



**DGK.**

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie  
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.



Deutsche Gesellschaft  
für Innere Medizin e.V.

Deutsche Gesellschaft  
für Nephrologie



**Gemeinsame Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von**

**Patiromer**  
*(Hyperkaliämie)*

**Projektnummer IQWiG A18-21, Vers. 1.0  
IQWiG Bericht Nr. 639 vom 27. Juni 2018  
Vorgangsnummer 2018-04-01-D-351**

## **Einleitung**

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) möchte gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), von ihrem Recht Gebrauch machen, sich in das Stellungnahmeverfahren 2018-04-01-D-351 zur Dossierbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einzubringen. Die Dossierbewertung wurde am 02.07.2018 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.

Wir erlauben uns, in unserer Stellungnahme zunächst die Bedeutung von Kaliumhomöostase und Hyperkaliämie im Allgemeinen und bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) im Besonderen darzustellen, und zu beleuchten, welche Faktoren zu Hyperkaliämie beitragen, da sie aus unserer Sicht für die von uns vertretenen Argumentationslinien von grundsätzlicher Bedeutung sind. Die Stellungnahme nimmt weiter aus unserer Sicht besonders wichtige Aspekte der therapeutischen Kalium-Modulation in den Fokus und gliedert sich in folgende Abschnitte:

- 1) Kaliumhomöostase**
- 2) Hyperkaliämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HI)**
- 3) Limitationen einer HI-Therapie nach Leitlinien bei Niereninsuffizienz (NI)**
- 4) Patientenindividuelle Therapieoptionen zur nicht notfallmäßigen Behandlung der chronischen Hyperkaliämie beim Erwachsenen**
  - A) Ernährungsanpassung
  - B) Diuretikatherapie
  - C) Anpassung der Therapie mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAASI) bzw. Antagonisten des Mineralocorticoid-Rezeptors (MRA)
  - D) Natrium- und Kalziumpolystyrolsulphonate (SPS, CPS)
  - E) Patiromer (Veltassa®) und Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (Lokelma®)
- 5) Nutzenbewertung**
- 6) Zielpopulation und Kosten der Therapie mit Patiromer**
- 7) Zusammenfassung und Schlussfolgerung**
- 8) Literatur**
- 9) Autoren**

## 1) Kaliumhomöostase

Etwa 90% des täglich aufgenommenen Kaliums werden renal eliminiert. Renale Mechanismen der Steuerung der Kaliumhomöostase umfassen Filtration, Re-Absorption und Sekretion [1]. Bei Kalium-Mangel wird die Sekretion gehemmt, und Kalium wird reabsorbiert. Die Regulation der komplexen Mechanismen erfolgt über die Aldosteronkonzentration im Serum und die Natrium-Konzentration im distalen Tubulus der Glomerula der Niere. Die Aldosteronkonzentration im Serum wird über das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) und das Serum-Kalium gesteuert. Bei Herzinsuffizienz (HI) steigt infolge eines geringeren renalen Perfusionsdrucks in der Niere die Renin-Sekretion. Angiotensinogen wird über eine sequenzielle enzymatische Wirkung zuerst durch Renin und dann durch das Angiotensin-Conversionsenzym zu Angiotensin II konvertiert. Angiotensin II stimuliert (wie auch hohe Kalium-Spiegel) die Sekretion von Aldosteron, welches seinerseits die Kaliumexkretion im distalen Tubulus befördert und dadurch das Serum-Kalium absenkt. Vermehrte Kaliumaufnahme führt zu Kaliurese, wobei hier offenbar auch Kaliumrezeptoren im Gastrointestinaltrakt, der Leber und möglicherweise der Hypophyse eine Rolle spielen [2]. Aus dem Gesagten wird deutlich, dass die Regulation der Kaliumhomöostase in komplexer Weise mit jenen Regulationssystemen verschaltet ist, welche im Rahmen der HI derangiert sind und bei der spezifischen HI-Pharmakotherapie zentrale Therapieziele darstellen.

## 2) Hyperkaliämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz

HI und einige ihrer häufigsten Komorbiditäten wie NI (30-50% aller HI Patienten) und Diabetes mellitus (25-40%), sowie zentrale zur Behandlung der HI eingesetzte Pharmakotherapeutika, nämlich RAAS Inhibitoren (RAASI), Aldosteron hemmende Mineralocorticoid-Rezeptor Antagonisten (MRA) und kaliumsparende Diuretika erhöhen kumulativ das Hyperkaliämierisiko auf unterschiedliche Weise: HI senkt den renalen Perfusionsdruck (s. oben) und soll gemäß Leitlinien [3] mit RAASI und MRA behandelt werden, da es breite Evidenz für günstige Auswirkungen dieser Pharmaka auf Todesfälle, Krankenhausaufnahmen und Lebensqualität der Patienten gibt [3]. Bei Diabetes mellitus führen Insulinmangel und Hyperglykämie dazu, dass Kalium trotzdem nicht in den intrazellulären Raum aufgenommen wird und so aus der Zirkulation eliminiert werden kann. Eine metabolische Azidose, wie sie zusätzlich vorliegen kann, verschiebt im Gegenteil Kalium von intra- nach extrazellulär. Nicht zuletzt bedingt ein höheres Lebensalter, wie es für HI Patienten typisch ist, oft eher verminderte Renin- und Aldosteronspiegel und erhöht so die Hyperkaliämieneigung [4]. Ältere Menschen nehmen zudem, aufgrund muskuloskelettaler Probleme, oft nicht-steroidale Antiphlogistika ein, die nephrotoxisch wirken und den Kaliumspiegel ebenfalls erhöhen können und trinken zu wenig. Diese Faktoren begünstigen also insgesamt chronische (also dauerhafte bzw. wiederkehrende) Hyperkaliämie.

*Jede Form der Hyperkaliämie stellt einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand dar. Mit steigenden Kalium-Werten assoziiert sind:*

- Notaufnahmebesuche und Hospitalisierungen [5-7];
- Arrhythmien und Synkopen durch Arrhythmien [8,9];
- Plötzlicher Herztod [10].

