



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Hyperkaliëmie bij laag-molecuulgewicht heparine

Heiden, W. van der; Koopman, J.; Appelman-Dijkstra, N. M.; Exter, P. L. den

Citation

Heiden, W. van der, Koopman, J., Appelman-Dijkstra, N. M., & Exter, P. L. den. (2022). Hyperkaliëmie bij laag-molecuulgewicht heparine. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 166. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3784797>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3784797>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Hyperkaliëmie bij laag-molecuulgewicht heparine

Wendy van der Heiden, J.J.E. (Bart) Koopman, Natasha M. Appelman-Dijkstra en Paul L. den Exter

Samenvatting

Achtergrond

Hyperkaliëmie heeft vaak een iatrogene oorzaak. Om deze oorzaak te achterhalen moet het medicatiegebruik worden nagelopen. Laag-molecuulgewicht heparine (LMWH) is dan niet het eerste middel waaraan gedacht wordt.

Casus

Een 64-jarige man was langdurig opgenomen vanwege een gecompliceerde pancreatitis. Secundair aan de pancreatitis trad een trombose op in de V. lienalis en V. mesenterica superior, waarvoor de patiënt werd behandeld met nadroparine. Tijdens de opname ontstond een acute ernstige hyperkaliëmie. Bij aanvullende analyse wezen de uitslagen op hypoaldosteronisme, wat biochemisch werd bevestigd. Wij stopten de nadroparine, aangezien dit het enige geneesmiddel was dat hypoaldosteronisme veroorzaakt kon hebben. Bij hernieuwde toediening van nadroparine werd opnieuw een snelle stijging van de serumkaliumconcentratie gezien, wat onze werkdiagnose aannemelijk maakte.

Conclusie

Bij een hyperkaliëmie moet het gebruik van LMWH als oorzaak overwogen worden. Vooral bij patiënten met risicofactoren is het raadzaam om de serumkaliumconcentratie te controleren wanneer zij met een vorm van heparine behandeld worden.

Hyperkaliëmie is een veelvoorkomende elektrolytstoornis met potentieel ernstige gevolgen, zoals een hartritmestoornis. Om de oorzaak van een hyperkaliëmie te achterhalen, moet worden nagegaan of de patiënt medicatie gebruikt die de kaliumhuishouding kan verstoren (tabel 1).¹ Van heparine – een geneesmiddel dat vooral vaak wordt voorgeschreven als tromboseprofylaxe in de vorm van laag-molecuulgewicht heparine (LMWH) – is niet algemeen bekend dat het deze bijwerking kan hebben. Hieronder beschrijven wij een casus die laat zien hoe LMWH, door beïnvloeding van de aldosteronspiegel, een belangrijk effect kan hebben op de kaliumconcentratie.

geneesmiddel	mechanisme
ACE-remmer of angiotensinereceptorblokker	hypoaldosteronisme
bètablokker	hypoaldosteronisme
ciclosporine, tacrolimus	hypoaldosteronisme
digoxine	blokkade natrium-kaliumpomp
geneeskrachtige kruiden: alfalfa, paardenbloem, paardenstaart, kroontjeskruid, brandnetel	kaliumhoudend
heparine	hypoaldosteronisme
hyperosmolare oplossing met mannitol of glucose	redistributie van kalium naar extracellulair
ketoconazol, fluconazol, itraconazol	hypoaldosteronisme
NSAID's	hypoaldosteronisme
octreotide, somatostatine	hypoaldosteronisme
pentamidine	blokkade natriumkanalen
spironolacton, eplerenon, drospirenon	aldosteronantagonist
suxamethonium (succinylcholine)	depolariserend
triamtereën, amiloride	blokkade natriumkanalen
trimethoprim	blokkade natriumkanalen

Tabel 1
Geneesmiddelen die een hyperkaliëmie kunnen veroorzaken en het onderliggende mechanisme

Patiënt, een 64-jarige man zonder relevante voorgeschiedenis, werd naar ons overgeplaatst vanuit een ander ziekenhuis vanwege een ernstige necrotiserende biliaire pancreatitis met uitgebreide intra-abdominale abscessen. Tijdens een langdurige opname in het verwijzende ziekenhuis was de patiënt behandeld met abscesdrainage en antibiotica. De opname was gecompliceerd door atriumfibrilleren en trombose van de V. lienalis en de V. mesenterica superior. Kort voor de overplaatsing kreeg de patiënt nadroparine voorgeschreven in therapeutische dosering.

