

# Der Internist

Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten  
Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

## Elektronischer Sonderdruck für J. Hensen

Ein Service von Springer Medizin

Internist 2015 · 56:760–772 · DOI 10.1007/s00108-015-3675-2

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

**J. Hensen**

## Hyponatriämie und Tolvaptan

Wo stehen wir 5 Jahre nach der Zulassung?

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Internist 2015 · 56:760–772  
DOI 10.1007/s00108-015-3675-2  
Online publiziert: 13. Mai 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

**Redaktion:**

H. Haller, Hannover  
E. Märker-Hermann, Wiesbaden

**J. Hensen**

KRH Klinikum Nordstadt, KRH Klinikum Region Hannover, Hannover

# Hyponatriämie und Tolvaptan

## Wo stehen wir 5 Jahre nach der Zulassung?

**Tolvaptan (Samsca®) ist in Europa seit mehr als 5 Jahren für die Indikation der euroläm Hyponatriämie infolge eines Syndroms der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH) zugelassen. Viele Patienten wurden in den letzten Jahren damit behandelt und zahlreiche Ärzte konnten Erfahrungen mit diesem Fertigarzneimittel sammeln. Länder wie die USA, verfügen über längere Erfahrungen, teilweise auch mit der Indikation der hypervoläm Hyponatriämie. Des Weiteren sind in einigen Ländern noch weitere Vaptane zugelassen, z. B. Conivaptan in den USA und Mozavaptan in Japan. Welche Erkenntnisse haben sich in den letzten Jahren ergeben, wie wurde darauf reagiert, wo stehen wir heute?**

### Das Aquaretikum Tolvaptan – eine Rückblende zum Stand der Zulassung

Als einziger Vasopressin- $V_2$ -Rezeptor-Antagonist (Vaptan) ist in Europa seit September 2009 Tolvaptan in oraler Form zugelassen [11]. Tolvaptan antagonisiert nur die antidiuretische, nicht aber die blutdrucksteigernde Aktivität von Vasopressin und kann dosisabhängig, konsistent und reversibel eine Aquarese auslösen [21]. Die Vaptane werden auch als Aquaretika bezeichnet, im Gegensatz zu den Saluretika, die primär die Natriumausscheidung erhöhen. Die Erhöhung der Urinausscheidung durch Tolvaptan ist in der zugelassenen Dosierung qualitativ etwa der von Furosemid äquivalent, ohne

dass es zu einer Ausscheidung von Elektrolyten wie Natrium und Kalium kommt.

In der SALT-Zulassungsstudie an Patienten mit SIADH, Leberzirrhose und Herzinsuffizienz ließ sich mit Tolvaptan die mittlere Natriumkonzentration schnell (signifikant nach 8 h), konsistent und für die Dauer der Therapie anheben und über 30 Tage normal halten [21]. In die Untersuchung waren insgesamt 424 Patienten eingeschlossen, in eine Subanalyse 179 Patienten mit SIADH. Unter der Kautele einer Aufhebung der Flüssigkeitsrestriktion trat in der Tolvaptan-Gruppe in den ersten 24 h der Studie bei 4 von 223 Patienten (1,8%) eine Überkorrektur des Serumnatriumspiegels auf (Sollrate laut Protokoll  $\leq 0,5$  mmol/l/h; höchste beobachtete Korrekturrate 0,61 mmol/l/h). Zu einer osmotischen Demyelinisation kam es dabei nicht [21].

Es liegen keine Studien vor, die eine Verbesserung der Mortalität bei SIADH zeigen. Angesichts der Heterogenität des SIADH sind solche Studien auch kaum machbar. Bei schwerer Herzinsuffizienz zeigte Tolvaptan jedenfalls keine Auswirkungen auf die Mortalität [17].