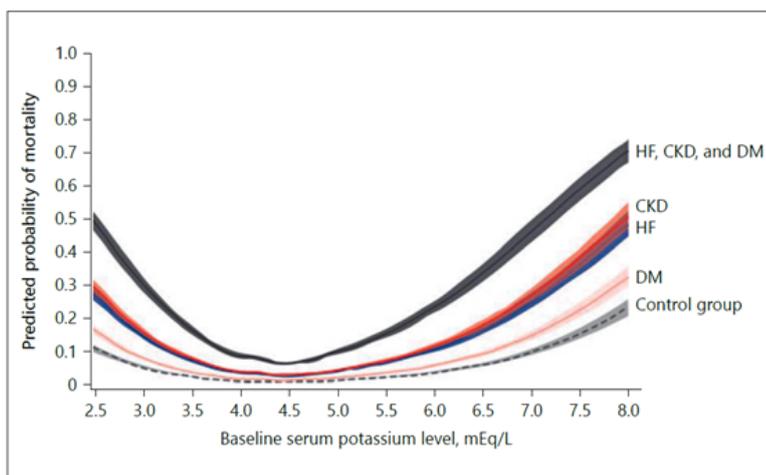
Eine Hyperkaliämie limitiert ferner den Einsatz der evidenzbasierten HI-Therapie [3].

In der internationalen Fachliteratur wird die Hyperkaliämie üblicherweise in drei Schweregrade unterteilt [11-14]:

- Leichte Hyperkaliämie: 5,0 mmol/l - 5,5 mmol/l;
- Mittelschwere Hyperkaliämie: 5,5 mmol/l - 5,9 mmol/l;
- Schwere Hyperkaliämie > 6,0 mmol/l.

Bei Patienten, die ins Krankenhaus aufgenommen werden, beträgt nach Literaturangaben die Inzidenz einer Hyperkaliämie 1.1 bis 10% ist also relativ häufig[15-17]. NI (77%), Medikamente (63%), und Hyperglykämie (49%) wurden in einer Beobachtungsstudie als wesentliche ursächliche Faktoren identifiziert [18].

Das Mortalitätsrisiko ist sowohl bei Hypo- als auch bei Hyperkaliämie v.a. aufgrund tachy- oder bradykarder Herzrhythmusstörungen erhöht. Es wird zusätzlich durch das Vorliegen von Komorbiditäten (besonders NI und Diabetes mellitus) moduliert und folgt einer U-förmigen Kurve: Das niedrigste Mortalitätsrisiko besteht in einem Bereich der Serum-Kalium-Werte zwischen 4,0 und 5,0 mmol/l, wenn keine Komorbiditäten vorliegen; leiden Patienten gleichzeitig an HI, Diabetes und NI, erhöht sich das Risiko auf das 2- bis 3-fache (Abbildung 1) [19].

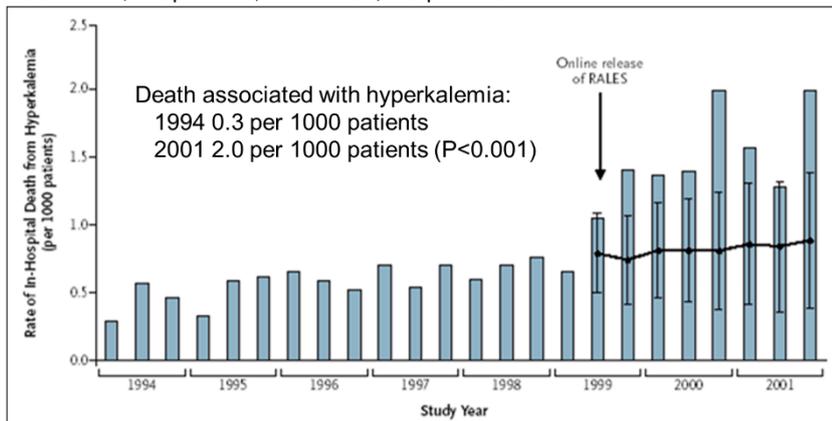


**Abbildung 1** Spline Analyse der Wahrscheinlichkeit von Tod in Abhängigkeit vom Serum Kalium-Spiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HF) in Abhängigkeit vom zusätzlichen Vorliegen von chronischer NI (CKD) und Diabetes mellitus (DM) verglichen mit einer Kontrollgruppe (Control Group) [19].

Eine Therapie mit RAASI und MRA erhöht das Risiko der Hyperkaliämie, obwohl ihre prinzipiell günstige Auswirkung bei dieser Zielgruppe durch zahlreiche Studien der höchsten Evidenzstufe belegt ist [3]. Dass es Unterschiede bzgl. Hyperkaliämie-Inzidenz bzw. Auswirkungen zwischen der Situation in klinischen Studien und dem klinischen Alltag gibt, verdeutlichen beispielhaft Effekte der Publikation der RALES-Studie, welche den MRA Spironolacton bei Patienten mit HI und einem Serum Kreatinin <2.5mg/dl testete [20]. In einer Publikation der vorgeschalteten Dosisfindungsstudie wurde bereits ein dosisabhängiger Kaliumanstieg berichtet mit einer Hyperkaliämieinzidenz von 5% bei Einnahme von 12.5 mg Spironolacton und 24% bei 75 mg Tagesdosis [21]. Trotzdem kam es nach Publikation der RALES Studie in der Routineversorgung zu einer signifikanten Zunahme Hyperkaliämie-assoziiierter Todesfälle als Folge einer breiten Umsetzung der Studienergebnisse (Abbildung 2) [22]. Viele Patienten, die aufgrund ihrer HI eine Therapie mit RAASI und MRA nötig hätten, tolerieren aufgrund von Hyperkaliämie-Entwicklung somit die Behandlung nicht bzw. können sie nur in verminderter Dosierung erhalten.