Bij de overname verrichtten wij uitgebreid bloedonderzoek (tabel 2), met als opvallendste bevinding een ernstige hyperkaliëmie. De serumkaliumconcentratie was bij herhaling 7,0 mmol/l (referentiewaarde: 3,5-5,1). De patiënt had geen last van misselijkheid, braakte niet en had geen spierzwakte. Het ecg liet spitse T-toppen zien, maar geen verbreed QRS-complex; P-toppen waren nog aanwezig. Bij navraag was er in het verwijzende ziekenhuis geen sprake geweest van hyperkaliëmie.

bepaling	uitslag	referentiewaarde
Hb	6,5	8,5-11,0 mmol/l
trombocyten	714	150-400 x 10 ⁹ /l
leukocyten	14,67	4-10 x 10 ⁹ /l
natrium	131	136-145 mmol/l
kalium	7,0	3,5-5,1 mmol/l
kreatinine	52	64-104 µmol/L
eGFR	> 90	> 60 ml/min/1,73 m ²
ureum	9,3	2,5-7,5 mmol/l
pH (arterieel)	7,48	7,35-7,45
Pco ₂	5,5	4,7-6,4 kPa
Po ₂	8,2	11,0-14,4 kPa
bicarbonaat	30	22-29 mmol/l
'base excess'	6	-3 tot 3 mmol/l

eGFR = geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; Pco₂ = partiële koolzuurspanning; Po₂ = partiële zuurstofspanning.

Tabel 2
Uitslagen bloedonderzoek bij overplaatsing patiënt

Bij onderzoek naar de oorzaak van de hyperkaliëmie bleek ook bij de bloedgasanalyse dat de kaliumconcentratie te hoog was. Daardoor was er waarschijnlijk geen sprake van een pseudohyperkaliëmie als gevolg van een gestuwde bloedafname, leukocytose of trombocytose. Ook was er geen sprake van nierfunctiestoornissen of hyperglykemie. De patiënt gebruikte geen remmer van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) of een kaliumsparend diureticum. De lichte metabole alkalose werd geduid als secundair aan de hyperkaliëmie. Uit onderzoek van de 24-uursurine bleek de renale excretie van kalium relatief laag te zijn, gezien de hyperkaliëmie (tabel 3). De transtubulaire kaliumgradiënt bedroeg 3,1%, suggestief voor hypoaldosteronisme (zie uitlegkader). Op dat moment bepaalden wij ook de aldosteron-, renine- en cortisolspiegel (tabel 4).

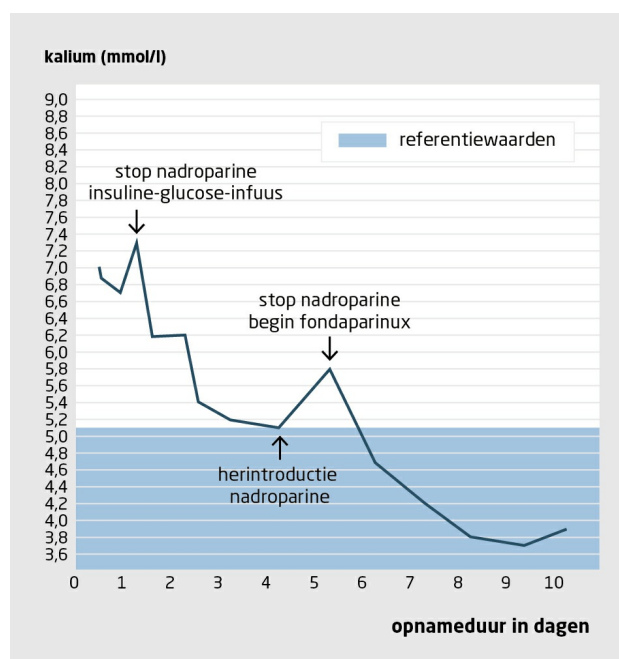
bepaling	uitslag	referentiewaarde
kalium	72	25-125 mmol/24 h
kreatinine	4,33	7,70-21,30 mmol/24 h
natrium	351	40-220 mmol/24 h

Tabel 3
Uitslagen van onderzoek van de 24-uursurine

bepaling	uitslag	referentiewaarde
cortisol	494	70-500 nmol/l
aldosteron	< 0,10	0,10-1,20 nmol/l
renine	5,30	5,30-99,00 mU/l

