbonate may increase the efficacy of other therapies, such as insulin-glucose<sup>4, 6</sup> and salbutamol<sup>5</sup>, others have not demonstrated any additional benefit from bicarbonate administration when added to insulin- glucose<sup>1</sup> or salbutamol<sup>1, 6</sup>. The combination of all three treatments was the most effective strategy in one study.<sup>6</sup>

Prolonged administration of sodium bicarbonate may lower K<sup>+</sup>, but at the expense of a sodium load.<sup>3</sup> A randomised controlled trial conducted by Jaber et al assessed the effect of using hypertonic sodium bicarbonate (4.2%) in critically ill patients with severe metabolic acidosis (pH < 7.2).<sup>7</sup> There was no difference in the primary outcome (composite of death from any cause by day 28 or 1 organ failure at day 7), however the bicarbonate group had significantly lower K<sup>+</sup> levels and a lower requirement for renal replacement therapy. A recent retrospective study of the use of bicarbonate infusion in patients with sepsis reported improved survival in the sub-group of patients with severe acidosis associated with AKI stage 2 or 3.<sup>8</sup> There is no evidence to suggest that sodium bicarbonate is more effective at lowering serum K<sup>+</sup> as the severity of metabolic acidosis increases. Changes in serum K<sup>+</sup> did not correlate with basal values of plasma bicarbonate or blood pH.<sup>3,9</sup> There is also no evidence to suggest that sodium bicarbonate is more effective in patients as the severity of hyperkalaemia increases.<sup>3</sup> Nevertheless, a recent report advocates the administration of hypertonic sodium bicarbonate (100-250ml 8.4% solution) in patients with metabolic acidosis (pH < 7.2) or in patients in whom intravenous calcium is deemed to be contraindicated (e.g. hypercalcaemia).<sup>10</sup> Overall, the available evidence is limited and may not reflect the clinical response in patients with hyperkalaemia in the context of acute kidney injury. The use of sodium bicarbonate comes with the risk of sodium and fluid overload and the risks may outweigh any potential (unproven) benefits in this patient group. The use of sodium bicarbonate in hyperkalaemic cardiac arrest is discussed in Guideline 24.3.

### References:

1. Allon, M. and N. Shanklin, Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: Interactions with insulin and albuterol. *American Journal of Kidney Diseases*, 1996. 28(4): p. 508-514.
2. Blumberg, A., et al., Effect of Various Therapeutic Approaches on Plasma Potassium and Major Regulating Factors in Terminal Renal-Failure. *American Journal of Medicine*, 1988. 85(4): p. 507-512.
3. Blumberg, A., P. Weidmann, and P. Ferrari, Effect of Prolonged Bicarbonate Administration on Plasma Potassium in Terminal Renal-Failure. *Kidney International*, 1992. 41(2): p. 369-374.
4. Kim, H.J., Combined effect of bicarbonate and insulin with glucose in acute therapy of hyperkalemia in end-stage renal disease patients. *Nephron*, 1996. 72(3): p. 476-482.
5. Kim, H.J., et al., The acute therapy of hyperkalemia with the combined regimen of bicarbonate and beta(2) agonist (salbutamol) to ESRD patients. *Kidney International*, 1997. 51(3): p. 957-957.
6. Ngugi, N.N., S.O. McLigeyo, and J.K. Kayima, Treatment of hyperkalaemia by altering the transcellular gradient in patients with renal failure: Effect of various therapeutic approaches. *East African Medical Journal*, 1997. 74(8): p. 503-509.
7. Jaber, S., et al., Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2018. 392(10141): p. 31-40.
8. Zhang, Z., et al., Effectiveness of sodium bicarbonate infusion on mortality in septic patients with metabolic acidosis. *Intensive Care Med*, 2018. 44(11): p. 1888-1895.
9. Gutierrez, R., et al., Effect of hypertonic versus isotonic sodium bicarbonate on plasma potassium concentration in patients with end-stage renal disease. *Miner Electrolyte Metab*, 1991. 17(5): p. 297-302.
10. Depret, F., et al., Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. *Ann Intensive Care*, 2019. 9(1): p. 32.



### Guideline 16.6.1 – Hyperkalaemia: STEP 3 – Remove K+ from body; Potassium binders

We recommend that Sodium Zirconium Cyclosilicate is used as an option in the emergency management of acute life-threatening hyperkalaemia (serum K+  $\geq$  6.5 mmol/l). (1B)

Rationale (Guideline 16.6.1)

Until recently, there had been no new advances in treatment of acute hyperkalaemia for decades. Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) is a non-absorbed potassium binder that preferentially exchanges H+ and Na+ for K+ and ammonium ions throughout the entire gastrointestinal tract.<sup>1</sup> The K+-binding capacity of SZC is up to 9 times greater than that of SPS.<sup>2</sup> The SZC clinical trials have been discussed in detail in Guidelines 10.1-10.3 and include three RCTs [3-5] and one open label clinical trial.[6] Major limitations are that all studies were performed in the stable out-patient setting and the threshold for treatment was lower than standard practice with few patients having a serum K+  $\geq$  6.0 mmol/l.

Acute Phase	ZS-003 [4]	ZS-004 [5]	ZS-005 [6]
24 hours		66%	66%
48 hours	86.4%	88%	75%
72 hours			78%

Table 21: Proportion of patients taking SZC 10g three times daily achieving restoration of normokalaemia (K 3.5-5.0 mmol/l) during acute phase.

SZC provides a potential option for treating severe acute hyperkalaemia for several reasons. It has a rapid onset of action within 1 hour.<sup>1</sup> The median time to normalisation of serum K+ is 2.2 hours and SZC lowers serum K+ by 1.1 mmol/l within 48 hours.<sup>5</sup> The ZS-003 and ZS-004 trials also demonstrated a greater K+-lowering effect with increasing severity of hyperkalaemia.<sup>4, 5</sup> In patients with a serum K+ > 6.0 mmol/l, SZC lowers serum K+ by 1.5 mmol/l within 48 hours. The efficacy of SZC over the first 24-72 hours (Table 21), demonstrates that 66% of patients achieved normokalaemia within 24 hours.<sup>5, 6</sup>

NICE has approved the use of SZC as an option in the treatment acute life-threatening hyperkalaemia alongside standard care in hospitalised patients.

NICE has approved SZC as an option in the treatment of acute life-threatening hyperkalaemia alongside standard care in hospitalised patients.<sup>7</sup> Given the lack of evidence of SZC in the acute setting, NICE assessed its efficacy in patients with clinically relevant hyperkalaemia. The number of patients with a serum K+ of 5.5-5.9 mmol/l was 38.8% in ZS-004 and 45% in ZS-005. The number of patients with K+  $\geq$  6.0mmol/l was 15.1% in ZS-004 and 16.8% in ZS-005.<sup>7</sup> A post-hoc analysis of the sub-group of patients with K+  $\geq$  6.0 mmol/l in the ZS-004 and ZS-005 studies showed that most patients treated with SZC achieved a serum K+ between 4.0-6.0 mmol/l.<sup>7</sup> The treatment threshold for 'life-threatening' hyperkalaemia is a serum K+  $\geq$  6.5 mmol/l. SZC 10g three times daily can be used for up to 72 hours (correction phase), but if hyperkalaemia is not controlled by this time, it should be discontinued. NICE concluded that randomised evidence demonstrating improved survival was not needed in the context of treating life-threatening hyperkalaemia in emergency circumstances.<sup>7</sup> The cost-effectiveness analysis suggested that SZC for acute hyperkalaemia is a good use of NHS resources. Following the correction phase, the pharmaceutical company marketing authorisation suggests maintenance therapy with SZC. The starting dose of 5g daily may be up-titrated to a maximum dose of 10g daily or down-titrated to 5g alternate days with the aim of preventing recurrence.<sup>1</sup> However, maintenance treatment is not consistent with current clinical practice and there is no evidence for this in the acute setting at present. Treatment with SZC beyond the first 72 hours (correction phase) will be guided by clinical circumstances. Further research in the acute setting is required to demonstrate the need for maintenance therapy.

The ENERGIZE trial is an ongoing Phase 2 (NCT03337477), multi-centre randomised, double-blind placebo controlled study to evaluate SZC as an adjunct to insulin-glucose in treatment of acute hyperkalaemia for normalisation of serum K+.<sup>8</sup> The primary outcome is the mean absolute change in serum K+ from baseline until 4 hours after starting SZC/ placebo. The study will include patients with a serum K+  $\geq$  5.8 mmol/l,

although this is below the current treatment threshold ( $K^+ \geq 6.0$  mmol/l) for insulin-glucose. Patients will be randomised to receive SZC 10g three times daily over 10 hours (at 0, 4, and 10 hrs) or placebo during the treatment period of 24 hours alongside standard care with insulin (0.1 units/kg) and glucose 25g. Further study is warranted to determine whether SZC could be used as an alternative to insulin-glucose in patients with moderate hyperkalaemia. The main advantage of this strategy would be reducing the risk of hypoglycaemia in patients who are at a lower risk of arrhythmias.

References:

1. Astra Zeneca. Lokelma (sodium zirconium cyclosilicate) for oral suspension: Summary of Product Characteristics. 2018. [www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/)
2. Yang, A., et al., In Vitro Ion Exchange Capacity and Selectivity of Zs-9, a Novel, Selective Cation Trap for the Treatment of Hyperkalemia. American Journal of Kidney Diseases, 2014. 63(5): p. A115-A115.
3. Ash, S.R., et al., A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. Kidney Int, 2015. 88(2): p. 404-11.
4. Packham, D.K., et al., Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. N Engl J Med, 2015. 372(3): p. 222-31.
5. Kosiborod, M., et al., Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. JAMA, 2014. 312(21): p. 2223-33.
6. Spinowitz, B.S., et al., Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. Clin J Am Soc Nephrol, 2019. 14(6): p. 798-809.
7. National Institute of Clinical Excellence - Sodium Zirconium Cyclosilicate for treating hyperkalaemia. Technology appraisal guidance [TA599]. September 2019. [www.nice.org/guidance/TA599](http://www.nice.org/guidance/TA599).
8. Clinical Trials.gov. A Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) Among Patients With S-K > 5.8 (ENERGIZE). NCT03337477. November 2017. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337477](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337477).