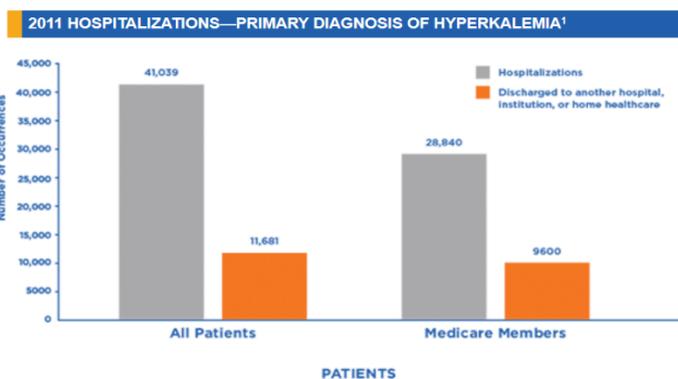
Das Beispiel belegt einerseits die reale Hyperkaliämie-bedingte Lebensgefahr, der Patienten ausgesetzt werden, auch wenn sie Leitlinien-gemäß therapiert werden [3]. Es beweist andererseits, dass unter den Bedingungen engmaschiger Kontrolle in der Studiensituation die Hyperkaliämie den Überlebensvorteil unter Spironolacton nicht eliminierte, eine Beobachtung, die später auch in der EMPHASIS-HF Studie für Eplerenon bestätigt wurde [23].

1994 n=20,820 patients, 2001 n=32,283 patients



**Abbildung 2** Rate Hyperkaliämie-assoziierter Todesfälle in der Routineversorgung nach Publikation der RALES-Studie [22], die den Zusatznutzen einer Spironolacton-Therapie zur bisher üblichen Behandlung bei fortgeschrittener HI belegte [20].

Wie nach dem oben diskutierten häufigen Vorliegen von Hyperkaliämie bei Krankenhausaufnahmen zu vermuten hat dieser pathologische Zustand im Kontext seiner klinischen Effekte auch quantifizierbare ökonomische Konsequenzen [24, 25], Zum Beispiel betragen nach der Datenbank des US-Amerikanischen „Health Care Cost and Utilization (HCUP) Project“ 2011 die geschätzten Kosten für Medicare Patienten, die mit Hyperkaliämie hospitalisiert wurden, \$ 697 Mio., bei einer mittleren stationären Aufenthaltsdauer von 2-3 Tagen; ein signifikanter Anteil der Patienten wurde zudem weiterverlegt (Abbildung 3) [26]. Die Quelle berichtet außerdem, dass seit dem Jahr 1993 die Krankenhausaufnahmen aufgrund von Hyperkaliämie als Primärdiagnose um mehrere 100% gestiegen seien [26].



**Abbildung 3** Hospitalisierungshäufigkeiten von Patienten mit der Primärdiagnose Hyperkaliämie (Datenbank des ‚Health Care Cost and Utilization Project 2011 [26].

Nach den HCUP Analysen setzen sich die gesamten Gesundheitskosten für Hyperkaliämie aus Notaufnahmebesuchen, stationären Behandlungen, Kosten für Pharmakotherapeutika und krankheitsbedingten Todesfälle zusammen. Zusätzlich sahen die Autoren erhebliche, schwer quantifizierbare Kosten im Zusammenhang damit, dass es infolge suboptimaler

RAASI- und MRA-Therapie bei Dosis-Verminderung oder Therapieunterbrechung aufgrund von Hyperkaliämie-Gefahr zu mehr Todesfällen und häufigeren Hospitalisierungen kommt; s. Website für weitere Details [26].

Die Behandlungsoptionen für Hyperkaliämie haben sich in den letzten 50 Jahren kaum geändert. Gleichzeitig nimmt aufgrund der steigenden Lebenserwartung, der steigenden Inzidenzen und Prävalenzen von HI, NI und Diabetes mellitus sowie des Einsatzes evidenzbasiert wirksamer, jedoch eine chronische Hyperkaliämie begünstigender Pharmaka auch die Inzidenz der Hyperkaliämie zu. Die Diagnose ist schwierig, weil sie nicht mit spezifischen klinischen Zeichen einhergeht; auch EKG-Veränderungen sind stark variabel bzw. teilweise fehlend und damit wenig zuverlässig. Leider stehen nach unserer Kenntnis aktuell noch keine Point-of-Care Geräte für die Kalium-Selbstbestimmung durch Patienten zur Verfügung.

Für die Zulassung neuer Medikamente zur Behandlung der Hyperkaliämie und deren Vergütung besteht vor diesem Hintergrund aus ärztlicher Sicht ein großer Bedarf. Mit den verfügbaren Therapieoptionen, die der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) unter dem Begriff „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ zusammenfasst, wurden *in praxi* in der Vergangenheit die oben dargestellten medizinischen Probleme nicht befriedigend gelöst, und systematische Untersuchungen dazu fehlen. Vor diesem Hintergrund *teilen wir die Auffassung des G-BA nicht*, „dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet“ (d.h. der [chronischen] Hyperkaliämie beim Erwachsenen) „nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden“, während für die Notfalltherapie andere Therapien zur Verfügung stehen (S. unter 2.1 der Dossierbewertung Tabs. 2, in 3, unter 2.2. Tabs. 4 und 5, sowie unter 4.2 Tab. 7). *Wir sind der Auffassung, dass es sich bei jeder Form der Hyperkaliämie um einen potenziell lebensgefährlichen pathologischen Zustand handelt.*

### **3) Limitationen einer HI-Therapie nach Leitlinien bei NI**

Aufgrund der zentralen Steuerungsfunktion der Niere in der Kaliumhomöostase ist das Risiko von Hyperkaliämie bei NI erhöht. Unter den 105 388 Patienten des ADHERE Registers (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) hatten >60% eine NI [27]. Bei Patienten mit NI kann die Prävalenz von Hyperkaliämie bis zu 20% betragen und ist mit erhöhter Sterblichkeit, sowie einem höheren Risiko für MACE (major adverse cardiovascular events) und für das Absetzen einer RAASI Therapie assoziiert [5]. In der EuroHeart Failure Survey, die 3658 Patienten mit systolischer Funktionsstörung des linken Ventrikels einschloss, hatten beispielsweise 52.6% eine glomeruläre Filtrationsrate <60ml/Min/1.73qm, und die renale Dysfunktion war mit einer signifikant niedrigeren Verschreibungsrate von RAASI assoziiert (74% vs. 83%, p<0.001) [28]. Der Gebrauch von RAASI ist jedoch bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Myokardinfarkt und HI, sowie Diabetes mellitus und NI prognostisch günstig [3, 29]. Auch bei herzinsuffizienten Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium IV/V konnte durch RAASI in einer Studie die Überlebenszeit verlängert werden [30]. Viele frühere Pharmakotherapie-Studien schlossen allerdings Patienten mit fortgeschrittener NI von der Teilnahme aus, sodass bis heute die Evidenzlage zum Nutzen einer RAASI bzw. MRA Therapie bei dieser Patientenpopulation dünn ist [1, 3]. Diesen Patienten wurde wegen des Hyperkaliämie-Risikos bisher eine optimale HI-Therapie vorenthalten.