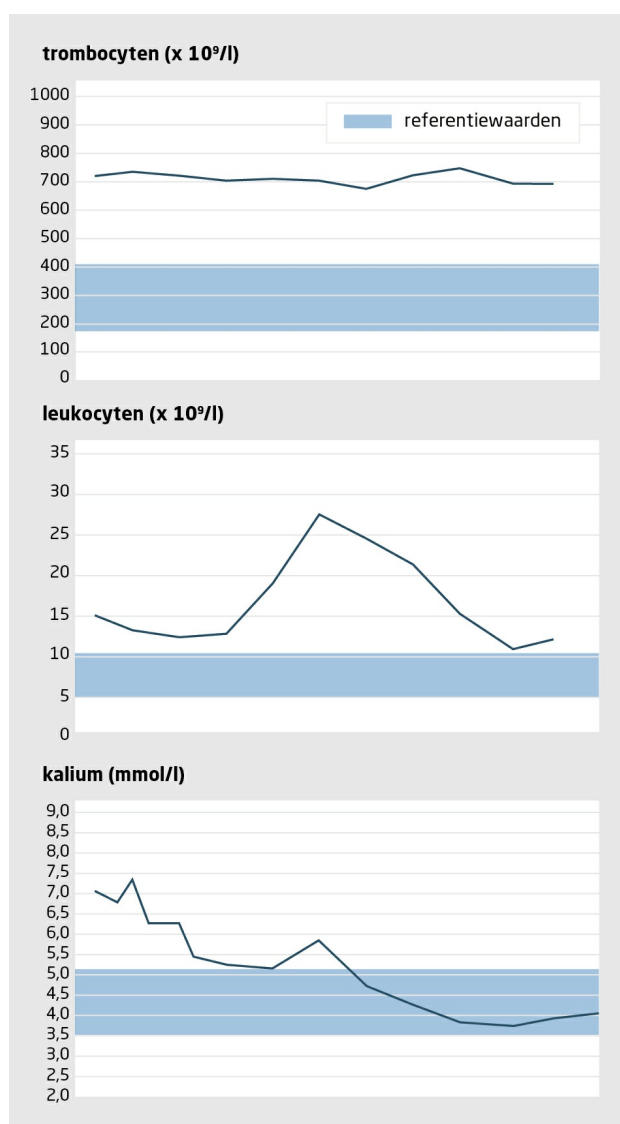
Tabel 4
Aanvullend endocrinologisch bloedonderzoek

Wij stopten de nadroparine, aangezien dit het enige voorgeschreven geneesmiddel was dat hypoaldosteronisme kan veroorzaken. De hyperkaliëmie was in eerste instantie gecorrigeerd met een insuline-glucose-infuus. Daarna bleef de serumkaliumconcentratie enkele dagen binnen de referentiewaarden. Bij hernieuwde toediening van nadroparine ('rechallenge') werd opnieuw een snelle stijging van de kaliumconcentratie gezien (figuur 1). Op dat moment was er echter ook sprake van een toenemende leukocytose, waardoor enige mate van pseudohyperkaliëmie niet volledig uitgesloten was (figuur 2). Wij achtten een LMWH-geïnduceerd hypoaldosteronisme zeer aannemelijk, vanwege de positieve rechallenge en de verlaagde aldosteronspiegel waarvoor wij geen goede andere verklaring hadden. Wij vervingen de nadroparine door fondaparinux. Hierna bleef de kaliumconcentratie binnen de referentiewaarden.



Figuur 1
Verband tussen kaliumconcentratie en medicamenteuze interventies

Grafiek van de serumkaliumconcentratie van een 64-jarige man met een ernstige necrotiserende biliaire pancreatitis met uitgebreide intra-abdominale abcessen. De hyperkaliëmie werd veroorzaakt door de nadroparine in therapeutische dosering die aan de patiënt was voorgeschreven vanwege een trombose van de V. lienalis en de V. mesenterica superior. De hyperkaliëmie werd in eerste instantie gecorrigeerd met een insuline-glucose-infuus. Daarna bleef de serumkaliumconcentratie enkele dagen binnen de referentiewaarden. Bij hernieuwde toediening van nadroparine ('rechallenge') werd opnieuw een snelle stijging van de kaliumconcentratie gezien.