**Guideline 16.6.2 – Hyperkalaemia: STEP 3 – Remove K+ from body; Potassium binders**

*Methodischer Hinweis: Empfehlungen zu Patiromer werden in der vorliegenden Evidenzsynopse nicht extrahiert, da es sich dabei um den Beratungsgegenstand handelt.*

**Guideline 16.6.3 – Hyperkalaemia: STEP 3 – Remove K+ from body; Cation-exchange resin**

We suggest that calcium resonium is not used in the emergency management of severe hyperkalaemia, but may be considered in patients with moderate hyperkalaemia. (2B)

Rationale (Guideline 16.6.3)

Cation-exchange resins, sodium polystyrene sulfonate (SPS) or calcium polystyrene sulfonate (CPS) are cross-linked polymers with negatively charged structural units which entrap  $K^+$  in the distal colon in exchange for  $Ca^{2+}$ . The most common resin used in hospitals in the UK is CPS, Calcium resonium®.<sup>1</sup> The onset of action is slow (> 4 hours) and efficacy is unpredictable excluding its use in emergencies. It is also poorly tolerated due to taste and constipation. The most serious adverse effect of resins is intestinal necrosis.<sup>2,3</sup> Evidence in support for the use of cation-exchange resins in the treatment of hyperkalaemia is very limited and these drugs were approved before evidence-based practice was established.<sup>4, 5</sup> It is unclear whether the resins have a  $K^+$ -lowering effect in isolation or whether this is caused by the induction of diarrhoea by cathartics. Multiple doses are required over several days, with the effect on lowering the serum  $K^+$  noted over 1 to 5 days.<sup>6, 7</sup> The Cochrane Review for the acute management of hyperkalaemia included no studies on resins.<sup>[8]</sup> Resins play no role in the emergency management of severe hyperkalaemia.<sup>8, 9</sup> The use of resins in chronic hyperkalaemia is discussed in Guideline 8.1. Resins may be considered in patients with moderate hyperkalaemia in the acute setting (with no or mild ECG changes) where slower reduction in serum  $K^+$  may not compromise the patient.<sup>9</sup> Nasir et al demonstrated equal efficacy of SPS and CPS in lowering serum  $K^+$  over a 3-day period in patients with CKD.<sup>10</sup> Resins may also be used in combination with other strategies (i.e. insulin-glucose, low  $K^+$  diet), as an alternative to treating patients who are poor candidates for dialysis, or when dialysis is delayed.

References

1. Calcium resonium. Summary of Product Information. [www.medicines.org.uk/emc/product/1439/smpc](http://www.medicines.org.uk/emc/product/1439/smpc).
2. Harel, Z., et al., Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. Am J Med, 2013. 126(3): p. 264 e9-24.

3. McGowan, C.E., et al., Intestinal Necrosis due to Sodium Polystyrene Sulfonate (Kayexalate) in Sorbitol. Southern Medical Journal, 2009. 102(5): p. 493-497.
4. Parks, M. and D. Grady, Sodium Polystyrene Sulfonate for Hyperkalemia. JAMA Intern Med, 2019.
5. Sterns, R.H., et al., Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? J Am Soc Nephrol, 2010. 21(5): p. 733-5.
6. Flinn, R.B., J.P. Merrill, and W.R. Welzant, Treatment of the oliguric patient with a new sodium-exchange resin and sorbitol; a preliminary report. N Engl J Med, 1961. 264: p. 111-5.
7. Scherr, L., et al., Management of hyperkalemia with a cation-exchange resin. N Engl J Med, 1961. 264: p. 115-9.
8. Batterink, J., T.A. Cessford, and R.A.I. Taylor, Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015.
9. Kamel, K.S. and M. Schreiber, Asking the question again: are cation exchange resins effective for the treatment of hyperkalemia? Nephrol Dial Transplant, 2012. 27(12): p. 4294-7.
10. Nasir, K. and A. Ahmad, Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2014. 26(4): p. 455-8.

### **Treatment of hyperkalaemia in haemodialysis patients (Guidelines 18.1-18.4)**

#### **Guideline 18.1 - Hyperkalaemia: Treatment in haemodialysis patients**

We recommend that haemodialysis patients with severe hyperkalaemia (serum K<sup>+</sup> 6.5 mmol/L) receive dialysis treatment urgently. (1A)

#### **Guideline 18.2 - Hyperkalaemia: Treatment in haemodialysis patients**

We recommend that haemodialysis patients with severe hyperkalaemia (serum K<sup>+</sup> 6.5 mmol/L) and toxic ECG changes be treated with intravenous calcium salt to reduce risk of arrhythmias even when dialysis is immediately available. (1C)

#### **Guideline 18.3 - Hyperkalaemia: Treatment in haemodialysis patients**

We recommend that haemodialysis patients with severe hyperkalaemia (serum K<sup>+</sup> 6.5 mmol/L) be treated with standard medical therapies to lower serum potassium if dialysis is not immediately available. (1B)

#### **Guideline 18.4 - Hyperkalaemia: Treatment in haemodialysis patients**

We suggest that potassium binders may be considered to reduce the risk of hyperkalaemia during the inter-dialytic period. (1B)

*Methodischer Hinweis: Hintergrundinformationen werden nicht dargestellt und können der LL entnommen werden.*

#### References

1. Shibata, M., T. Kishi, and H. Iwata, Clinical study of complications in dialyzed diabetics. Tohoku J Exp Med, 1983. 141 Suppl: p. 417-25.
2. Lowrie, E.G. and N.L. Lew, Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis, 1990. 15(5): p. 458-82.
3. Kovesdy, C.P., et al., Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol, 2007. 2(5): p. 999-1007.
4. Morduchowicz, G., et al., Causes of Death in Patients with End-Stage Renal-Disease Treated by Dialysis in a Center in Israel. Israel Journal of Medical Sciences, 1992. 28(11): p. 776-779.
5. Unruh, M.L., et al., Skipped treatments, markers of nutritional nonadherence, and survival among incident hemodialysis patients. American Journal of Kidney Diseases, 2005. 46(6): p. 1107-1116.
6. Iseki, K., et al., Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis, 1996. 28(4): p. 541-8.
7. Rossignol, P., et al., Hyperkalaemia prevalence, recurrence and management in chronic haemodialysis: a prospective multicentre French regional registry 2-year survey. Nephrol Dial Transplant, 2017. 32(12): p. 2112-2118.
8. Sumida, K., K. Yamagata, and C.P. Kovesdy, Constipation in CKD. Kidney Int Rep, 2020. 5(2): p. 121-134.

9. Genovesi, S., et al., Sudden cardiac death in dialysis patients: different causes and management strategies. *Nephrol Dial Transplant*, 2019.
10. Bleyer, A.J., G.B. Russell, and S.G. Satko, Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney International*, 1999. 55(4): p. 1553-1559.
11. Yusuf, A.A., et al., Serum Potassium Levels and Mortality in Hemodialysis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Am J Nephrol*, 2016. 44(3): p. 179-86.
12. Fotheringham, J., et al., The mortality and hospitalization rates associated with the long interdialytic gap in thrice-weekly hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2015. 88(3): p. 569-75.
13. Foley, R.N., et al., Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*, 2011. 365(12): p. 1099-107.
14. Karnik, J.A., et al., Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int*, 2001. 60(1): p. 350-7.
15. Zhang, H., et al., Dialysis outcomes and analysis of practice patterns suggests the dialysis schedule affects day-of-week mortality. *Kidney Int*, 2012. 81(11): p. 1108-15.
16. Potassium and Cardiac Rhythm Trends in MaintENance HemoDialysis: A multicenter, Prospective, Observational Study (PORTEND). *ClinicalTrials.gov*; NCT02609841.
17. Ashby, D., et al, UK Renal Association Clinical Practice Guideline - Haemodialysis. July 2019. [www.renal.org/wp-content/uploads/2019/10/FINAL-HD-Guideline.pdf](http://www.renal.org/wp-content/uploads/2019/10/FINAL-HD-Guideline.pdf).
18. Sacchetti, A., et al., ED hemodialysis for treatment of renal failure emergencies. *Am J Emerg Med*, 1999. 17(3): p. 305-7.
19. Frohnert, P.P., et al., Statistical investigation of correlations between serum potassium levels and electrocardiographic findings in patients on intermittent hemodialysis therapy. *Circulation*, 1970. 41(4): p. 667-76.
20. Bansal, S. and P.E. Pergola, Current Management of Hyperkalemia in Patients on Dialysis. *Kidney Int Rep*, 2020. 5(6): p. 779-789.
21. Pun, P.H., et al., Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int*, 2011. 79(2): p. 218-27.
22. Pirklbauer, M., Hemodialysis treatment in patients with severe electrolyte disorders: Management of hyperkalemia and hyponatremia. *Hemodial Int*, 2020.
23. Alvestrand, A., et al., Insulin-mediated potassium uptake is normal in uremic and healthy subjects. *Am J Physiol*, 1984. 246(2 Pt 1): p. E174-80.
24. Pierce, D.A., G. Russell, and J.L. Pirkle, Jr., Incidence of Hypoglycemia in Patients With Low eGFR Treated With Insulin and Dextrose for Hyperkalemia. *Ann Pharmacother*, 2015. 49(12): p. 1322-6.
25. McNicholas, B.A., et al., Treatment of Hyperkalemia With a Low-Dose Insulin Protocol Is Effective and Results in Reduced Hypoglycemia. *Kidney Int Rep*, 2018. 3(2): p. 328-336.
26. Allon, M., R. Dunlay, and C. Copkney, Nebulized albuterol for acute hyperkalemia in patients on hemodialysis. *Ann Intern Med*, 1989. 110(6): p. 426-9.
27. Allon, M. and C. Copkney, Albuterol and insulin for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney International*, 1990. 38(5): p. 869-872.
28. Driver, B.E., et al., Is Transcellular Potassium Shifting With Insulin, Albuterol, or Sodium Bicarbonate in Emergency Department Patients With Hyperkalemia Associated With Recurrent Hyperkalemia After Dialysis? *J Emerg Med*, 2018. 55(1): p. 15-22 e3.
29. Palmer, B.F., Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease-Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. *Mayo Clin Proc*, 2020. 95(2): p. 339-354.
30. Bushinsky, D.A., et al., Patiromer Decreases Serum Potassium and Phosphate Levels in Patients on Hemodialysis. *Am J Nephrol*, 2016. 44(5): p. 404-410.
31. Kovesdy, C.P., et al., Real-World Evaluation of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep*, 2019. 4(2): p. 301-309.
32. Chatoth, D., et al., Real-World Outcomes of Hyperkalemia Management with Patiromer in End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis in the United States. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2017. 32: p. 657-+.
33. A pilot trial of twice-weekly versus thrice weekly haemodialysis in patients with incident end-stage kidney disease (The TWOPLUS-HD). *ClinicalTrials.gov* - NCT03740048.
34. Fishbane, S., et al., A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*, 2019.