#### 4) Patientenindividuelle Therapieoptionen zur nicht notfallmäßigen Behandlung der chronischen Hyperkaliämie beim Erwachsenen

Das IQWiG folgt in seiner Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zu Patiomer) den Vorgaben des G-BA. Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, welche die Standardtherapie einer Hyperkaliämie darstellen, sind demnach die Optimierung der Grund- und Begleiterkrankungen. Explizit wird dabei unter 2.1 der Dossierbewertung auch noch einmal die Behandlung der Hyperkaliämie selbst als möglicher Teil dieser Standardtherapie hervorgehoben und auf Natrium- und Kalziumpolystyrolsulfonate (SPS; CPS) als zugelassene Arzneimittel verwiesen. Ausgenommen wird im Dossier ausdrücklich die akute, schwere Hyperkaliämie, in deren Notfalltherapie rasch wirksame Maßnahmen zur elektrischen Membranstabilisierung, zum Kalium-Shift und zur Kalium-Elimination (Dialyse) angezeigt sind. Die möglichen Therapieoptionen der chronischen bzw. rezidivierenden Hyperkaliämie beim Erwachsenen werden im Folgenden aus Sicht unserer Sicht bewertet:

##### A) Ernährungsanpassung

Ernährungsanpassung zur Hyperkaliämie-Prophylaxe ( $K^+ \leq 2$  bis  $3$  g/Tag (ca.  $50 - 75$  mEq/d) kann zwar eine metabolische Azidose bei NI bessern, jedoch ist Kalium in vielen Lebensmitteln enthalten, welche für die Lebensqualität der Patienten wichtig sind und daher nicht gern weggelassen werden. So wird bei Patienten mit HI zum Einsparen von Natrium zu Ersatzwürzen geraten, die kaliumreich sind und zur Hyperkaliämie führen können [31]. Völliges Weglassen von Würzung vermindert Lebensqualität und Adhärenz. Kaliumarme Nahrungsmittel sind zudem oft teuer, und eine kaliumarme Ernährung (z.B. DASH Diät) schränkt gesunde Ernährung ein [32], wie sie von den Leitlinien gefordert wird [3]. Bestimmte Lebensumstände (z.B. das Leben im Altenheim) können logistisch eine kaliumarme Diät erschweren; Kognitionsstörungen, die bei HI häufig sind, limitieren die Diättreue weiter. *Insgesamt stellt somit kaliumarme Diät aus unserer Sicht bei vielen Patienten keine realistische Therapieoption dar.*

##### B) Diuretikatherapie

Die Wirksamkeit von Diuretika hängt von der Funktionsfähigkeit der Niere ab. Diuretika können außerdem eine Volumenreduktion verursachen, wodurch die renale Perfusion vermindert und konsekutiv die renale Funktion (weiter) verschlechtert wird. Sie begünstigen eine Hyperurikämie und die Entstehung eines Diabetes mellitus. Eine Indikation zur Langzeitgabe zum Zwecke der Hyperkaliämie-Therapie bzw. -Prophylaxe besteht gemäß Leitlinie nicht [3].

##### C) Anpassung der Therapie mit RAASI / MRA

Nach der Europäischen wie auch anderen Leitlinien sollen RAASI entsprechend der in den Studien angewandten hohen Dosierung auftitriert werden, um durch Verminderung von Morbidität und Mortalität den optimalen therapeutischen Nutzen zu erzielen [3]. Eine Unterdosierung wegen möglicher Hyperkaliämie beeinträchtigt den Nutzen der RAASI-Therapie [3, 33]. Gemäß Leitlinien kann, um eine akute Hyperkaliämie ( $> 6.0$  mmol/l) zu kontrollieren, eine kurzfristige Unterbrechung von RAASI (und anderen Kalium steigernden Substanzen) notwendig werden. Diese Unterbrechung sollte so kurz wie möglich sein, und RAASI sollten baldmöglichst unter Kaliumkontrolle wieder eingesetzt werden, da sich dies, wie oben detaillierter ausgeführt und mit Literatur belegt, prognoseverbessernd auswirkt.

*Behandlungsoptionen für das Kalium-Management, die erlauben würden, die RAASI-Therapie in ausreichender Dosierung weitgehend kontinuierlich fortzuführen, waren aus unserer Sicht bisher nicht verfügbar, böten aber potenziell einen großen therapeutischen Nutzen.*

#### D) Natrium- und Kalziumpolystyrolsulphonate (SPS, CPS)

SPS und CPS sind zur Behandlung der Hyperkaliämie seit ca. 50 Jahren zugelassen. Dennoch gibt es nur erstaunlich begrenzte und wenig konsistente Daten zur Anwendung. In einer retrospektiven Studie an 122 Patienten zeigten z.B. Kessler et al die kaliumsenkende Wirkung einer Einmalgabe von SPS innerhalb von 24 Stunden [34]. Daher sind SPS/CPS nicht zur notfallmäßigen Therapie der schweren Hyperkaliämie geeignet. Größere randomisierte Studien wurden bisher nicht vorgelegt, jedoch wurde die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Präparate wiederholt in Frage gestellt [35]. Laut Fachinformation müssen während der Therapie tägliche Kaliumkontrollen erfolgen, da SPS und CPS bei K-Werten < 5,0 mmol/l kontraindiziert sind. Wiederholt, wenn auch selten, wurden schwere gastrointestinale Nebenwirkungen, Kolonnekrosen, „Resonium Ileus“ und Fremdkörpergranulome als Nebenwirkungen beschrieben [36, 38]. Gastrointestinale Stenosen und intestinale Ischämien traten unter SPS besonders bei gleichzeitiger Sorbitol-Anwendung auf. Daher wurde SPS, kombiniert mit 70% Sorbitol, im Jahr 2009 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vom Markt genommen. Wegen Natriumbelastung durch SPS bestehen bei Patienten mit HI besonders bei Stauungszeichen Bedenken gegen die Anwendung. *Da es keine größeren systematischen und prospektiven Untersuchungen zu SPS/CPS bei HI gibt, das Nebenwirkungsprofil ungünstig ist, bisherige Anwendungsberichte auf 3-7 Tage begrenzt waren, und die tägliche Kaliumkontrolle auf Dauer nicht praktikabel wäre, stellen aus unserer Sicht SPS und CPS keine Therapieoption für die Langzeitbehandlung Hyperkaliämiegefährdeter Patienten mit HI dar.* Auch gegen eine randomisierte Studie bei HI Patienten zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von SPS/CPS mit anderen Kalium-senkenden Präparaten bestünden aus den o.g. Gründen Bedenken.