Figuur 2
Beloop van het trombocyten- en leukocytenaantal en de kaliumconcentratie

Beloop van het trombocyten- en leukocytenaantal en het gelijktijdige beloop van de serumkaliumconcentratie van de patiënt. Na hernieuwde toediening van nadroparine werd er een snelle stijging van de kaliumconcentratie gezien. Op dat moment was er echter ook een toename van de leukocytose, waardoor enige mate van pseudohyperkaliëmie niet volledig uitgesloten was.

Beschouwing

In de jaren 60 werd al gemeld dat heparine een belangrijke invloed kan hebben op het aldosteronmetabolisme.² Toch is er daarna weinig literatuur over verschenen, waardoor dit fenomeen niet algemeen bekend is. Bij proefdieren, gezonde personen, patiënten met hypoaldosteronisme en patiënten met een indicatie voor heparine is aangetoond dat heparine de productie van aldosteron kan remmen.³ Dit uit zich klinisch met name in een stijging van de serumkaliumconcentratie, vaak al in de eerste dagen na toediening.³ Kleinschalige onderzoeken suggereren dat dit effect ook optreedt bij LMWH, zelfs wanneer het middel in een profylactische dosering wordt voorgeschreven.⁴⁻⁸

In tegenstelling tot deze onderzoeken liet een post-hocanalyse van een gerandomiseerde studie zien dat de incidentie van hyperkaliëmie bij patiënten die LMWH kregen voorgeschreven, niet hoger was dan in de placebogroep.⁹ Hoewel de steekproefgrootte mogelijk niet groot genoeg was om een verband aan te kunnen tonen, kan dit ook betekenen dat een hyperkaliëmie alleen ontstaat wanneer er aanvullende risicofactoren aanwezig zijn.

In de literatuur wordt een relevante hyperkaliëmie in de regel alleen beschreven bij patiënten met een nierinsufficiëntie of patiënten die een RAAS-remmer of een kaliumsparend diureticum gebruiken.^{3,8} Opvallend genoeg was daar bij onze patiënt geen sprake van.

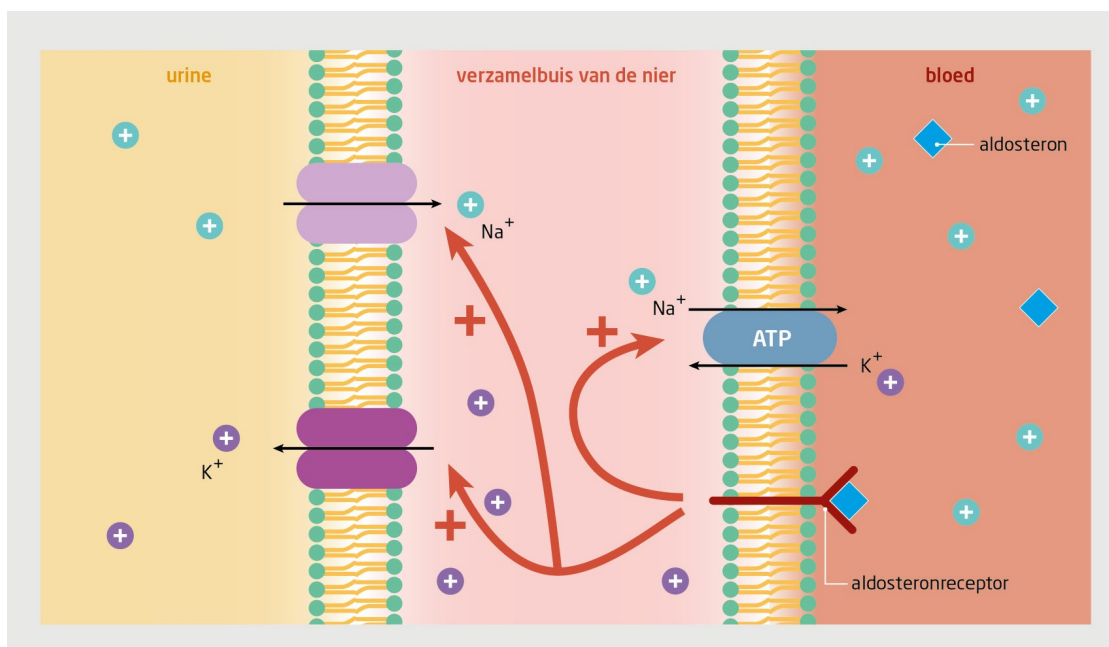
Een goede andere verklaring voor het hypoaldosteronisme hebben wij niet kunnen vinden. Eerder is beschreven dat in de pancreas ook RAAS-regulerende cellen aanwezig zijn. Het is onbekend of uitval van deze cellen, zoals bij onze patiënt mogelijk het geval was, ook systemische effecten kan hebben.¹⁰