*Methodischer Hinweis: **Section 3 „Management of Hyperkalaemia in Resuscitation“** wird in der vorliegenden Evidenzsynopse nicht dargestellt und kann der Leitlinie im Original entnommen werden.*

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2023)  
am 02.01.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees
2	(hyperkalemia* OR hyperkalaemia* OR hyperpotassemia* OR hyperpotassaemia*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in PubMed am 02.01.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	hyperkalemia[mh]
2	hyperkalemia*[tiab] OR hyperkalaemia*[tiab] OR hyperpotassemia*[tiab] OR hyperpotassaemia*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR

#	Suchfrage
	textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
5	(#4) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in PubMed am 02.01.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	hyperkalemia[mh]
2	hyperkalemia*[tiab] OR hyperkalaemia*[tiab] OR hyperpotassemia*[tiab] OR hyperpotassaemia*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
5	(#4) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database



## Referenzen

1. **Alfonzo A, Harrison A, Baines R, Chu A, Mann S, MacRury M.** Clinical practice guidelines treatment of acute hyperkalaemia in adults [online]. Bristol (GBR): UK Kidney Association (UKKA); 2020. [Zugriff: 02.01.2023]. URL: [https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/RENAL%20ASSOCIATION%20HYPERKALAEMIA%20GUIDELINE%20-%20JULY%202022%20V2\\_0.pdf](https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/RENAL%20ASSOCIATION%20HYPERKALAEMIA%20GUIDELINE%20-%20JULY%202022%20V2_0.pdf).
2. **Zhang Y, Xu R, Wang F, Liu Y, Xu J, Zhao N, et al.** Effects and safety of a novel oral potassium-lowering drug-sodium zirconium cyclosilicate for the treatment of hyperkalemia: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35(5):1057-1066.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

#### **Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren

#### **Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Die Hyperkaliämie ist eine potenziell lebensbedrohliche Elektrolytstörung. Ca. 40–50 % der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung haben eine Hyperkaliämie gegenüber 2–3 % der Normalbevölkerung (1). Die Behandlung mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems, insbesondere in Kombination mit Aldosteronantagonisten und anderen Substanzen, welche die Kaliumausscheidung hemmen, sind zusätzliche prädisponierende Faktoren, wie auch Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (2). Je nach Begleiterkrankungen, Schnelligkeit des Auftretens und Höhe ist das Serumkalium klinisch unterschiedlich relevant. EKG-Veränderungen sind sehr variabel und können auch schon bei relativ niedrigen Kaliumwerten auftreten oder auch bei hohen Spiegel (2) fehlen.

Es gibt verschiedene Definitionen für eine Hyperkaliämie. Am gebräuchlichsten ist folgende: Kalium 5,0–5,4 mmol/l = milde Hyperkaliämie, 5,5–5,9 mmol/l = mittelschwere Hyperkaliämie, 6,0–6,4 mmol/l = schwere Hyperkaliämie, > 6,5 mmol/l = lebensbedrohliche Hyperkaliämie (2). Mit einer Inzidenz zwischen 1–10 % ist diese Laborveränderung ein häufiges Problem im ärztlichen Alltag. Die durchschnittliche Mortalität liegt bei 1 in 1000 (3,4). Meist ist eine Hyperkaliämie asymptomatisch. Gelegentlich treten nichtspezifische Symptome wie Übelkeit und Diarrhoe, Muskelschwäche bis hin zur Parese, Parästhesien oder Palpitationen auf.

#### **Kalium-Homöostase**

Die Niere spielt eine wesentliche Rolle für die Kaliumausscheidung. Kalium wird frei filtriert. 90–95 % werden im proximalen Tubulus und der Henleschen Schleife rückresorbiert und im distalen Tubulus und den Sammelrohren ausgeschieden. Diese Ausscheidung wird im Wesentlichen von der Höhe des Kaliumspiegels und des Aldosteronspiegels reguliert. Nimmt die Nierenfunktion ab, so kann die Niere die Kaliumsekretion der verbliebenen Nephrone steigern, falls nicht die Sekretion oder Wirkung des Aldosterons beeinträchtigt ist. Die Kaliumelimination im Dickdarm steigt (bis auf das Dreifache), wenn die Kaliumsekretion aus der Niere nachlässt (5). Die Kaliumausscheidung unterliegt einer circadianen Variabilität: Mittags wird 1,6-mal mehr Kalium ausgeschieden als nachts (6).

#### **Kardiale Auswirkungen und EKG-Veränderungen**

Der Großteil des Kaliums im Körper liegt intrazellulär vor. Im Vergleich zum extrazellulären Bereich liegt ein Verhältnis von ca. 30:1 vor (7). Der relative Anstieg von extrazellulärem Kalium reduziert das Ruhemembranpotenzial, welches insbesondere in Kardiomyozyten zu Hyperexzitabilität über spannungsabhängige Natriumkanäle führt und die Repolarisationsdauer verlängert. Die Folge sind Herzrhythmusstörungen bis hin zu letalen Arrhythmien. Typische EKG-Veränderungen sind eine zeltförmig erhöhte T-Welle (insbesondere in V2–V4 als Ausdruck der verlängerten Repolarisation), eine reduzierte P-Wellen-Höhe, ein verlängertes P-R-Intervall und eine QRS-Verbreiterung. In schwereren Fällen kann ein „Sinusmuster“ auftreten. Eine Hyperkaliämie prädisponiert sowohl durch reduziertes Membranpotenzial zur Hyperexzitation (ventrikuläre Tachykardien bis hin zum Kammerflimmern) als auch zur Kardiodepression durch inaktivierte spannungsabhängige Natriumkanäle bei sehr stark erhöhtem Kalium (Bradykardie, AV-Block bis hin zur Asystolie). Die klinische Risikoeinschätzung sowie die Therapie sollten jedoch nicht nach EKG-Veränderungen gesteuert werden, da die Höhe der Hyperkaliämie schlecht mit EKG-Veränderungen korreliert (2). In einer prospektiven Studie zur Hyperkaliämie zeigten sich nur in 46 % der



Hyperkaliämien > 6 mmol/l typische EKG-Veränderungen (8). Das Risiko von potenziell letalen Arrhythmien steigt ab einem Kaliumwert von 6,5 mmol/l stark an. Sie können ohne vorherige EKG-Veränderung auftreten. Des Weiteren können Störfaktoren wie Komedikation, metabolische Azidose oder Störungen des Kalziumhaushalts das EKG beeinflussen. Es ist jedoch zu empfehlen, bei allen Patienten mit einer schweren Hyperkaliämie möglichst schnell ein 12-Kanal-EKG zu schreiben, und danach ein kontinuierliches 3-Kanal-EKG-Monitoring durchzuführen (4). Es zeigt sich eine Exazerbation der Hyperkaliämie und ihrer Folgen bei Hyponatriämie, Hypokalzämie oder Azidose (4). Demnach sollte bei der Diagnosestellung und Therapie auch auf diese Faktoren Rücksicht genommen werden.

### **Kalium-Messung**

Die Messung der Kaliumhöhe ist sehr störanfällig. Es zeigen sich oft falsch-hohe Werte, sodass zunächst eine sofortige Kontrolle mittels arterieller oder venöser Blutgasanalyse (BGA) durchzuführen ist. Eine Pseudohyperkaliämie im Serum entsteht oft durch eine fehlerhafte Blutentnahme, die eine In-vitro-Hämolyse induziert. Die Nutzung von Heparin in Blutentnahmeröhrchen verhindert die Koagulation des Blutes, bei welcher ebenfalls Kalium freigesetzt wird. Weitere häufige Fehlerquellen sind zu lange Stauzeit (insbesondere bei schwierigen Venenverhältnissen) oder Blutentnahme nach Blutdruckmessung, zu starker Zug bei Sarstedt-Röhrchen oder Blutentnahme am selben Arm, an dem kaliumreiche Lösungen infundiert werden. Andere Ursachen umfassen erhöhte Thrombozyten- oder Erythrozytenzahl oder zu lange oder kalte Lagerung. Zur erneuten Laborkontrolle empfiehlt sich die Messung von Elektrolyten in einem Lithium-Heparin-Röhrchen mit kurzer Staudauer aus einer großen Vene mit geringem Zug und sofortiger Laboranalyse (4).

### **Ursachen**

Zu den häufigsten Ursachen zählen Nierenversagen (77 %), Medikamente (63 %) sowie Hyperglykämie (49 %) (8). Meistens liegt jedoch eine Kombination dieser Faktoren vor. Es wird unterteilt in Verteilungsstörungen (erhöhter Kaliumaustritt aus der Zelle beziehungsweise reduzierter Transport nach intrazellulär), erhöhte Zufuhr oder verminderte Ausscheidung (renal oder über den Darm). Um die Ursache zu erkennen, genügt oft schon eine genaue Anamnese auf das Vorhandensein von Risikofaktoren.

### **Tabelle 1: Ursachen der Hyperkaliämie, in Anlehnung an (9):**

#### *Pseudohyperkaliämie*

#### *Kaliumaustritt aus der Zelle*

- metabolische Azidose
- erhöhte Osmolalität
- Insulinmangel
- Betablocker
- alpha-adrenerge Stimulation
- Hyperkaliämische periodische Paralyse
- Zellschaden (zum Beispiel bei Tumorlyse, Hämolyse, Rhabdomyolyse)

#### *Exzessive Zufuhr*

- in aller Regel in Kombination mit verminderter Ausfuhr

#### *Verminderte renale Ausscheidung*

- vermindertes distales Natriumangebot (oligurisches Nierenversagen)
- Mineralokortikoidmangel bzw. medikamentöse Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
- Defekte des Sammelrohres

Besonders häufig tritt die Hyperkaliämie auf, wenn ein klinischer Risikofaktor (wie zum Beispiel chronische Niereninsuffizienz) mit einem oder sogar mehreren Medikamenten mit kaliumerhöhender Wirkung kombiniert ist. Zum Beispiel sind ACE-Hemmer (ACEi) (mit-)verantwortlich für 10–38 % der Hyperkaliämien bei hospitalisierten Patienten. 10 % der Patienten, die ACE-Hemmer verschrieben bekommen, entwickeln innerhalb eines Jahres eine Hyperkaliämie (10).