#### E) Patiromer (Veltassa®) und Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (Lokelma®)

Im Oktober 2015 wurde durch die FDA erstmals seit mehr als 50 Jahren mit Patiromer ein neues Präparat zur Behandlung von Hyperkaliämie zugelassen [39]. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) empfahl im Mai 2017, Patiromer (Veltassa®) zuzulassen. Im Mai 2018 wurde mit Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (Lokelma®) ein weiteres Kalium-senkendes Präparat durch die FDA zugelassen [40]. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA empfahl bereits in einer sogenannten „positive opinion“ die EU-Zulassung auch dieses Kaliumsenkers für die Behandlung bei Hyperkaliämie. Nachdem dieser Kaliumsenker jedoch noch nicht in Europa verfügbar ist und auch nicht Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung durch das IQWiG, wird an dieser Stelle auf die Darstellung der zu diesem Präparat verfügbaren Evidenz verzichtet.

Patiromer ist ein nicht absorbierbares, nicht wasserlösliches Kationenaustauscher-Polymer mit einer durchschnittlichen Korngröße von 118 µm, das zur ausschließlich oralen Anwendung in 40 ml Wasser suspendiert wird. Patiromer tauscht im Darm Calcium gegen Kalium, Magnesium und Natrium, abhängig vom pH-Wert und der Konzentration der jeweiligen Kationen. Es hat in vitro eine Bindungskapazität von 8,5 bis 8,8 mmol Kalium/g. In vivo wurde bei Verabreichung von 8,4 g Patiromer eine tägliche fäkale Kaliumausscheidung von 45 mmol

gemessen. Die Reduktion der Serum-Kalium-Konzentration trat 7 Std. nach Einnahme ein. Daher ist Patiromer nicht zur notfallmäßigen Therapie der schweren Hyperkaliämie geeignet. Patiromer wurde in einer open-label Phase-II-Studie (AMETHYST) [41]. und in einer teilverblindeten Phase-III-Studie (OPAL) [42] klinisch getestet:

- Die Studie **AMETHYST-DN** schloss insgesamt 304 Patienten ein. Einschlusskriterien waren Typ-2-Diabetes mellitus, kompensierte NI mit einer eGFR von 15-60 mL/min/1.73qm, Hyperkaliämie (Serumkalium > 5,0 mmol/L) und Behandlung mit einem RAAS-Inhibitor. Patienten mit milder Hyperkaliämie (Serumkalium 5,0 bis 5,5 mmol/L) erhielten nach Randomisierung tägliche Patiromer-Dosen von 8,4 bis 25,2 g; Patienten mit mittelschwerer Hyperkaliämie (Serumkalium 5,5 bis 6,0 mmol/L) wurden mit täglichen Dosen zwischen 16,8 und 33,6 g behandelt. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Serum-Kaliums zu Woche 4. Die Therapie mit Patiromer wurde für insgesamt 52 Wochen fortgeführt. In allen Studienkohorten wurde zu Woche 4 eine signifikante Reduktion des Serum-Kalium festgestellt. Die Kalium-Normalisierung blieb über 52 Behandlungswochen erhalten [41].
- Die Studie **OPAL-HK** schloss insgesamt 243 Patienten ein. Einschlusskriterien waren kompensierte NI mit einer eGFR von 15-60 mL/min, Hyperkaliämie (Serumkalium zwischen 5,1 mmol/L und 6,5 mmol/L) und Behandlung mit RAASI. Für 4 Wochen (initiale Behandlungsphase) wurden alle Patienten mit Patiromer behandelt. Patienten mit milder Hyperkaliämie (Serumkalium 5,0 bis 5,5 mmol/L) erhielten eine tägliche Patiromer-Dosis von 8,4 g; Patienten mit mittelschwerer Hyperkaliämie (Serumkalium 5,5 bis 6,0 mmol/L) erhielten 16,8 g. Patienten mit Normokaliämie zu Woche 4 wurden randomisiert mit Patiromer oder mit Placebo weiterbehandelt. Die Studie zeigte bei allen Studienkohorten eine signifikante Reduktion des Serum-Kaliums in der initialen Behandlungsphase. Nach Absetzen von Patiromer kam es erneut zu Hyperkaliämie; wurde Patiromer fortgeführt, blieben die Kaliumwerte stabil [42].

In den beiden Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit kompensierter NI und Hyperkaliämie durch Behandlung mit Patiromer

- eine Normalisierung der zuvor erhöhten Serumkalium-Werte erfolgte,
- eine parallele Behandlung mit RAASI fortgesetzt werden konnte, und
- eine wirksame und sichere Kalium-Senkung während ambulanter Dauertherapie realisierbar war.

*Basierend auf diesen Studien kommen wir zu der Auffassung, dass Patiromer für Patienten mit Hyperkaliämie und HI und/oder NI eine sichere und wirksame Behandlungsoption für diesen pathologischen Zustand darstellt.*

## 5) Nutzenbewertung

Wie unter 2.2. (Fragestellung) der Dossierbewertung festgestellt, wird die Bewertung anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der im Dossier vom Hersteller vorgelegter Studiendaten vorgenommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird dabei die vom G-BA festgelegte definiert. Für die Ableitung eines Zusatznutzens sollen randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen werden. Allerdings wird unter 2.3 des Dossiers (Informationsbeschaffung und Studienpool) festgestellt, dass beide Studien, die als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, diesen Kriterien nicht genügen. Als wesentliche Begründungen hierfür werden angeführt:

- die geringe Studiendauer der einzigen randomisierten Studie (OPAL, 2. Studienteil, 8 Wochen [42]),
- die nicht der Vorgabe des G-BA entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie im Kontrollarm der Studie, insbesondere die fehlende Einsatzmöglichkeit von SPS/CPS
- die fehlende Repräsentativität des Studienkollektivs, da nur Patienten, bei denen ein Ansprechen auf Patiromer belegt war, in den randomisierten Studienteil aufgenommen wurden.