In einer offenen Verlängerungsstudie von SALT, der Saltwater-Studie [2], wurden darüber hinaus die Sicherheit und Natriumverläufe bei einer langfristigen Therapie mit Tolvaptan unter „realen“ Bedingungen untersucht. Im Median wurden die Patienten 639 Tage behandelt. Von 111 Patienten mit SIADH sowie dekompensierter Leberzirrhose und Herzinsuffizienz beendeten 64 die Medikation, davon 30 aufgrund von Tod oder Nebenwirkungen. Neben einer Patientin

mit dekompensierter Leberzirrhose, die an einem hepatorenalen Syndrom verstarb, traten 9 weitere mögliche schwere unerwünschte Ereignisse auf. Ergebnisse zur Sicherheit einer Langzeittherapie mit Tolvaptan liegen auch aus der Everest-Studie vor, in der über 2000 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz im Median 9,9 Monate mit Tolvaptan behandelt wurden [17].

Diese Studien zeigen zusammenfassend ein akzeptables Sicherheitsniveau sowohl für eine akute als auch für eine dauerhafte Behandlung mit Tolvaptan. Dies gilt insbesondere für die Gruppe von Patienten mit SIADH, bei denen beispielsweise ein hepatorenales Syndrom nicht zu befürchten ist.

Insgesamt zeigten die Studiendaten zum Zeitpunkt der Zulassung, dass die Mehrheit der Patienten mit SIADH insbesondere von der Aufhebung der Trinkmengenreduktion und der Besserung oder Normalisierung der Hyponatriämie mit Wegfall der klinischen Symptomatik profitieren, u. a. bezüglich der kognitiven Funktion [21].

### Zulassungsstatus von Tolvaptan weltweit

In Europa wurde Tolvaptan, anders als in den USA, nur für die Behandlung der euroläm Hyponatriämie bei SIADH zugelassen, nicht aber für die Behandlung der hypervoläm Hyponatriämie bei Herzinsuffizienz, wie in zahlreichen anderen Ländern. Die Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) gilt für alle 31 angeschlossenen europäischen Län-

Tab. 1 Zulassungsstatus von Tolvaptan in verschiedenen Ländern			
Land	SIADH	Hypervolämie HN	Einschränkungen <sup>a</sup>
USA	+	+	Maximal 30 Tage, keine Leberzirrhose, Serumnatrium <125 mmol/l oder symptomatische HN
Japan		(+)	Wasserretention im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz, wenn Schleifen- und andere Diuretika unzureichend wirksam sind
Kanada	(+)	(+)	Klinisch relevante nichthypovolämie HN (z. B. Serumnatrium <130 mmol/l oder symptomatische HN)
China	+	+	HN (<125 mmol/l) oder symptomatische HN, die sich nicht durch eine Flüssigkeitsrestriktion korrigieren lässt
Indonesien	+	+	Hypervolämie HN, die sich nicht durch eine Flüssigkeitsrestriktion beeinflussen lässt (<125 mmol/l), oder weniger ausgeprägte, aber symptomatische HN bei Patienten mit Herzinsuffizienz
Korea	+	+	Klinisch relevante hyper- oder euvolämie HN (<125 mmol/l oder symptomatische HN, die sich nicht durch eine Flüssigkeitsrestriktion beeinflussen lässt), einschließlich Patienten mit Herzinsuffizienz, Zirrhose, SIADH
Taiwan	+	-	Unbekannt
Europa (EMA)	+	-	Cave: Lebererkrankung und rascher Anstieg des Serumnatriumspiegels

In Europa wurde Tolvaptan, anders als in den USA, nur für die Behandlung der euvolämischen Hyponatriämie (SIADH) zugelassen, nicht aber für die Behandlung der hypervolämischen Hyponatriämie. <sup>a</sup> Übersetzt aus dem Englischen. *EMA* European Medicines Agency; *HN* Hyponatriämie; *SIADH* Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion.

der. Otsuka vermarktet Tolvaptan bislang allerdings nur in 8 europäischen Ländern: Deutschland, Spanien, Italien, Großbritannien, Norwegen, Schweden, Finnland und Dänemark.

Weltweit ist Tolvaptan in zahlreichen anderen Ländern zugelassen. Dabei unterscheiden sich die Indikationen teilweise erheblich. Eine Internetrecherche zu den internationalen Verhältnissen lohnt sich (■ Tab. 1).