### **Tabelle 2: Medikamente, die eine Hyperkaliämie auslösen können, nach (3)**

#### *Durch Kaliumaustritt aus den Zellen*

- Betablocker
- Digitalisintoxikation
- i.v. Gabe von kationischen Aminosäuren
- Mannitol
- Suxamethonium

#### *Hemmung der Aldosteronsekretion*

- ACE-Hemmer
- AT<sub>1</sub>-Antagonisten
- Renininhibitoren
- NSAR und COX-2-Inhibitoren
- Calcineurininhibitoren (CAVE: Nieren- und Herztransplantation)
- Heparin

#### *Wirkungsverminderung des Aldosterons*

- Aldosteronantagonisten
- kaliumsparende Diuretika
- Trimethoprim, Pentamidin

#### *Kaliumhaltige Medikamente*

- Kochsalzersatz
- Penicillin G
- Blutkonserven

### **Akute Hyperkaliämie**

Eine akute, isoliert auftretende Hyperkaliämie wird oft verursacht durch massive Freisetzung von Kalium aus dem Intrazellularraum. Dies kann zum Beispiel bei einem schweren Trauma, einer Ischämie, bei der Tumorlyse, der metabolischen Azidose oder der Hämolyse der Fall sein. Einige dieser Ursachen können auch mit einem akuten Nierenversagen einhergehen, was die Situation durch die fehlende Ausscheidung aggraviert. Besonders gefährdet sind diese Patienten, da es oft zu einem schnellen Anstieg der Kaliumkonzentration im Körper kommt und diese mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (2).

### **Chronische Hyperkaliämie**

Chronisch erhöhte Kaliumwerte beziehungsweise rezidivierende Hyperkaliämien sind meist Folge einer dauerhaften Beeinträchtigung der Kaliumausscheidung (11). Auf Grund des meist langsamen Anstiegs des Kaliumspiegels ist bei mild bis moderat erhöhten Werten selten eine akute Intervention nötig. Der Fokus sollte auf der Behandlung der zugrundeliegenden Ursache und damit auch auf der Prävention lebensbedrohlicher Kaliumerhöhungen liegen. Hyperkaliämie bei kritisch kranken Patienten zeigt ein erhöhtes Mortalitätsrisiko an. Diese Daten beruhen in der Regel jedoch auf retrospektiven Studien (12;13). Auch nach Myokardinfarkt lassen sich Daten finden, die dies bestätigen (14;15). Sowohl bei Patienten mit hohen Kaliumspiegeln (16;17) in der prä-dialytischen Phase, aber auch in früheren Stadien *einer chronischen Nierenerkrankung* (18) können solche Korrelationen zwischen Hyperkaliämie und erhöhter Sterblichkeit gefunden werden. Die reine Assoziation von Kaliumhöhe und Mortalität darf jedoch nicht mit einer Kausalität verwechselt werden.

Paradoxerweise sinkt das Risiko bei Patienten mit hohen Kaliumwerten im CKD-Stadium 5 gegenüber Patienten mit CKD-Stadium 3 und 4 (11;12;14;15). Adaptationsvorgänge (steigende Katecholamine, Aldosteron und Steigerung der gastrointestinalen Ausscheidung) können diese bessere Prognose eventuell erklären. Diese physiologischen Anpassungsvorgänge sollten jedoch eine Hyperkaliämie verhindern. Da diese trotzdem gehäuft in progredienten CKD-Stadien auftreten, ist diese Erklärung nicht ausreichend. Patienten mit der niedrigsten Nierenfunktion haben eigentlich die schlechteste Prognose.

Sollte hier eventuell die Hyperkaliämie sogar protektiv wirksam sein (2)? In der Studie von An et al. (12) konnte eine geringere Hyperkaliämie-assoziierte Mortalität gefunden werden, wenn die Patienten mit RAAS-Inhibitoren und Betablockern behandelt worden sind. Ähnliche Daten wurden für die Aldosteronantagonisten erhoben: Sie behielten ihren Vorteil in Bezug auf die Sterblichkeit der Patienten, obwohl sie vermehrt zu Hyperkaliämien führten (19). Allerdings werden diese möglichen Vorteile der Aldosteronantagonisten trotz erhöhtem Hyperkaliämierisiko durch Daten von Juurlink (20) und Tseng (21) infrage gestellt. Insgesamt sind die Verbindungen zwischen

Hyperkaliämie und Mortalität also im Wesentlichen retrospektiv und nicht als Beweis der Kausalität zu werten. Außerdem gibt es fast keine prospektiven Daten, die einen Zusammenhang zwischen Senkung einer Hyperkaliämie und Verbesserung der Mortalität belegen würden. Mac Mahon et al. (13) konnten eine Abschwächung des Risikos bei kritisch Kranken zeigen, wenn man die Hyperkaliämie um mehr als 1 mmol/l verminderte. An et al. (12) stellten dar, dass eine Steigerung der Versuche das Kalium zu senken ebenfalls zu einem verbesserten Überleben führt. Allerdings war der Einfluss anderer Therapien auf diese Verbesserung nicht ganz auszuschließen. Erstaunlicherweise verschwand dieser Überlebensvorteil wieder, wurde die Nierenersatztherapie in die Maßnahmen zur Kaliumsenkung eingeschlossen. Dies zeigt vielleicht, dass doch andere Einflussgrößen (zum Beispiel Schwere der Erkrankung) wichtiger waren. Die Elimination von Kalium durch Dialyse ist eine der wirksamsten Verfahren zur Senkung von Kalium und konnte doch keine Verbesserung der Prognose herbeiführen (12). Es zeigt sich eine U-förmige Kurve, setzt man Kaliumspiegel und Mortalität zueinander in Beziehung (22), siehe Abbildung 1. Auch eine zu intensive Therapie zur Kaliumsenkung kann also die Sterblichkeit erhöhen. Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Nakhoul (18) und Dunn (23).

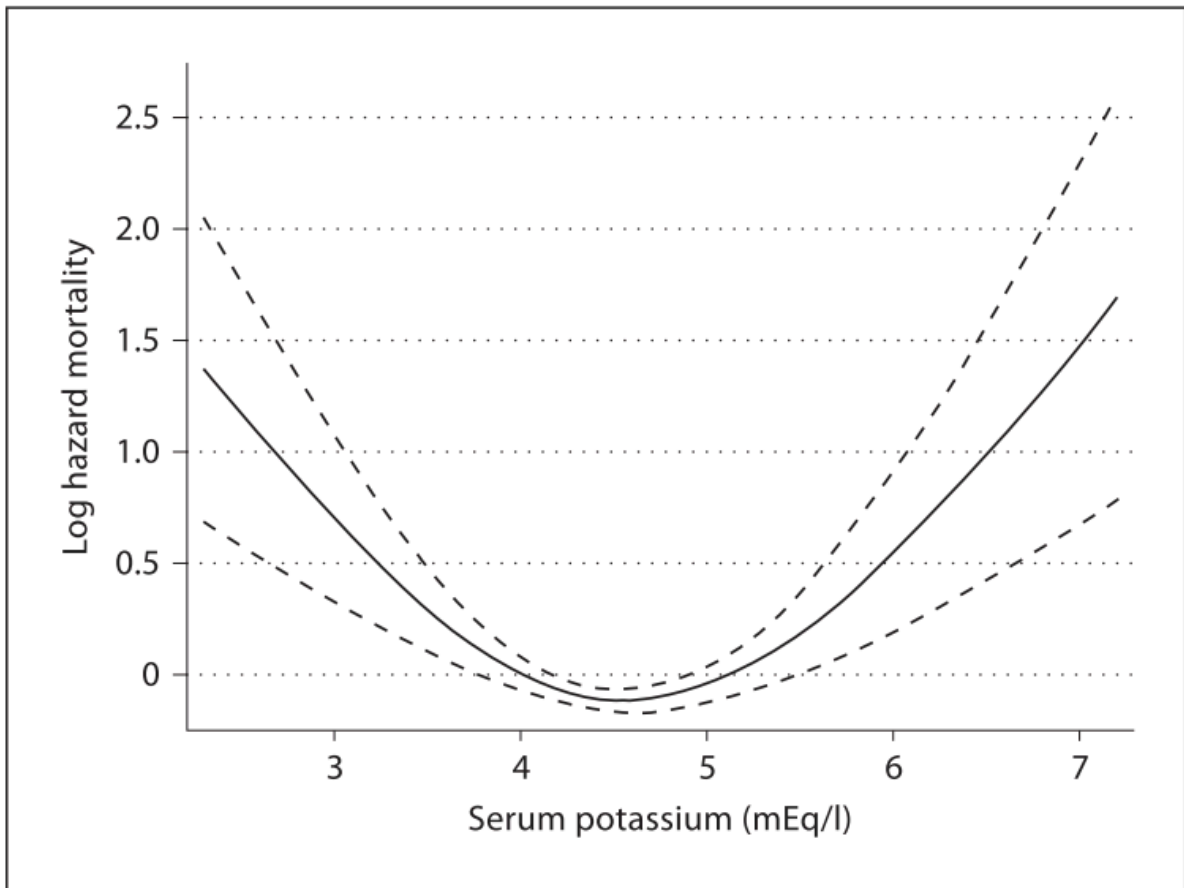


Abbildung 1, aus Hayes et al. (22).

#### Akute Hyperkaliämie, schwere Hyperkaliämie

Bei der akut aufgetretenen oder der schweren Hyperkaliämie > 6,5 mmol/l ist eine Monitorüberwachung, eventuell sogar Intensivüberwachung indiziert. Eine schnelle Kaliumsenkung durch Verschiebung von extrazellulärem Kalium nach intrazellulär zum Beispiel durch Insulin oder Beta-2-Sympathomimetika ist die Therapie der Wahl. Dadurch sollen lebensbedrohliche Arrhythmien oder eine Asystolie verhindert werden. Bei Auftreten von EKG-Veränderungen, zum Beispiel im Sinne einer Sinuskurve, ist Kalziumgluconat i.v. zur Stabilisierung des Membranpotenzials indiziert. Diesen Akutmaßnahmen sollten jedoch immer Therapien zur Kaliumelimination aus dem Körper folgen. Bei vital gefährdeten Patienten, insbesondere bei Anurie oder schwerer Niereninsuffizienz, ist die notfallmäßige Hämodialyse Therapie der Wahl. Selbst unter Reanimation ist die Hämodialyse noch möglich.