Das IQWiG weist ferner darauf hin, dass (nachdem der Hersteller im Dossier selbst auf die von ihm geplante randomisierte Endpunktstudie DIAMOND verweist) in Zukunft Ergebnisse zu Patiromer bzgl. patientenrelevanter Endpunkte generiert werden würden, dass also die Situation der Unmöglichkeit bzw. Unangemessenheit, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen, im Fall von Patiromer nicht vorliege. Folgerichtig kommt unter 2.4. der Dossierbewertung das IQWiG in seiner Nutzenbewertung für Patiromer zusammenfassend zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Patiromer nicht belegt sei. Unter 2.5 wird ergänzend nochmals festgestellt, dass die vorgelegten Daten nicht geeignet sind, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Diese Feststellung ist aus unserer Sicht formal korrekt und entspricht der Datenlage, wenn man als patientenrelevante Endpunkte lediglich Mortalität und andere kardiovaskuläre Endpunkte anerkennt. *Allerdings sehen wir auch die Hyperkaliämie selbst als patientenrelevanten Endpunkt an*, weil auch sich allmählich entwickelnde, chronische oder chronisch rezidivierende Hyperkaliämien, wie unter Punkt 2 ausführlich begründet, lebensbedrohlich sind. Die vorliegenden Daten zeigen, dass Patiromer bei guter Verträglichkeit Kaliumspiegel bei Hyperkaliämie wirksam und anhaltend senken kann. Vor dem Hintergrund eines klar belegten Wirkmechanismus weisen die vorliegenden Studien an einem ausreichend großen Patientenkollektiv eine signifikante Reduktion des Serum-Kaliums innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Patiromer-Verabreichung, sowie eine Stabilisierung des Serum-Kaliumspiegels bei < 5 mEq/l bei Patienten mit milder/mittelschwerer Hyperkaliämie ab Therapiewoche 4 bis Woche 52 nach. Drei Tage nach Absetzen von Patiromer (nach 52 Wochen) wurde bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, ein erneuter Anstieg des Serum-Kaliums beobachtet. Die Gabe von Patiromer ermöglichte in der OPAL Studie eine dauerhafte Normokaliämie und Beibehaltung der RAASI Therapie [42].

Wir sehen in diesen Studiendaten einen ausreichenden Nachweis der Wirksamkeit und eines therapeutischen Nutzens von Patiromer bzgl. der Senkung des Serum-Kaliums bei Hyperkaliämie. Im Vergleich zu SPS/CPS ist das Nebenwirkungsrisiko geringer. Wir weisen nochmals darauf hin, dass mit SPS und CPS keine Erfahrungen in der Langzeittherapie vorliegen, dass SPS und CPS bei HI nicht erprobt wurden, dass auch aufgrund pathophysiologischer Erwägungen grundsätzliche Bedenken gegen eine Anwendung von SPS bei HI bestehen, dass die Behandlung mit SPS und CPS wegen täglich nötiger Kaliumbestimmungen logistisch aufwändig und teuer wäre, und dass SPS und CPS daher für Patienten mit HI aus unserer Sicht keine realistische therapeutische Alternative für die Dauertherapie darstellen. *Im Hinblick auf den derzeit nicht gedeckten medizinischen Bedarf (unmet medical need) einer wirksamen und standardisierten das Serum-Kalium senkenden Therapie bei bestimmten Risikokollektiven plädieren wir dafür, einen aktuell noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patiromer anzuerkennen. Angesichts der Verfügbarkeit des Präparates erscheint es aus unserer Sicht nicht vertretbar, Risiko-Patienten mit Hyperkaliämie neigung diese Therapiemöglichkeit solange vorzuenthalten, bis in mehreren Jahren die erste klinische Endpunkt-Studie vorgelegt werden wird.*

## 6) Zielpopulation und Kosten der Therapie mit Patiromer

Das IQWiG folgt im Wesentlichen in der Nutzenbewertung unter 3.1.1 der Dossierbewertung der Herleitung der Zielpopulation gemäß der Fachinformation für Patiromer. Der therapeutische Bedarf wird unter 3.1.1.2 gemäß Herstellerformulierung nochmals korrekt wiedergegeben. Unter 3.1.3 wird eine Analyse von GKV-Routinedaten wiedergegeben, die der Hersteller zur Abschätzung der Größe der Zielpopulation vorgelegt hat und in der die Größe der Zielpopulation mit 61,702 Patienten beziffert wird. Das IQWiG weist zu Recht darauf hin, dass diese Abschätzung möglicherweise die Zielpopulation nicht korrekt ist, da sie Patienten, bei denen bisher Hyperkaliämie durch Anpassung der medikamentösen Therapie von Grund- und Begleiterkrankungen, d.h. submaximale oder fehlende RAASI oder MRA Therapie bisher vermieden wurde, nicht berücksichtigt. Letztlich sind aus unserer Sicht nur prospektive Registerstudien geeignet, die Größe der Zielpopulation korrekt zu ermitteln, in Anbetracht der hohen Prävalenz von NI und der zunehmenden Häufigkeit von Diabetes mellitus könnte tatsächlich die Zielpopulation die Schätzung des Herstellers übersteigen.

In Anbetracht der unter 3.2.5 bezifferten erheblichen Jahrestherapiekosten pro Patient für Patiromer wäre es aus unserer Sicht erforderlich und sinnvoll, hier die im Kontext von Hyperkaliämie entstehenden potenziell ebenfalls erheblichen Gesundheitskosten (wie unter Punkt 2 diskutiert) gegenzurechnen. Wir regen an, auch hierzu GKV-Routinedaten von Patienten mit der primären stationären Einweisungsdiagnose „Hyperkaliämie“ zu analysieren, um so die Kostensituation noch ausgewogener und damit besser zu erfassen.