Er bestaan verschillende hypothesen over de manier waarop heparinegebruik leidt tot hypoaldosteronisme. Enerzijds wordt gepostuleerd dat heparine een direct toxisch effect kan hebben op de zona glomerulosa van de bijnier, waardoor de productie van aldosteron wordt geremd.² Een andere hypothese is dat heparine zorgt voor een verminderde aanmaak en gevoeligheid van de angiotensine II-receptor in de zona glomerulosa.³ Voor geen van deze hypothesen is op dit moment sluitend bewijs geleverd.

Oorzaken hyperkaliëmie

Wanneer een hyperkaliëmie wordt vastgesteld moet allereerst worden nagegaan of het een pseudohyperkaliëmie betreft. Daarbij is de kaliumconcentratie in vitro verhoogd, maar niet in vivo. Dit kan het gevolg zijn van een gestuwde bloedafname of een leukocytose of trombocytose. Bij een reële hyperkaliëmie kunnen 3 oorzaken een rol spelen.

Ten eerste kan er sprake zijn van redistributie van kalium van intracellulair naar extracellulair als gevolg van een metabole acidose, hyperglykemie, een insulinetekort of insulineresistentie. Ten tweede kan de renale kaliumexcretie verminderd zijn, wat veroorzaakt kan worden door een nierinsufficiëntie, hypoaldosteronisme of een verminderde gevoeligheid van de aldosteronreceptoren. De invloed van aldosteron op de renale kaliumexcretie wordt weergegeven in figuur 3. Tot slot kan er sprake zijn van overmatige kaliuminname. Dit leidt echter zelden tot een hyperkaliëmie zolang de kaliumexcretie niet gestoord is. Frequent is er sprake van een medicamenteuze oorzaak waarbij via een van deze 3 mechanismen de kaliumhuishouding wordt verstoord (zie tabel 1).



Figuur 3
Effect van aldosteron

Schematische weergave van de werking van aldosteron in een verzamelbuis van de nier. Wanneer aldosteron bindt aan de aldosteronreceptor in de nier, stimuleert dat de expressie van de Na^+/K^+ -ATPase-pomp op de basolaterale membraan en de natrium- en kaliumkanalen op de apicale membraan. Hierdoor wordt er meer kalium uitgescheiden en meer natrium geresorbeerd.

Prognose en behandeling

Het effect van heparine op de bijnier is reversibel. Wanneer de toediening van heparine wordt gestopt, normaliseert de kaliumconcentratie binnen enkele dagen. Bij een blijvende indicatie voor therapeutische antistollingsbehandeling moet een alternatief voor heparineproducten worden gekozen. Bij onze patiënt was een vitamine K-antagonist geen aantrekkelijk alternatief, omdat de antistollingsbehandeling regelmatig gestopt moest worden vanwege de nodige abcesdrainages. Daarom kozen wij voor fondaparinux, een selectieve indirecte factor Xa-remmer. Daarnaast kan worden overwogen om fludrocortison te geven totdat het heparine-effect op de bijnier is uitgedoofd.³

Conclusie

De hierboven beschreven casus laat zien dat artsen die heparine voorschrijven bedacht moeten zijn op het risico op een

hyperkaliëmie als gevolg van hypoaldosteronisme. Vooral bij patiënten met risicofactoren is het raadzaam om de serumkaliumconcentratie te controleren wanneer zij gedurende enkele dagen of langer met een vorm van heparine behandeld worden.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D6367
- LUMC, Leiden. Afd. Interne Geneeskunde: drs. W. van der Heiden, anios (thans: aios interne geneeskunde, Haga ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Den Haag); dr. J.J.E. Koopman, aios; dr. P.L. den Exter, internist-vasculair geneeskundige (tevens: afd. Trombose en Hemostase). Afd. Endocrinologie: dr. N.M. Appelman-Dijkstra, internist-endocrinoloog.
- Contact: P.L. den Exter (p.l.den_exter@lumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 9 maart 2022
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2022;166:D6367