#### Chronische Hyperkaliämie

Ziel der Behandlung der chronischen Hyperkaliämie ist die Vermeidung von stationären Aufnahmen und lebensbedrohlichen Komplikationen wie Arrhythmien oder Asystolie. Ein stabiler Zustand mit chronisch erhöhten Kaliumwerten an der oberen Normgrenze verringert den Sicherheitsabstand zu lebensbedrohlich erhöhten Kaliumwerten. Dies zeigt sich zum Beispiel bei einem akut auftretenden chronischen Nierenversagen, welches prärenal oder durch Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika entstehen kann. Durch generelle Maßnahmen wie kaliumarme Diät, nichtkaliumsparende Diuretika und Reduktion beziehungsweise Absetzen Kalium erhöhender Medikamente kann die chronische Hyperkaliämie meist gut kontrolliert werden.

Aktuell liegen weder deutsche noch europäische Leitlinien zur Therapie der Hyperkaliämie vor. In den englischen Leitlinien zur Hyperkaliämie wird ein 5-Stufen-Algorithmus zur Therapie vorgeschlagen (4):

1. Stabilisierung des Herzens,
2. Kaliumshift in die Zellen,
3. Entfernung von überschüssigem Kalium aus dem Körper,
4. Monitoring von Kalium und Glukose,
5. Prävention von weiteren Hyperkaliämien.

### **Akut-Therapie**

#### ***Kalziumgluconat***

Kalziumgluconat dient der Stabilisierung des kardialen Membranpotenzials. Es wirkt nicht über eine Absenkung des Serumkaliums. Ein schneller Wirkeintritt nach bereits drei Minuten macht es zum idealen Medikament in der vital bedrohlichen Hyperkaliämie-therapie mit bereits eingetretenen EKG-Veränderungen. Die Wirkdauer beträgt lediglich 30–60 Minuten, sodass nach Applikation unverzüglich weitere Maßnahmen zur Kaliumsenkung folgen müssen. Man gibt 30 ml 10 % Kalziumgluconat i.v. über ca. fünf Minuten. Die Monitorüberwachung ist dabei obligat, da die intravenöse Kalziumgabe selbst proarrhythmogen wirken kann. Dies ist insbesondere bei Digitalis-Therapie relevant; dort sollte die Infusionsdauer leicht verlängert werden. Sollten sich die EKG-Veränderungen nicht normalisieren, ist eine Wiederholung der Applikation nach fünf bis zehn Minuten möglich. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen jedoch keine randomisiert kontrollierten Studien zur Therapie mit Kalziumgluconat vor. Genauso wirksam scheint die Gabe von Kalziumchlorid zu sein. Da der Kalziumgehalt im Vergleich zum Kalziumgluconat jedoch dreimal höher ist, ist es deutlich venenreizender und muss langsamer appliziert werden. Bei Paravasaten kann es zu ausgeprägten Gewebnekrosen kommen. Außerdem darf nicht die gleichzeitige Gabe mit Natriumbicarbonat erfolgen, da es zur Bildung von unlöslichen Kalziumsalzen kommen kann. Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Hypotension, Bradykardie, Arrhythmien und Synkopen (4).

#### ***Insulin und Glukose***

Die intravenöse Insulintherapie in Kombination mit Glukose bewirkt einen Kaliumshift von extra- nach intrazellulär durch Aktivierung der Natrium-Kalium-ATPase. Die Wirkung beginnt nach ca. 15 Minuten und hält zwei bis drei Stunden an. Danach beginnt das Serumkalium wieder sukzessive anzusteigen. Man gibt 10 IE eines schnellwirksamen, löslichen Insulins (Altinsulin) in 25 g Glukose (entspricht 125 ml 20-prozentiger Glukoselösung). Dies führt zu einer Reduktion des Kaliums um bis zu maximal 0,6–1 mmol/l (4;24). Auf die Gabe von Glukose sollte bei Hyperglykämien verzichtet werden, wie zum Beispiel bei Patienten mit diabetischer Ketoazidose. Zur Vermeidung von Hypoglykämien sollten regelmäßige Blutzuckermessungen bis mindestens sechs Stunden nach Insulinapplikation erfolgen. Dies ist insbesondere bei chronischer Niereninsuffizienz wichtig, da dort die Halbwertszeit von Insulin verlängert sein kann (4).

#### ***Beta-2-Sympathomimetika***

Beta-2-Sympathomimetika führen ebenfalls zu einem Kaliumshift von extra- nach intrazellulär über die Aktivierung der Natrium-Kalium-ATPase. Die Wirkung beginnt nach ca. 30 Minuten und hält im Vergleich zum Insulin mit vier bis sechs Stunden etwas länger an. Über einen Vernebler werden 10–20 mg Salbutamol appliziert. Dies kann zu einer Reduktion des Kaliums um bis zu 0,88 mmol/l führen. Prinzipiell ist auch die intravenöse Gabe möglich und führt zu einer leicht stärkeren Kaliumsenkung von ca. 1 mmol/l, zeigt jedoch mehr Nebenwirkungen. Die Wiederholung ist bei fehlendem beziehungsweise nicht ausreichendem Therapieansprechen, nach ein bis zwei Stunden möglich. Das Ansprechen ist jedoch inkonstant, sodass es nicht zur Monotherapie geeignet ist. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen Tachykardie, Tremor, Palpitationen, Angstzustände, Blutdruckanstieg, Migräne und

leichter Anstieg des Blutzuckers (24). Bei ischämischer Herzerkrankung sollte lediglich eine reduzierte Dosis von 10 mg verabreicht werden. Ebenfalls ist Vorsicht geboten bei Tachyarrhythmie und Offenwinkelglaukom (4).

#### **Kombinationstherapie**

Die Kombinationstherapie von intravenösem Insulin und Glukose-Gabe mit vernebeltem Salbutamol ist effektiver als die Monotherapie und kann den Kaliumspiegel um bis zu 1,21 mmol/l senken. Es wurden jedoch vermehrt Hyperglykämien beobachtet (4;24).

#### **Nichtkaliumsparende Diuretika**

Zur Verstärkung der physiologischen renalen Elimination von Kalium können Thiazide und unterhalb einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Schleifendiuretika verabreicht werden. In Studien zeigte sich eine höhere Effektivität von Thiaziden bezüglich der Kaliumelimination (9). Ab einem CKD-Stadium 4 sind Thiazide jedoch nicht mehr ausreichend wirksam, sodass auf Schleifendiuretika (mit höherer Maximaldosis) zurückgegriffen werden sollte. Außerdem sind sie nur oral verabreichbar. Besteht eine Exsikkose, so sind sie mit einer Volumengabe, vorzugsweise 0,9 % NaCl, zu kombinieren. Die diuretische Therapie bei hypotensiven Patienten, sobald sie im Schockzustand sind, ist nicht erfolgversprechend aufgrund des reduzierten mittleren arteriellen Perfusionsdrucks der Niere und des Katecholaminüberschusses.

#### **Natriumhydrogencarbonat**

Die Studienlage zur Wirkung von Bikarbonat zur Therapie der Hyperkaliämie ist schwach (4;24). Ein Einsatz empfiehlt sich jedoch insbesondere, falls eine metabolische Azidose besteht. Es besteht jedoch das Risiko einer Natrium- und Flüssigkeitsüberladung. Die Applikation von 8,4 % Bicarbonat (ca. 50–100 ml) sollte jedoch vorzugsweise zentralvenös erfolgen.

#### **Nierenersatzverfahren**

Die Hämodialyse ist, da es sich bei Kalium um ein kleines Molekül handelt, deutlich effektiver als die Hämofiltration. Bei akuter Lebensgefahr ist die Hämodialyse, falls vorhanden, die schnellste und effektivste Möglichkeit Kalium zu senken. Dies empfiehlt sich insbesondere bei anurischen Patienten und bei Zuständen mit hoher Nachproduktion beziehungsweise Freisetzung von Kalium, zum Beispiel bei Gewebnekrosen oder Tumorlysesyndrom. Obwohl kontrovers diskutiert, ist eine anfangs niedrige Kaliumkonzentration im Dialysat wahrscheinlich sinnvoll und nicht risikoreicher als ein geringerer Kaliumgradient. Ein möglichst hoher Blutfluss ist dabei anzustreben. Es zeigt sich jedoch kein Einfluss von Bicarbonat im Dialysat auf den Kaliumspiegel (4;24).

### **Therapie der chronischen Hyperkaliämie**

#### **Kaliumarme Diät**

Grundsatz der chronischen Therapie beziehungsweise der Prävention von Hyperkaliämie sollte zunächst die Restriktion des mit der Nahrung aufgenommenen Kaliums sein. Allgemein wird eine kaliumarme Kost mit einer Einfuhr < 40 mmol/Tag empfohlen (2). Patienten mit erhöhtem Risiko für Hyperkaliämie sollte eine Ernährungsschulung zu kaliumreichen Nahrungsmitteln angeboten werden. Alternativ kann den Patienten auch eine Liste kaliumreicher Nahrungsmittel ausgehändigt werden, um diese in Zukunft zu vermeiden. Ebenfalls scheint die Aufklärung über mögliche Gefahren der Hyperkaliämie wichtig, um die Compliance bezüglich der Ernährungsmodifikation zu erhöhen. Mit dieser einfachen, jedoch oft zeitaufwendigen Maßnahme, könnten möglicherweise Folgemedikationen zur Kaliumsenkung und ihre Nebenwirkungen reduziert werden.

#### **Reduktion oder Absetzen von kaliumerhöhender Medikation**

Potenziell kaliumerhöhende Medikamente (siehe Tabelle 2), sollten bei chronischer Hyperkaliämie zumindest reduziert oder ganz abgesetzt werden. Zur Vorbeugung von Hyperkaliämien empfehlen sich insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion mit GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Neuansetzen eines ACE-Hemmers (ACEi), AT<sub>1</sub>-Antagonisten (ARB) oder Aldosteronantagonisten häufige Kaliumkontrollen, anfangs wöchentlich. Die Verantwortung dafür sollte beim verordnenden Arzt liegen. Die isolierte Betrachtung eines Krankheitsbildes (zum Beispiel der Herzinsuffizienz) ist damit nicht mehr möglich, da wichtige Komorbiditäten wie die Niereninsuffizienz in der Behandlungsstrategie berücksichtigt werden müssen.