## 7) Zusammenfassung und Schlussfolgerung

- Hyperkaliämie kann akut auftreten oder chronisch bzw. chronisch rezidivierend sein. Beide Formen der Hyperkaliämie sind potenziell lebensbedrohlich. Sie werden mit unterschiedlichen Therapieansätzen behandelt.
- Das Risiko einer chronischen bzw. chronisch rezidivierenden Hyperkaliämie kann eine optimale Therapie von Herzinsuffizienz mit RAASI und MRA verhindern bzw. einschränken, mit der möglichen Folge eines schlechteren Überlebens der betroffenen Patienten.
- Im Hinblick darauf, dass auch die sich allmählich entwickelnde, chronische oder chronisch rezidivierende Hyperkaliämie lebensbedrohlich ist, sehen wir die Hyperkaliämie selbst als patientenrelevanten Endpunkt an.
- Die therapeutischen Möglichkeiten, eine chronische bzw. chronisch rezidivierende Hyperkaliämie längerfristig zu kontrollieren, sind bisher unzureichend, so dass aus unserer Sicht ein dringender Bedarf an zusätzlichen Therapie-Optionen besteht.
- Basierend auf den vom Hersteller vorgelegten Daten kommen wir zu der Auffassung, dass die Gabe von Patiromer eine sichere und wirksame Behandlungsmöglichkeit zur Senkung eines erhöhten Kaliumspiegels bei Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder Niereninsuffizienz darstellt.
- Der formal korrekten Beurteilung des IQWiG, das anhand der vorliegenden Daten einen Zusatznutzen von Patiromer als nicht belegt ansieht, schließen wir uns im Hinblick darauf, dass der Bedarf an einer erweiterten und besseren Versorgungsmöglichkeit für die definierte Zielpopulation dringend gegeben ist, nicht an.
- Trotz limitierter Datenlage und fehlenden klinischen Endpunktstudien plädieren wir vor diesem Hintergrund dafür, einen aktuell noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patiromer bereits heute zumindest vorläufig anzuerkennen.

- Aus unserer Sicht wäre daneben sinnvoll, zumindest in der Anfangsphase die Kostenerstattung an die wiederholte Dokumentation erhöhter Kalium-Werte vor Behandlungsbeginn und die verpflichtende Teilnahme der behandelten Patienten an einer prospektiven Registerstudie zu binden, um valide Daten zum Krankheits- und Therapieverlauf unter den Bedingungen des Versorgungsalltags und auch zur Wirkung von Patiromer bei schwereren Hyperkaliämieformen als zusätzliche Grundlage für eine spätere endgültige Bewertung zu gewinnen.
- Wir nehmen an, dass bei künftiger Verfügbarkeit weiterer standardisierter und wirksamer Medikamente zur Kalium-Senkung die Wettbewerbssituation zu Preiskorrekturen bei den aktuell noch sehr teuren kaliumsenkenden Präparaten führen wird.

## 8) Literatur

- 1) Sarwar CM, Papadimitriou L, Pitt B, Piña I, Zannad F, Anker SD, Gheorghiadu M, Butler J, *Hyperkalemia in Heart Failure*. J Am Coll Cardiol., 2016 Oct 4; 68(14): p1575-89. PMID: 27687200 DOI: [10.1016/j.jacc.2016.06.060](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.060)
- 2) Greenlee M, Wingo CS, McDonough AA, Youn JH, Kone BC, *Narrative review: evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia*. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):619-25. DOI: [10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00008](https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00008)
- 3) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J. 2016 Jul 14; 37(27):2129-2200. PMID: 27206819 DOI: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128)
- 4) Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, de Lima J, *Effect on aging on plasma renin and aldosterone in normal man*. Kidney Int. 1975 Nov;8(5):325-33. (Zugriff URL: 23.07.2018) <https://core.ac.uk/download/pdf/82163355.pdf>
- 5) Luo J, et al., *Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function*. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. 11(1): p. 90-100. PMID: 26500246 DOI: [10.2215/CJN.01730215](https://doi.org/10.2215/CJN.01730215)
- 6) Jain N, et al., *Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease*. Am J Cardiol, 2012. 109(10): p. 1510-3. PMID: 22342847 DOI: [10.1016/j.amjcard.2012.01.367](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.367)
- 7) Thomsen RW, et al., *Elevated Potassium Levels in Patients With Congestive Heart Failure: Occurrence, Risk Factors, and Clinical Outcomes: A Danish Population-Based Cohort Study*. J Am Heart Assoc, 2018 Jun 5; 7(11): e008912. Published online 2018 May 22. PMID: 29789332 DOI: [10.1161/JAHA.118.008912](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008912)
- 8) Hoppe LK, et al., *Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies*. Cardiovasc Drugs Ther, 2018 Apr; 32(2):197-212. PMID: 29679302 DOI: [10.1007/s10557-018-6783-0](https://doi.org/10.1007/s10557-018-6783-0)
- 9) Colombo MG, et al., *Association of serum potassium concentration with mortality and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Prev Cardiol. 2018 Apr; 25 (6):576-595. PMID: 29473462 DOI: [10.1177/2047487318759694](https://doi.org/10.1177/2047487318759694)
- 10) Aldahl M, et al., *Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients*. European Heart Journal, 2017 Oct 7;38(38):2890-2896. PMID: 29019614 DOI: [10.1093/eurheartj/ehx460](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx460)
- 11) NICE - Chronic kidney disease in adults: assessment and management, (Zugriff URL: 23.07.2018) <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>