### » Die Indikationen von Tolvaptan unterscheiden sich international teilweise erheblich

Während in Taiwan Tolvaptan ebenfalls nur für die Behandlung von Patienten mit sekundärer Hyponatriämie bei SIADH zugelassen ist, gilt in Japan folgende Indikation: „Indikation bei Wasserretention im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz, wenn Schleifen- und andere Diuretika unzureichend wirksam sind.“ In den USA lautet die Formulierung so: „Indiziert für die Behandlung einer klinisch relevanten hyper- oder euvolämischen Hyponatriämie (Serumnatrium <125 mmol/l oder weniger ausgeprägte, aber sympto-

matische Hyponatriämie, die sich nicht durch eine Flüssigkeitsrestriktion korrigieren lässt), einschließlich Patienten mit Herzinsuffizienz und Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)“. Für Kanada gilt wiederum folgende Indikation: „Tolvaptan ist indiziert für die Behandlung einer klinisch relevanten nichthypovolämischen Hyponatriämie (z. B. Serumnatrium <130 mmol/l oder symptomatische Hyponatriämie)“. In China heißt es: „Tolvaptan ist indiziert für die Behandlung der klinisch relevanten hypervolämischen oder euvolämischen Hyponatriämie (Serumnatrium <125 mmol/l oder weniger ausgeprägte symptomatische Hyponatriämie, die sich nicht durch eine Flüssigkeitsrestriktion korrigieren lässt), einschließlich Patienten mit Herzinsuffizienz, Zirrhose und SIADH“. In Indonesien gilt: „Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundärer Hyponatriämie bei SIADH. Behandlung der klinisch relevanten hypervolämischen Hyponatriämie, die sich nicht durch eine Flüssigkeitsrestriktion korrigieren lässt (Serumnatrium <125 mmol/l oder weniger ausgeprägte symptomatische Hyponatriämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz)“. In Korea schließlich lautet die Formulierung: „Be-

handlung der klinisch relevanten hyper- oder euvolämischen Hyponatriämie (Serumnatrium <125 mmol/l oder symptomatische Hyponatriämie, die sich nicht durch eine Flüssigkeitsrestriktion korrigieren lässt), einschließlich Patienten mit Herzinsuffizienz, Zirrhose, SIADH u. a.“

Zusammenfassend ist die Indikation für Tolvaptan in vielen Regionen der Welt anders gefasst, teilweise mit Einschränkungen bezüglich der Indikation „hypervolämische Hyponatriämie“, häufiger jedoch weiter gefasst als in Europa.

### Laufende Studien

Die Datenbank für klinische Studien Clinicaltrials.gov führt momentan 72 Studien zu Tolvaptan auf. Darunter sind auch Studien an Patienten mit Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Aszites, Ödemen sowie autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD).

### Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

Tolvaptan kann bei Patienten mit ADPKD das Wachstum der Zysten um mehr als die Hälfte vermindern, die Beschwerden lindern und das Fortschreiten der Niereninsuffizienz verlangsamen. Zur ADPKD läuft aktuell die TEMPO-4:4-Studie, die offene Verlängerung der zulassungsrelevanten TEMPO-3:4-Studie [26]. In der Behandlung der ADPKD werden mit 60–120 mg wesentlich höhere Dosen von Tolvaptan eingesetzt als bei der Indikation SIADH. In Japan hat Tolvaptan bereits eine Zulassung für die medikamentöse Verlangsamung des Fortschreitens der ADPKD erhalten. Otsuka rechnet damit, dass Tolvaptan in Europa im zweiten Quartal 2015 für die Indikation PKD zugelassen wird.

### Studien nach Zulassung von Tolvaptan: Hyponatriämie-Register und „post-authorization safety study“

Nach der Zulassung wurde weltweit das sog. Hyponatriämie-Register eröffnet. Insgesamt wurden mehr als 5000 Patienten eingeschlossen. Aus Deutschland nahmen 22 aktive Zentren mit insgesamt