### **Mineralokortikoide**

Die Gabe von 0,1 mg Fludrocortison pro Tag zeigte bei hämodialysepflichtigen Patienten in Studien keinen Effekt (24). Manche Autoren empfehlen jedoch die Dosiserhöhung auf bis zu 1 mg pro Tag (7). Zu den möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen Natriumretention, Ödeme und Hypertonus (7;25).

### **Kaliumbinder**

#### *Polystrol Sulfonate (NaPSS und CaPSS)*

Die Evidenz bezüglich der Wirksamkeit von Natrium Polystyrene Sulfonat (NaPSS) ist mangelhaft. Die Originalstudie zur Wirksamkeit aus dem Jahr 1961 wurde mit nur 32 Patienten durchgeführt (26). Nach heutigen Standards wäre diese geringe Patientenzahl nicht ausreichend, um eine Wirksamkeit zu belegen und die Arzneimittelsicherheit bezüglich seltener unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu gewährleisten. Unklar war auch, ob die erzielte Kaliumsenkung tatsächlich durch NaPSS oder durch die abführende Komedikation (anfangs meist Sorbitol) zur Vermeidung der Obstipation verursacht wird (27). In einem Cochrane Review zeigte sich keine Kaliumsenkung nach einer Einzeldosis im Vergleich zur Placebogruppe (28). Für eine effektive Senkung ist die wiederholte Einnahme über mindestens ein bis fünf Tage notwendig. Der Wirkeintritt liegt bei > vier Stunden und damit ist das Medikament für die Therapie in der Akutsituation ungeeignet (4). Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören Obstipation, Hypomagnesiämie, sowie Hyperkalzämie (4). Eine seltene, jedoch schwerwiegende Nebenwirkung, welche mit einer erheblichen Mortalität verbunden ist, ist die Darmnekrose. Sie tritt ungefähr bei 0,3 % der Patienten auf (26). Die Seltenheit dieser wichtigen Nebenwirkungen beweist, dass gerade die initiale Studie zur Sicherheit des Medikaments mit einer größeren Patientenzahl erfolgen sollte. Da die Häufigkeit der Darmnekrose möglicherweise mit der Kombination mit Sorbitol als Laxans steigt, sind andere Komedikationen zum Beispiel mit Lactulose zu favorisieren (29). Deswegen ist NaPSS kontraindiziert bei Patienten mit obstruktiver Darmerkrankung. Die Applikation ist entweder oral oder rektal möglich. Per os ist je nach Kaliumspiegel eine Gabe von 15 g drei- bis viermal pro Tag gelöst in Wasser möglich. Auf Grund der obstipierenden Wirkung empfiehlt sich jedoch die Kombination mit einem Laxans, um die Darmpassage zu erhöhen. Die rektale Applikation von NaPSS ist zum Beispiel für Patienten mit Erbrechen oder Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts geeignet. Es werden 30 g in 150 ml Wasser gelöst und rektal appliziert (4). Auch die Kombination von oraler und rektaler Therapie ist möglich.

#### *Patiromer*

Patiromer ist ein nicht absorbierbares Polymer, welches Kalium im Austausch gegen Kalzium im Darm bindet. Die orale Einnahme erfolgte als Suspension der 4,2 g Päckchen mit ausreichend Wasser. Der Wirkbeginn liegt bei ca. sieben Stunden und erreicht ein Maximum nach 48 Stunden (30). In der OPAL-HK-Studie (Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia) mit 237 Patienten mit CKD-Stadium III und IV, RAASi-Therapie und Hyperkaliämie zwischen 5,1–6,5 mmol/l wurde Patiromer in zwei Phasen untersucht. In Phase 1 erfolgte eine vierwöchige initiale Behandlung mit entweder 4,2 g oder 8,4 g zweimal pro Tag. In der achtwöchigen Phase 2 wurde bei Patienten mit einem Kaliumspiegel zwischen 3,8–5,1 mmol/l Patiromer vs. Placebo untersucht. Endpunkt war in beiden Phasen die Veränderung des mittleren Kaliums nach Woche 4. In Phase 1 konnte ein Unterschied der Kaliumlevel im Vergleich zum Baselinewert von  $-1,01$  (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,07 bis  $-0,95$ ;  $p < 0,001$ ) beobachtet werden. Der Effekt von Patiromer war bei höheren Kaliumausgangswerten stärker ( $-1,23$ ; 95 % CI  $-1,31$  bis  $-1,16$ ). In Phase 2 konnten wieder bei 60 % der Placebogruppe eine Hyperkaliämie von  $> 5,5$  mmol/l gegen 15 % in der Behandlungsgruppe beobachtet werden ( $p < 0,001$ ) (31). In der AMETHYST-DN-Studie (Patiromer in the Treatment of Hyperkalemia in Patients With Hypertension and Diabetic Nephropathy) wurden 306 Diabetiker mit Kalium  $> 5,0$  mmol/l, GFR zwischen 15–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und einer RAASi-Therapie untersucht (32). Es erfolgte eine Dosistitration in zwei Gruppen mit milder (5–5,4 mmol/l) beziehungsweise moderater (5,5–6 mmol/l) Hyperkaliämie. Die Startdosen lagen bei 4,2 g, 8,4 g oder 12,6 g bzw. 16,8 g, 25,2 g oder 33,6 g pro Tag und wurden je nach Kaliumspiegel im Verlauf angepasst um Werte  $< 5$  mmol/l zu erreichen. Primärer Endpunkt war die mittlere Kaliumveränderung nach vier Wochen oder vor Dosistitration. In der ersten Gruppe mit milder Hyperkaliämie zeigte sich eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Reduktion des Kaliums um  $-0,47$  mmol/l. In Gruppe 2 um  $-0,92$  mmol/l. Des Weiteren wurden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen über 52 Wochen beobachtet. Bei 8,6 % zeigte sich eine Hypomagnesiämie, bei 5,6 % eine Hypokaliämie  $< 3,5$  mmol/l und bei 7–11 % Obstipation oder Diarrhoe (31;32). Außerdem sind Interaktionen mit Ciprofloxacin, Levothyroxin, Metformin und Chinidin gesichert, sodass diese mindestens drei Stunden vor oder nach Patiromer appliziert werden sollten. Gleiches gilt für Substanzen mit enger therapeutischer Breite. Der Nachteil der Studien ist die relativ kleine Patientenzahl sowie die fehlenden klinischen Langzeiterfahrungen. Außerdem liegen bisher keine Studien bezüglich klinischem Endpunkt wie

Arrhythmien, kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisation vor. Bisher konnte also nur bewiesen werden, dass Patiromer den Laborwert Serumkalium erniedrigen kann. Ob dies mit einem klinischen Nutzen verbunden ist, ist noch nicht bewiesen. Ein Zusatznutzen zur gegenwärtigen Standardtherapie wird vom G-BA als nicht belegt gesehen (Beschluss vom 20. September 2018 (33)). In der Dauertherapie tritt das Medikament bisher kaum in Erscheinung schon wegen der vielen Möglichkeiten zu Interaktionen.

#### *Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (ZS-9)*

Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (ZS-9) ist ein nicht absorbierbares Polymer, welches Kalium im Darm bindet. Es imitiert physiologische Kaliumkanäle, sodass es relativ selektiv für dieses Ion ist. Andere positiv geladene Ionen, zum Beispiel Natrium oder Magnesium, passen weniger gut in die Pore und befinden sich damit in einem energetisch ungünstigen Zustand (10). Zu den Vorteilen gehören ein schneller Wirkeintritt sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die auf Placeboniveau liegen. In einer internationalen doppelblinden placebokontrollierten Studie mit 753 Patienten fand sich eine signifikante dosisabhängige Kaliumreduktion um durchschnittlich  $-0,73$  mmol/l bei einer Höchstdosis von 10 g (34). In der Dossierbewertung des IQWiG werden die einzelnen zur Verfügung stehenden Studien kritisch bewertet (35) und es findet sich eine ausführliche Bewertung der aktuellen Studien zu Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat. Ein Zusatznutzen des Medikaments wurde vom GBA nach den vorgelegten Studien nicht gesehen (Beschluss vom 16. September 2021 (36)). Gegenwärtig wird es von vielen Notfallambulanzen zur Notfallbehandlung verwendet. In der kontinuierlichen Therapie ist es noch nicht häufig zu finden. Eine sehr gute Zusammenfassung über den aktuellen Studienstand findet sich bei Larivee (37).

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der Hyperkaliämie bei Kindern ab 6 Jahren, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

#### **Chronische Nierenerkrankung und Hämodialyse**

Die Niere ist eines der wichtigsten Organe für die Kalium-Homöostase. Nimmt ihre Funktion ab, so ist die Ausscheidung von Kalium eingeschränkt. Demnach sind Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) eine der wichtigsten Untergruppen bezüglich der Hyperkaliämie. Obwohl die Kaliumelimination über den Dickdarm kompensatorisch bis auf das Dreifache gesteigert werden kann (5), ist ein erhöhter Kaliumspiegel eine der häufigsten Komplikationen der chronischen Nierenerkrankung. Es liegen keine Daten bezüglich der Gesamtprävalenz der CKD in Deutschland vor. Die Prävalenz der CKD im Stadium 3 und höher nach KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), somit aller Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, liegt bei 2,3 % im Kollektiv zwischen 18–79 Jahren (38). Jedoch nimmt die Nierenfunktion mit dem Alter stetig ab und insbesondere in der Gruppe  $> 80$  Jahre ist die höchste Prävalenz zu erwarten. Auf Grund des hohen Anteils an der Bevölkerung ist diese Patientengruppe hochrelevant. Die Prävalenz von Hämodialyse beziehungsweise Peritonealdialyse Patienten liegt mit ungefähr 80.000 bei ca. 0,1 % der deutschen Bevölkerung (39). Doch nicht nur die eingeschränkte Nierenfunktion alleine ist verantwortlich für die erhöhte Gefahr einer Hyperkaliämie. Insbesondere die in dieser Subgruppe häufigen Medikamente wie ACEi, ARB und Aldosteronantagonisten erhöhen in Kombination mit eingeschränkter Nierenfunktion die Wahrscheinlichkeit eines erhöhten Kaliumspiegels (11). Sie müssen oft dosisreduziert werden. Aldosteronantagonisten sind sogar nur bis zu einer GFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zugelassen.