- 12) Rosano GMC, et al., *Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with RAAS-inhibitors - Coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology*. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy, Volume 4, Issue 3, 1 July 2018, Pages 180–188, (Zugriff URL: 23.07.2018) <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy015>
- 13) Kovcsdy CP, et al., *Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis*. Eur Heart J. 2018 May 1; 39(17):1535-1542. **PMID: 29554312 DOI: 10.1093/eurheartj/ehy100.**
- 14) Montford JR, Linas S, *How Dangerous Is Hyperkalemia?* J Am Soc Nephrol, 2017 Nov; 28(11):3155-3165. **PMID: 28778861 DOI: 10.1681/ASN.2016121344**
- 15) Paice B, et al., *Hyperkalaemia in patients in hospital*. BMJ. 1983 Apr 9; 286(6372):1189-92. **PMID: 6404388**
- 16) Moore ML, Bailey RR, *Hyperkalaemia in patients in hospital*. N Z Med J. 1989 Oct 25;102(878):557-8. **PMID: 2812582**
- 17) Shemer J, Modan M, Ezra D, Cabili S, *Incidence of hyperkalemia in hospitalized patients*. Isr J Med Sci. 1983 Jul; 19(7):659-61. **PMID: 6885354**
- 18) Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, et al. *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 Apr 27; 158(8):917-24. **PMID: 9570179**
- 19) Collins AJ, et al., *Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes*. Am J Nephrol, 2017. 46(3): p. 213-221. **PMID: 28866674 PMCID: PMC5637309 DOI: 10.1159/000479802**
- 20) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al., *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med. 1999 Sep 2;341(10):709-17. **PMID: 10471456 DOI: 10.1056/NEJM199909023411001**
- 21) [No authors listed] *Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES])*. Am J Cardiol. 1996 Oct 15;78(8):902-7. **PMID: 8888663**
- 22) Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA, *Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study*. N Engl J Med. 2004 Aug 5;351(6):543-51. **PMID: 15295047 DOI: 10.1056/NEJMoa040135**
- 23) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. *Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms*. N Engl J Med. 2011 Jan 6;364(1):11-21 **DOI: 10.1056/NEJMoa1009492. Epub 2010 Nov 14. PMID: 21073363**
- 24) Fitch K., et al., *The Clinical and Economic Burden of Hyperkalemia on Medicare and Commercial Payers*. Am Health Drug Benefits. 2017 Jun;10(4):202-210. **PMID: 28794824 PMCID: PMC5536196**
- 25) Dunn JD, et al., *The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease*. Am J Manag Care, 2015. 21(15 Suppl): p. s307-15. **PMID: 26788745**
- 26) HCUP Data Bases Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). 2011. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Accessed at <http://www.hcup-us.ahrq.gov/databases.jsp> on July 14, 2018 **PMID: 26788745**
- 27) Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; 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 Feb;149(2):209-16 **PMID: 15846257 DOI: 10.1016/j.ahj.2004.08.005**
- 28) Lainscak M, Cleland JG, Lenzen MJ, Follath F, Komajda M, Swedberg K *International variations in the treatment and co-morbidity of left ventricular systolic dysfunction: data from the EuroHeart Failure Survey*. Eur J Heart Fail. 2007 Mar;9 (3):292-9. **PMID: 17023204 DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.07.007**

- 29) Butler J, Givertz MM, *Response to Sexton: Inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with heart failure and renal dysfunction: common sense or nonsense?* *Circ Heart Fail.* 2014 May;7(3):537-40. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000981](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000981)
- 30) Edner M, et al., *Association between renin-angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study.* *Eur Heart J,* 2015. 36(34): p. 2318-26. PMID: [26069212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26069212/) DOI: [10.1093/eurheartj/ehv268](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv268)
- 31) Hoyer A, Clark A, *Latrogenic hyperkalemia.* *Lancet.* 2003 Jun 21;361(9375):2124. PMID: [12826437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12826437/)
- 32) Cupisti A, et al., *Dietary Approach to Recurrent or Chronic Hyperkalemia in Patients with Decreased Kidney Function.* *Nutrients.* 2018 Mar; 10(3): 261. PMID: [29495340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29495340/) DOI: [10.3390/nu10030261](https://doi.org/10.3390/nu10030261)
- 33) Epstein M, et al., *Evaluation of the Treatment Gap Between Clinical Guidelines and the Utilization of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors.* *Am J Manag Care.* 2015 Sep;21(11 Suppl):S212-20. PMID: [26619183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26619183/)
- 34) Kessler C, Ng J, Valdez K, Xie H, Geiger B, *The use of sodium polystyrene sulfonate in the inpatient management of hyperkalemia.* *J Hosp Med.* 2011 Mar;6(3):136-40. PMID: [21387549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21387549/) DOI: [10.1002/jhm.834](https://doi.org/10.1002/jhm.834).
- 35) 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 May;21(5):733-5. PMID: [20167700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20167700/) DOI: [10.1681/ASN.2010010079](https://doi.org/10.1681/ASN.2010010079)
- 36) Piron L, Ramos J, Taourel P, *Colonic perforation associated with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use.* *Diagn Interv Imaging.* 2018 Apr 4. pii: S2211-5684(18)30061-5. PMID: [29627281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627281/) DOI: [10.1016/j.diii.2018.02.003](https://doi.org/10.1016/j.diii.2018.02.003).
- 37) Watson MA, et al., *Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study.* *Am J Kidney Dis,* 2012. 60(3): p. 409-16. PMID: [22683337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22683337/) DOI: [10.1053/j.ajkd.2012.04.023](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.04.023)
- 38) Watson M, Abbott KC, Yuan CM, *Damned if you do, damned if you don't: potassium binding resins in hyperkalemia.* *Clin J Am Soc Nephrol,* 2010. 5(10): p. 1723-6. PMID: [20798253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20798253/) DOI: [10.2215/CJN.03700410](https://doi.org/10.2215/CJN.03700410)
- 39) US Food and Drug Administration. FDA approves new drug to treat hyperkalemia. Accessed at [https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/UCM468546\\_F](https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/UCM468546_F) on July 14, 2018
- 40) FDA Drug Approval Package: Lokelma (sodium zirconium cyclosilicate). Accessed on [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/207078Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207078Orig1s000TOC.cfm) on July 17, 2018
- 41) Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA; 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 Jul 14;314(2):151-61. PMID: [26172895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26172895/) DOI: [10.1001/jama.2015.7446](https://doi.org/10.1001/jama.2015.7446)
- 42) Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B; OPAL-HK Investigators, *Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors.* *N Engl J Med.* 2015 Jan 15;372(3):211-21. PMID: [25415805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25415805/) DOI: [10.1056/NEJMoa1410853](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410853)

## 9) Autoren

*Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von*

### Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Prof. Christiane E. Angermann, Würzburg (federführend)  
Priv.-Doz. Dr. Christoph Birner, Amberg  
Prof. Marcus Dörr, Greifswald  
Prof. Tim Friede, Göttingen  
Prof. Veselin Mitrovic, Bad Nauheim  
Prof. Bernd Nowak, Frankfurt  
Priv.-Doz. Dr. Philip Raake, Heidelberg  
Prof. Wolfram Zimmermann, Göttingen

### Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Prof. Danilo Fliser, Homburg  
Prof. Joachim Hoyer, Marburg

### Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Stephan von Haehling, Göttingen  
Prof. Tilmann Sauerbruch, Bonn

### Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften e.V. (AWMF)