J. Hensen

**Hyponatriämie und Tolvaptan. Wo stehen wir 5 Jahre nach der Zulassung?****Zusammenfassung**

Das Aquaretikum Tolvaptan ist in Europa seit mehr als 5 Jahren für die Indikation der euvo-läm Hyponatriämie infolge eines Syndroms der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH) zugelassen. Viele Patienten wurden in den letzten Jahren mit Tolvaptan behandelt und zahlreiche Ärzte konnten praktische Erfahrungen sammeln. Länder, wie die USA, verfügen schon über längere Erfahrungen, z. T. auch mit der Indikation der hypervolämischen Hyponatriämie. Nach der Zulassung wurden weltweit mehr als 5000 Patienten in das sog. Hyponatriämie-Register eingeschlossen. Auch aus Deutschland nahmen 22 aktive Zentren mit insgesamt 317 Patienten teil. Während zu diesem abgeschlossenen Register mittlerweile Veröffentlichungen vorliegen, steht die abschließende Publikation der multinationalen „post-authori-

zation safety study“ zu Tolvaptan in der Behandlung des SIADH noch aus. Zu Tolvaptan sind in den Jahren 2012 und 2013 zwei Rote-Hand-Briefe erschienen. Der erste Brief warnt vor dem Risiko zu schneller Serumnatriumanstiege unter Tolvaptan und informiert detailliert, wie das Risiko für eine osmotische Demyelinisation minimiert werden kann. Bislang ist ein gesicherter Fall eines osmotischen Demyelinisationssyndroms (ODS) bei allerdings unsachgemäßem Gebrauch von Tolvaptan in Monotherapie bekannt. Der zweite Rote-Hand-Brief informiert über das potenzielle Risiko einer (reversiblen) Leberschädigung durch Tolvaptan, das sich aus der TEMPO-3:4-Studie ergibt. Hier wurde Tolvaptan in hoher Dosis zur Therapie der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung eingesetzt. Während die European-Renal-

Best-Practice(ERBP)-Leitlinie von 2014 keine Empfehlung für Tolvaptan in der Indikation SIADH ausspricht, kommen andere Leitlinien zu anderen Ergebnissen. Abschließend gibt es auch 5 Jahre nach Zulassung von Tolvaptan keine einheitliche Beurteilung. Zum jetzigen Zeitpunkt sind noch viele Fragen offen. Die Einleitung einer Therapie mit Tolvaptan bleibt dem erfahrenen Arzt im Krankenhaus vorbehalten. Er muss die Behandlung auf Basis seiner klinischen Einschätzung an die individuelle Situation des Patienten anpassen.

**Schlüsselwörter**

Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) · Leberzirrhose · Herzinsuffizienz · Polyzystische Nierenerkrankung, autosomal-dominant · Leitlinien

**Hyponatremia and tolvaptan. What is the situation 5 years after approval?****Abstract**

The diuretic tolvaptan has been approved for more than 5 years for the indications of euvo-lemic hyponatremia due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion. In recent years many patients have been treated with tolvaptan and many physicians could gather practical experience. Other countries, such as the USA had already gained greater experience, also in the indications for hypervolemic hyponatremia. After approval was granted more than 5000 patients worldwide were included in the so-called hyponatremia register and 22 active centers in Germany with 317 patients participated. Although some details from this now concluded register have been published, the final publication of the multinational post-authorization safety study on tolvaptan in the

treatment of SIADH has not yet been published. In the years 2012 and 2013 two warning letters were issued on tolvaptan. The first letter warned of the risk of a faster increase in serum sodium using tolvaptan and provided detailed information on how the risk of osmotic demyelination can be minimized. So far only one proven case of osmotic demyelination syndrome (ODS) is known; however, this occurred following incorrect use of tolvaptan in a monotherapy. The second warning letter provided information on the potential risk (reversible) of liver damage by tolvaptan, which resulted from the TEMPO 3:4 study. In this study tolvaptan was used in a higher dosage for therapy of autosomal dominant polycystic kidney disease. Although the European renal best practice

(ERBP) guidelines from 2014 did not recommend tolvaptan for the indications of SIADH, other guidelines came to different conclusions. In summary, 5 years after the approval of tolvaptan there is still no consensus. At the current time many questions still remain unanswered. Initiation of therapy with tolvaptan remains reserved for experienced physicians in hospitals. Treatment must be adapted on the basis of a clinical estimation of the individual situation of each patient.