Doch inwiefern ist der erhöhte Kaliumspiegel für dieses Patientenkollektiv klinisch relevant? Eine amerikanische Studie von Nakhoul et al. mit 36.359 Patienten mit einer GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zeigte eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit einem Kaliumspiegel  $> 5,5$  mmol/l (18). Für Hämodialysepatienten ist schon in mehreren Studien bewiesen, dass Hyperkaliämie ( $> 5,6$ ,  $> 5,7$  und  $> 6,0$  mmol/l) ein Mortalitätsfaktor ist (40;41;16). In einer größeren Studie mit 245.808 Patienten von Einhorn et al. wurde die 1-Tages-Mortalität bei Hyperkaliämie sowohl bei Patienten mit normaler Nierenfunktion als auch mit Niereninsuffizienz untersucht (11). Es zeigte sich, dass Patienten mit einer normalen Nierenfunktion die stärkste Assoziation von Hyperkaliämie und Mortalität hatten (Odds Ratio [OR] 10,32 für Kalium 5,5–5,9 mmol/l und OR 31,64 für  $> 6,0$  mmol/l). Die Odds Ratio sank mit steigendem CKD-Stadium. Im Stadium 5 lag die Odds Ratio nur noch bei 2,31 für einen Kaliumbereich von 5,5–5,9 mmol/l und 8,02 für  $> 6,0$  mmol/l. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei An et al. (12) für Patienten mit schwerer Hyperkaliämie  $> 6,5$  mmol/l. Die Odds Ratios zeigten sich wie folgt: CKD-Stadium 2: OR 0,52; CKD-Stadium 3: OR 0,31; CKD-Stadium 4: OR 0,13 und CKD-Stadium 5: OR 0,17. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz scheinen



in diesem Zusammenhang also weniger vulnerabel als das nierengesunde Patientenkollektiv zu sein. Eigentlich müssten Patienten mit CKD jedoch besonders vulnerabel für die toxischen (insbesondere proarrhythmogenen) Effekte der Hyperkaliämie sein, da sie vermehrt an Herzinsuffizienz, Hypokalzämie, Linksherzhypertrophie und metabolischer Azidose leiden. Bisher sind uns keine Studien bekannt, welche die protektiven Effekte der chronischen Nierenerkrankung für die Folgen der Hyperkaliämie erklären.

### **Herzinsuffizienz**

Patienten mit Herzinsuffizienz zeigen generell ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien, welches diese Gruppe besonders vulnerabel gegenüber Elektrolytstörungen, insbesondere Hyperkaliämie macht (42). Gleichzeitig findet sich eine hohe Koinzidenz von Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung. In beiden Patientengruppen werden standardmäßig ACEi, ARB und Aldosteronantagonisten eingesetzt. Zusammen potenzieren diese das Risiko einer Hyperkaliämie. Bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion konnte ein besseres Outcome mit höheren Dosen dieser Medikamente beobachtet werden (42). Insgesamt überwiegt bisher jedoch das Risiko der Hyperkaliämie in diesem vulnerablen Kollektiv, sodass bisher oft die Dosis reduziert werden muss. Pathophysiologisch liegt bei der Herzinsuffizienz oft ein Hyperaldosteronismus vor. Der Perfusionsdruck der Niere fällt und es kommt zur reflektorischen Sekretion von Renin in den juxtaglomerulären Zellen. Angiotensinogen wird über eine Zwischenstufe mit Hilfe vom Angiotensin Converting Enzyme (ACE) zum Angiotensin II gespalten. Es folgt eine Stimulation der Aldosteronsekretion, Vasokonstriktion, Salz- und Wasser-Retention, sowie eine gesteigerte Kaliumsekretion im Sammelrohr (10). Wird dieser Prozess unterbrochen, zum Beispiel von ACEi, ARB und Aldosteronantagonisten, steigt die Gefahr von Hyperkaliämien. Insbesondere ist dies der Fall, wenn ACEi oder ARB mit Aldosteronantagonisten kombiniert werden. Die Kombination von ACEi und ARB ist aus diesem Grunde kontraindiziert.

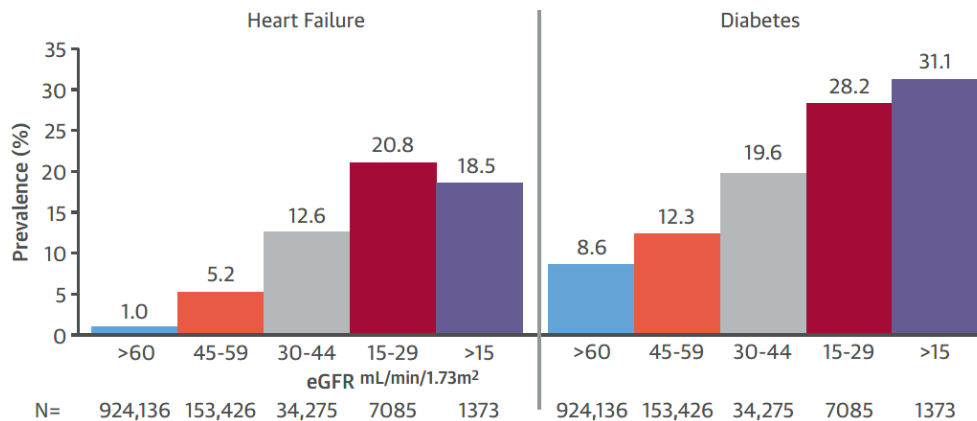
In der RALES-Studie (Randomized Aldactone Evaluation Study) konnte ein Überlebensvorteil von herzinsuffizienten Patienten unter Therapie mit Spironolacton gezeigt werden ( $p < 0,0001$ ). Dieser war unabhängig vom Kaliumspiegel (43). Die Mortalität der Patienten in der Spironolacton-Gruppe war jedoch erhöht, wenn das Serumkalium  $> 5,5$  mmol/l war. Auch hier zeigte sich die weiter oben beschriebene U-Kurve im Vergleich von Kaliumhöhe und Mortalität. Nach Veröffentlichung dieser Studie wurde mehr Spironolacton in der Herzinsuffizienztherapie eingesetzt. Gleichzeitig wurden jedoch mehr Hyperkaliämie-assoziierte Hospitalisationen und Tode bei Herzinsuffizienz-Patienten verzeichnet (20). Dies zeigt, dass trotz möglichem Überlebensvorteil in der Behandlung der Grunderkrankung nicht uneingeschränkt RAASi eingesetzt werden dürfen. Bei Verordnung dieser Medikamente ist also die engmaschige Kaliumkontrolle durch den verordnenden Arzt wichtig. Insbesondere auf Grund der hohen Koinzidenz mit der CKD, welche in der ADHERE-Studie (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) bei mehr als 60 % lag (44).

### **Patiomer und Herzinsuffizienz**

In der Subgruppenanalyse der OPAL-HK-Studie von 102 (42 %) herzinsuffizienten Patienten zeigten sich in Phase 1 fast identische Ergebnisse zum Gesamtkollektiv (Kaliumreduktion um  $-1,06$ ). In Phase 2 zeigte sich eine Wiederkehr der Hyperkaliämie bei 52 % der Placebogruppe und 8 % der Behandlungsgruppe (45).

In der PEARL-HF-Studie (Evaluation of Patiomer in Heart Failure Patients) wurden 105 Patienten mit Herzinsuffizienz und neuer Spironolacton-Therapie über vier Wochen untersucht. Es wurde randomisiert zwischen Therapie mit 30 g Patiomer pro Tag und Placebo. Der primäre Endpunkt war wieder die mittlere Veränderung des Kaliumspiegels nach vier Wochen. In der Behandlungsgruppe normalisierte sich das Kalium bei 24 % vs. 7 % in der Placebogruppe ( $p = 0,015$ ). Mehr Patienten in der Behandlungsgruppe erreichten die Maximaldosis von 50 mg Spironolacton pro Tag als in der Placebogruppe (91 % vs. 74 %;  $p = 0,019$ ). 6 % der Behandlungsgruppe hatten eine Hypokalzämie  $< 3,5$  mmol/l vs. 0 % in der Placebogruppe (46).

**FIGURE 3** Prevalence of Heart Failure and Diabetes Mellitus in Relation to Chronic Kidney Disease



Prevalence of heart failure and diabetes mellitus may increase the risk of hyperkalemia on the basis of disease and concomitant therapies. Modified with permission from Go et al. (23). eGFR = estimated glomerular filtration rate.

**Abbildung 2, aus Sarwar et al. 2016 (10): Die Abbildung zeigt die häufigsten Komorbiditäten der chronischen Niereninsuffizienz, welche besonders relevante Patientengruppen in Bezug auf ein erhöhtes Hyperkaliämierisiko bilden.**

#### Diabetes mellitus

Die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 1 und 2 lag 2010 bei ca. 9,9 % (47). Wie in obiger Abbildung beschrieben, ist der Anteil von Diabetikern mit fallender GFR steigend. Diabetes und CKD stehen, zum Beispiel im Krankheitsbild der diabetischen Nephropathie, in Wechselwirkung. Es stellt sich also die Frage, ob Diabetiker auch eine besondere Patientengruppe bezüglich Hyperkaliämien darstellen. In einer Studie mit 245.808 Patienten von Einhorn et al. war die Odds Ratio für eine Hyperkaliämie (> 5,5 mmol/l) bei Diabetikern bei 1,51 (95 % CI 1,47–155) (11). Eine kleinere Studie aus Griechenland ordnete 180 niereninsuffizienten (Stadium 2–4) Patienten mit Typ-2-Diabetes 180 äquivalente Nicht-Diabetiker zu. Insgesamt zeigte sich eine 25 % höhere Inzidenz von Hyperkaliämien bei Diabetikern (27,2 % vs. 20 %), welche jedoch nicht statistisch signifikant war. Lediglich im CKD-Stadium 3 zeigten sich signifikante Unterschiede: 28,6 % Hyperkaliämien bei Diabetikern und 17,5 % bei Nicht-Diabetikern (p = 0,036) (48). Die Einnahme von ACEi, ARB, Aldosteronantagonisten und Schleifendiuretika war in beiden Gruppen gleich. Lediglich Betablocker wurden mehr bei Diabetikern und Thiazide signifikant weniger bei Nicht-Diabetikern verschrieben. Signifikante Faktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie waren das steigende CKD-Stadium, die Einnahme von ACEi (OR 2,228; 95 % CI 1,254–3,958) und das Rauchen (OR 2,254; 95 % CI 1,218–4,171), nicht jedoch die Einnahme von ARB. Pathophysiologisch liegt ein Insulinmangel beziehungsweise eine periphere Insulinresistenz vor. Da Insulin den Kaliumspiegel durch Verschiebung nach intrazellulär senkt, ist in diesem Fall mehr extrazelluläres Kalium vorhanden. Des Weiteren liegt oft ein hyporeninämischer Hypoaldosteronismus vor, bedingt durch Natrium- und Flüssigkeitsretention, welche zu verringerter Aldosteronwirkung im distalen Nephron und damit reduzierter Kaliumexkretion führt (49).