Literatuur

1. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:iii2-11. [doi:10.1093/ndt/gfz206](https://doi.org/10.1093/ndt/gfz206). [Medline](#)
2. Wilson ID, Goetz FC. Selective hypoaldosteronism after prolonged heparin administration. A case report, with postmortem findings. Am J Med. 1964;36:635-40. [doi:10.1016/0002-9343\(64\)90110-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(64)90110-X). [Medline](#)
3. Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. Am J Med. 1995;98:575-86. [doi:10.1016/S0002-9343\(99\)80017-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80017-5). [Medline](#)
4. Bengalorkar GM, Sarala N, Venkatrathnamma PN, Kumar TN. Effect of heparin and low-molecular weight heparin on serum potassium and sodium levels. J Pharmacol Pharmacother. 2011;2:266-9. [doi:10.4103/0976-500X.85956](https://doi.org/10.4103/0976-500X.85956). [Medline](#)
5. Koren-Michowitz M, Avni B, Michowitz Y, Moravski G, Efrati S, Golik A. Early onset of hyperkalemia in patients treated with low molecular weight heparin: a prospective study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004;13:299-302. [doi:10.1002/pds.881](https://doi.org/10.1002/pds.881). [Medline](#)
6. Gheno G, Cinetto L, Savarino C, Vellar S, Carraro M, Randon M. Variations of serum potassium level and risk of hyperkalemia in inpatients receiving low-molecular-weight heparin. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59:373-7. [doi:10.1007/s00228-003-0626-y](https://doi.org/10.1007/s00228-003-0626-y). [Medline](#)
7. Danguy C, Biston P, Carlier E, Defrance P, Piagnerelli M. Severe hyperkalemia in critically ill patients treated with prophylactic doses of enoxaparin. Intensive Care Med. 2012;38:1904-5. [doi:10.1007/s00134-012-2653-6](https://doi.org/10.1007/s00134-012-2653-6). [Medline](#)
8. Torres OH, Hernandez N, Francia E, Barcelo M, Mateo J, Ruiz D. Effect of prophylactic treatment with low-molecular-weight heparin bemparin sodium on serum potassium levels: a prospective observational study. Drugs Aging. 2010;27:399-406. [doi:10.2165/11535440-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11535440-000000000-00000). [Medline](#)
9. Melzer N, Bramlage P, Michaelis HC. Effects of 8,000 IU aXa long-term prophylaxis with certoparin on the incidence of hyperkalemia in patients with coronary heart disease—a post-hoc analysis of the PARAT trial. BMC Res Notes. 2014;7:880. [doi:10.1186/1756-0500-7-880](https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-880). [Medline](#)
10. Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. J Physiol. 2007;580:31-7. [doi:10.1113/jphysiol.2006.126193](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.126193). [Medline](#)

Kernpunten

- Hyperkaliëmie heeft vaak een iatrogene oorzaak.
- Ernstige hyperkaliëmie gaat gepaard met een risico op een hartritmestoornis.
- Met eenvoudig urine- en bloedonderzoek is in te schatten of de hyperkaliëmie wordt veroorzaakt door hypoaldosteronisme.
- Het gebruik van ongefractioneerde heparine of laag-moleculuurgewicht heparine kan binnen enkele dagen hyperkaliëmie induceren door remming van de aldosteronproductie.
- Patiënten met een nierinsufficiëntie en patiënten die een RAAS-remmer of een kaliumsparend diureticum gebruiken hebben een verhoogd risico op een hyperkaliëmie als gevolg van heparinegebruik.

Uitleg

Transtubulaire kaliumgradiënt

De transtubulaire kaliumgradiënt (TTKG) is een eenvoudig te berekenen maat voor de activiteit van mineralocorticoïden. Deze maat kan worden gebruikt om de oorzaak van hypo- of hyperkaliëmie te achterhalen. De TTKG wordt als volgt berekend:

$$TTKG = ([K^+]_{urine}) \div (urineOsmol/Osmol) \div [K^+]_{serum}$$

Bij een hyperkaliëmie met een adequate renale respons is de TTKG verhoogd. Een gradiënt < 5-7% is suggestief voor

hypoaldosteronisme.

Bij een hypokaliëmie wijst een sterk verhoogde TTKG op hyperaldosteronisme.