**Keywords**

Syndrom of inappropriate ADH (SIADH) secretion · Liver cirrhosis · Heart failure · Polycystic kidney disease, autosomal dominant · Guidelines

317 Patienten teil. Die Studie wurde im Frühjahr 2013 beendet. Auf dem 50. Kongress der European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) im Jahr 2013 wurde ein Poster mit Interimsresultaten unter dem Titel „Interim Results From a Prospective, Observational, Multicenter, Global Registry“ präsentiert. Das Register bestätigte u. a. das bereits bekannte Missmanagement der Hyponatriämie, insbesondere die häufig fehlende diagnostische Klassifizierung und die Ignoranz gegen-

über signifikant erniedrigten Natriumwerten mit klinischer Symptomatik [14, 15]. Eine weitere Studie zu diesem Register wurde kürzlich veröffentlicht [10].

Des Weiteren wurde nach Zulassung für die Indikation SIADH eine „post-authorization safety study“ (PASS) durchgeführt, eine multinationale Beobachtungssicherheitsstudie von Tolvaptan in der Behandlung des SIADH. Die Studie war eine Auflage der EMA, da trotz des guten Sicherheitsprofils von Tolvaptan in den prospektiven Zulassungsstudien Bedenken

geäußert wurden, dass unter realen Bedingungen eine zu schnelle Natriumkorrektur möglich sein könnte. Zudem sollte ein eventuell erhöhtes Risiko für das osmotische Demyelinisationssyndrom (ODS) erfasst werden.

An der prospektiven Beobachtungsstudie waren 65 Standorte in 7 europäischen Ländern beteiligt. Analysiert wurden Verordnungsdaten im Krankenhaus zum Einsatz von Tolvaptan. Studienziel war es, die Nutzung von Tolvaptan und die Sicherheit in der klinischen Praxis

zu bewerten. Hyponatriämie-assoziierte Symptome, Begleiterkrankungen, Begleitmedikationen und der Verlauf der Serumnatriumkonzentration wurden dabei untersucht.

Bislang liegen lediglich eine Zwischenanalyse und ein Interimsreport vor. Insgesamt wurden Daten von 664 Behandlungen untersucht und der Verlauf bei 252 Patienten analysiert; 96% der Patienten hatten ein SIADH. Komorbiditäten waren Neoplasmen (47%), psychiatrische Störungen (21%), Erkrankungen des Nervensystems (26%) oder der Atemwege (22%). Das Durchschnittsalter betrug 72 Jahre (Bereich: 26–96 Jahre). Die Serumnatriumspiegel (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) bei Studienbeginn, am Tag 4 und in Woche 4 betrugen  $123,2 \pm 6,5$ ,  $131,8 \pm 5,6$  und  $134,0 \pm 6,5$  mmol/l. Die maximale Tagesdosis reichte von 3,75 bis 60 mg (Median: 15 mg). Die meisten Patienten erhielten Tolvaptan täglich, einige weniger häufig. Die Länge der Behandlung variierte von 1 bis 857 Tagen und betrug im Median 17 Tage. Ein schneller Anstieg des Serumnatriumspiegels um  $\geq 12$  mmol/l/24 h trat bei 15% der Patienten auf. ODS-Fälle wurden nicht beobachtet.

### »» Tolvaptan kann zu einer überschnellen Korrektur der Hyponatriämie führen

Die Analyse ergab, dass sich die Hyponatriämie bei SIADH mit Tolvaptan im medizinischen Alltag wirksam behandeln lässt. Die Gabe kann jedoch zu einer überschnellen Korrektur der Hyponatriämie führen. Trotz des Auftretens einer schnellen Korrektur wurde ein ODS unter alleiniger Therapie mit Tolvaptan in der PASS nicht beobachtet.

Wie die PASS auch zeigte, wird Tolvaptan in Deutschland überwiegend von Internisten eingesetzt, in erster Linie von Internisten mit der Teilgebietsbezeichnung Endokrinologie, gefolgt von Nephrologen, Onkologen, Pneumologen, Geriatern, und Palliativärzten, aber auch von Neurologen, Neurochirurgen und vereinzelt von Unfallchirurgen.