#### Kritisch kranke Patienten

In einer koreanischen retrospektiven Analyse von An et al. von 923 hospitalisierten Patienten mit Hyperkaliämie > 6,5 mmol/l zeigte sich eine Rate von 13,7 % Arrhythmien und 20,3 % Herzstillständen (Diagnose der Hyperkaliämie beim Herzstillstand) (12). Die Verstorbenen hatten erhöhte Komorbiditäten: Multiorganversagen (OR 7,64; 95 % CI 4–14,57), Aufenthalt auf der Intensivstation (OR 3,62; 95 % CI 1,79–7,32), Malignität (OR 2,88; 95 % CI 1,68–4,96), akutes Nierenversagen (OR 2,17; 95 % CI 1,27–3,71) und einen erhöhten Kaliumanstieg im Vergleich zu den Überlebenden. In einer retrospektiven amerikanischen Studie von McMahon et al. mit 39.705 Patienten zeigte sich Hyperkaliämie ebenfalls als ein unabhängiger Mortalitätsfaktor für Patienten auf Intensivstation (13). Kritisch

kranke Patienten scheinen besonders vulnerabel für die Auswirkungen einer Hyperkaliämie zu sein und sollten als Subgruppe besonders streng behandelt werden, um die Mortalität zu senken.

### **Afroamerikanische Patienten**

In einer amerikanischen Studie mit 1227 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 1–4 (86 % im Stadium 3–4) wurden prädialytische Mortalität sowie eGFR in Korrelation mit dem Kaliumspiegel analysiert (22). 933 Patienten waren kaukasisch und 294 afroamerikanischer Herkunft. Patienten mit höherem Baselinekalium hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit kaukasischer Herkunft und Diabetiker ( $p < 0,01$ ) zu sein. Ein erniedrigtes Serumkalium war signifikant ( $p < 0,05$ ) mit afroamerikanischer Herkunft assoziiert.

Im afroamerikanischen Kollektiv war die Hypokaliämie jedoch ein stärkerer Mortalitätsfaktor als bei den kaukasischen Patienten. Im Gegenzug wurde Hyperkaliämie besser vertragen, sodass keine signifikante Assoziation zwischen hohem Kalium und Mortalität gefunden werden konnte (selbst im direkten Vergleich mit einem äquivalenten kaukasischen Kollektiv). Physiologisch zeigen afroamerikanische Patienten eine geringere Kaliumausscheidung im Urin. Eine Studie führte dies auf eine reduzierte Kaliummenge in der Diät zurück (50). In einer anderen Studie, in der die Patienten identische Nahrungsmittel zu sich nahmen, konnte dies als Erklärung jedoch widerlegt werden (51). Eventuell haben Patienten afroamerikanischer Herkunft bisher nicht bekannte geeignetere Mechanismen, um mit Hyperkaliämien umzugehen. In diesem Patientenkollektiv ist also ein liberalerer Umgang mit kaliumerhöhenden Medikamenten möglich. Im Gegenzug ist jedoch bei kaliumsenkenden Maßnahmen besondere Vorsicht geboten, um die erhöhte Mortalität in der Hypokaliämie zu vermeiden.

Hypokaliämie (1 mmol/l unterhalb der Norm) steigert minimal die CKD-Progression ( $-0.13$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/Jahr (95 % CI  $-0.20$  bis  $-0.07$ ),  $p < 0.001$ ). Die Hyperkaliämie hatte keinen Einfluss auf die Nierenfunktionsverschlechterung. Auch wenn der Einfluss auf den Progress gering ist, sollte bei der Therapie der Hyperkaliämie Vorsicht geboten sein, um keine iatrogenen Hypokaliämien zu erzeugen (22).

### **Literatur**

1. Kovesdy CP: Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 653-662.
2. Montford JR, Linas S: How Dangerous Is Hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 3155-3165.
3. Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N et al.: Drug-Induced Hyperkalemia. *Drug Saf* 2014; 37:677-692.
4. Alfonso A, Harrison A, Baines R et al.: Clinical Practice Guidelines: treatment of acute hyperkalemia in adults: [https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/RENAL%20ASSOCIATION%20HYPERKALAEMIA%20GUIDELINE%20-%20JULY%202022%20V2\\_0.pdf](https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/RENAL%20ASSOCIATION%20HYPERKALAEMIA%20GUIDELINE%20-%20JULY%202022%20V2_0.pdf) (letzter Zugriff: 13. Januar 2023). UK Renal Association; Juni 2020.
5. Mathialahan T, Maclennan KA, Sandle LN et al.: Enhanced large intestinal potassium permeability in end-stage renal disease. *J Pathol* 2005; 206: 46-51.
6. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS: An integrated view of potassium homeostasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 60-72.
7. Kovesdy CP: Management of hyperkalaemia: an update for the internist. *Am J Med* 2015; 128: 1281-1287.
8. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A: Hyperkalemia in hospitalized patients: Causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 917-924.
9. Palmer BF, Clegg DJ: Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin J Med* 2017; 84: 934-942.
10. Sarwar CMS, Papadimitriou L, Pitt B et al.: Hyperkalemia in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1575-1589.

11. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD et al.: The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1156-1162.
12. An JN, Lee JP, Jeon HJ et. al: Severe hyperkalemia requiring hospitalization: Predictors of mortality. *Crit Care* 2012; 16: R225.
13. McMahon GM, Mendu ML, Gibbons FK, Christopher KB: Association between hyperkalemia at critical care initiation and mortality. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1834-1842.
14. Goyal A, Spertus JA, Gosch K et al.: Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA* 2012; 307: 157-164.
15. Grodzinsky A, Goyal A, Gosch K et al.: Prevalence and prognosis of hyperkalemia in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2016; 129: 858-865.
16. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E et al.: Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2529-2536.
17. Brunelli SM, Du Mond C, Oestreicher N et al.: Serum potassium and short-term clinical outcomes among hemodialysis patients: impact of the long interdialytic interval. *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 21-29.
18. Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S et al.: Serum potassium, end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2015, 41: 456-463.
19. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM et al.: Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation* 2008; 118: 1643-1650.
20. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al.: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-551.
21. Tseng WC, Liu JS, Hung SC et al.: Effect of spironolactone on the risks of mortality and hospitalization for heart failure in pre-dialysis advanced chronic kidney disease: A nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2017; 238: 72-78.
22. Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JU et al.: Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin Pract* 2012; 120, c8-c16.
23. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson R: the burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *Am J Manag Care* 2015; 21: 307-315.
24. Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM et al.: Management of patients with acute hyperkalemia. *CMAJ* 2010; 182: 1631-1635.
25. DeFronzo RA: Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 1980; 17: 118-134.
26. Flinn RB, Merrill JP, Welzant WA: Treatment of the oliguric patient with a new sodium-exchange resin and sorbitol; a preliminary report. *N Engl J Med* 1961; 264: 111-115.
27. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S: Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 733-735.
28. Mahoney BA, Smith WAD, Lo D et al.: Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue2: CD003235.
29. Gerstman BB, Kirkman R, Platt R: Intestinal necrosis associated with postoperative orally administered sodium polystyrene sulfonate in sorbitol. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 159-161.
30. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): European Public Assessment Report (Assessment Report): Veltassa, Common name: patirome: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veltassa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veltassa-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 13. Januar 2023). London, 18. Mai 2017.

31. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA et al.: OPAL-HK Investigators. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015; 372: 211-221.
32. Bakris GL, Pitt B, Weir MR et al.: AMETHYST-DN Investigators. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 151-161.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patiromer: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3480/2018-09-20\\_AM-RL-XII\\_Patiromer\\_D-351\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3480/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_BAnz.pdf) (letzter Zugriff: 13. Januar 2023). Berlin, 20. September 2018.
34. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT et al.: Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 222-231.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte – Nr. 1149: Natriumzirkoniumcyclosilicat (Hyperkaliämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4598/2021-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Natriumzirkoniumcyclosilicat\\_D-664.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4598/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Natriumzirkoniumcyclosilicat_D-664.pdf) (letzter Zugriff: 13. Januar 2023). Köln, 29. Juni 2021.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (Hyperkaliämie): [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5022/2021-09-16\\_AM-RL-XII\\_Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat\\_D-664\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5022/2021-09-16_AM-RL-XII_Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat_D-664_BAnz.pdf) (letzter Zugriff: 13. Januar 2023). Berlin, 16. September 2021.
37. Larivee NL, Michaud JB, More KM et al.: Hyperkalemia: prevalence, predictors and emerging treatments. *Cardiol Ther* 2022: Epub ahead of print, 1-29.
38. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C et al.: The prevalence of renal failure – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008–2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 85-91.
39. Medical Netcare GmbH: Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss, Berichtsjahr 2013: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3758/2014-07-17\\_QSD-RL\\_Jahresbericht\\_2013\\_Bericht.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3758/2014-07-17_QSD-RL_Jahresbericht_2013_Bericht.pdf) (letzter Zugriff: 13. Januar 2023). Münster, 28. März 2014.
40. Kovesdy CP, Regidor DL, Methrotra R et al.: Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 999-1007.
41. Yusuf AA, Hu Y, Singh B et al.: Serum potassium levels and mortality in hemodialysis patients: A Retrospective Cohort study. *Am J Nephrol* 2016; 44: 179-186.
42. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K et al.: HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374: 1840-1848.
43. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
44. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL et al.: ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-216.
45. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA et al.: Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1057-105.

46. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA et al.: Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 820-888.
47. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A et al.: The prevalence and incidence of diabetes in Germany - an analysis of statutory health insurance data on 65 million individuals from the years 2009 and 2010. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 177-182.
48. Loutradis C, Tolika P, Skodra A et al.: Prevalence of hyperkalemia in diabetic and non-diabetic patients with chronic kidney disease : a nested case – control study. *Am J Nephrol* 2015; 42: 351-360.
49. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M: Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014; 2: 488-496.
50. Langford HG, Cushman WC, Nsu H: Chronic effect of KCl on black-white differences in plasma renin activity, aldosterone, and urinary electrolytes. *Am J Hypertens* 1991; 4: 399-403.
51. Luft FC, Rankin LI, Bloch R et al: Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal black and white men. *Circulation* 1979; 60: 697-706.