## Risiken, Interaktionen und Nebenwirkungen von Tolvaptan: zwei Rote-Hand-Briefe

Wie erwartet, sind Mundtrockenheit, Durst, Polyurie und Hybernatriämie (cave!) die häufigsten Nebenwirkungen. Weil Tolvaptan über das Cytochrom-P<sub>450</sub>(CYP)-System abgebaut wird, können Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A4-Hemmern oder CYP3A4-Induktoren auftreten. Beispielsweise wird die Wirkung von Tolvaptan durch Grapefruitsaft verstärkt und durch Carbamazepin vermindert.

### Osmotisches Demyelinisationssyndrom

Das ODS, früher wegen des überwiegend pontinen Auftretens „zentrale pontine Myelinolyse“ genannt, ist eine schwere neurologische Nebenwirkung der überschnellen Korrektur einer chronischen Hyponatriämie, die häufig zu einer bleibenden Behinderung führt.

Das ODS ist insbesondere eine bekannte Nebenwirkung einer unlimitierten und unkontrollierten Therapie mit hypertoner Kochsalzlösung. Aber auch zahlreiche Fälle ohne Einsatz von hypertoner Kochsalzlösung sind beschrieben worden, selbst einige Fälle, denen keine intensiven therapeutischen Maßnahmen vorausgingen. Überschießende Natriumanstiege können auch im Rahmen einer „Autokorrektur“ auftreten. Man beachte, dass auch im Kontrollarm einer Metaanalyse zu Vaptanen [6] bei 4% der Patienten (37 von 849) eine überschnelle Korrektur unter alleiniger Placebobehandlung beobachtet wurde.

### » Auch im Zusammenhang mit Tolvaptan sind in den letzten 5 Jahren etliche ODS-Fälle bzw. -Verdachtsfälle berichtet worden.

Im Report des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über Verdachtsfälle finden sich 2 Angaben über ein ODS und noch weitere Meldungen zu anderen neurologischen Komplikationen. Bei der EMA finden sich 8 oder 9 Verdachtsfälle eines ODS nach Meldung von „health care professionals“.

Nach Angaben von Otsuka Deutschland sind bis Februar 2015 bei mehr als 5000 Patienten unter bestimmungsgemäßem Gebrauch einer Tolvaptan-Monotherapie keine ODS-Fälle beobachtet worden. Die gemeldeten ODS-Fälle unter Tolvaptan-Gabe haben sich – ebenfalls nach Angaben von Otsuka Deutschland – bei Patienten ereignet, die zur Korrektur ihrer Hyponatriämie entweder gleichzeitig oder kurz vor der Tolvaptan-Gabe auch andere Wirkstoffe zur Anhebung des Serumnatriumspiegels erhalten haben, z. B. 3%ige Kochsalzlösung. Deshalb sei – wiederum nach Otsuka Deutschland – „ein Kausalzusammenhang zwischen Tolvaptangabe und der Entwicklung einer ODS nicht eindeutig feststellbar“.

Auch unter Tolvaptan-Monotherapie, insbesondere bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch, kann es aufgrund seiner aquaretischen Potenz im Rahmen einer überschnellen Korrektur zu einem ODS kommen. Dies wird an einem „gut“ dokumentierten ODS-Fall nach extremer Fehlbehandlung mit Tolvaptan deutlich [18]. Trotz täglicher Dokumentation der Natriumwerte und der in diesem Fall erheblichen Ausfuhr wurde mit zunehmendem Natriumanstieg die Tolvaptan-Therapie nicht abgesetzt oder reduziert, sondern sogar grob fehlerhaft gesteigert, was schließlich eine schwere Hybernatriämie und ein ODS zur Folge hatte [18].

Der erste Rote-Hand-Brief vom 26. März 2012 war eine Reaktion auf die in der PASS beobachteten erhöhten Natriumanstiege sowie auf die Periodic Safety Update Reports von Otsuka zu u. a. mit Tolvaptan behandelten Patienten, bei denen der angestrebte Serumnatriumwert überkorrigiert und bei denen in diesem Zusammenhang neurologische Folgeerkrankungen beobachtet und berichtet wurden.

### »» Unter Tolvaptan sollte der Serumnatriumspiegel engmaschig überwacht werden

In diesem Brief wird vor dem Risiko zu schneller Serumnatriumanstiege unter Tolvaptan gewarnt und zudem erläutert, wie das Risiko einer osmotischen Demyelinisation vermindert werden kann. Wäh-

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



rend der Behandlung mit Tolvaptan wird eine engmaschige Überwachung des Serumnatriumspiegels empfohlen, insbesondere bei Patienten mit zu Beginn sehr niedrigen Serumnatriumkonzentrationen (<120 mmol/l) oder Patienten mit einem hohen Risiko für das Auftreten eines ODS, beispielsweise bei Patienten mit Hypoxie, Alkoholismus oder Mangelernährung.

Eine Natriumkorrektur, die 6 mmol/l in den ersten 6 h der Verabreichung bzw. 8 mmol/l im Verlauf der ersten 6–12 h überschreitet, ist u. U. zu rasch; bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung des Serumnatriums und die Verabreichung einer hypotonen Flüssigkeit empfohlen.

Falls der Serumnatriumanstieg zu rasch ist, d. h., wenn er 12 mmol/l innerhalb von 24 h oder 18 mmol/l innerhalb von 48 h überschreitet, sollte die Behandlung mit Tolvaptan unterbrochen oder abgesetzt und anschließend hypotone Flüssigkeit verabreicht werden.

Nicht empfohlen wird eine gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan mit Arzneimitteln, die einen hohen Natriumgehalt haben, z. B. Antibiotika, oder die gleichzeitige Gabe von anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Hyponatriämie, beispielsweise von Kalium.

Tolvaptan ist ein potentes Medikament, das in der stationären Initialbehandlung in die Hände von Kundigen gehört. Es ist in seiner polyurischen und gewichtssenkenden Wirkung mit dem Schleifendiuretikum Furosemid zu vergleichen. Auch Furosemid kann je nach individueller Empfindlichkeit von Patient zu Patient unterschiedlich ausgeprägte saluretische und damit auch wasseraus-schwemmende und gewichtssenkende Wirkungen haben. Allerdings ist mit der Tolvaptan-Gabe aufgrund der rein aqua-retischen Wirkung immer die Verschiebung des osmotischen Gleichgewichts und damit eine Volumenveränderung im Gehirn verbunden, womit die Gefahr eines ODS einhergeht.

### Potenzielles Risiko einer Leberschädigung

Der zweite Rote-Hand-Brief vom 20. Mai 2013 informierte die medizinischen Fach-

kräfte über das potenzielle Risiko einer Leberschädigung durch Tolvaptan. In der großen placebokontrollierten Doppelblindstudie TEMPO 3:4 [26], die 3 Jahre dauerte und etwa 1400 Patienten mit ADPKD einschloss, und in deren offener Verlängerungsstudie kam es bei 3 Patienten unter Tolvaptan zu signifikanten Anstiegen der Alanin-Aminotransferase (ALT; Glutamat-Pyruvat-Transaminase) um mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normalbereichs [“upper limit of normal“ (ULN)]. Gleichzeitig stieg das Gesamtbilirubin klinisch signifikant um mehr als das 2-Fache der ULN an. Nach Absetzen der Behandlung trat bei allen 3 Patienten eine Besserung ein.

### » Tolvaptan könnte auch in der Behandlung der Hyponatriämie bei SIADH leberschädigend sein

Darüber hinaus war unter hohen Tolvaptan-Dosen im Vergleich zu Placebo die Inzidenz von signifikanten Anstiegen der ALT-Werte um mehr als das 3-Fache der ULN erhöht; ein signifikanter Bilirubin-Anstieg wurde dabei nicht beobachtet. Insbesondere zeigten 4,4% (42/958) der ADPKD-Patienten unter Tolvaptan und 1,0% (5/484) der Patienten unter Placebo ALT-Anstiege um mehr als das 3-Fache der ULN. Ein Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) im Serum um mehr als das 3-Fache der ULN wurde bei 3,1% (30/958) der Patienten unter Tolvaptan und bei 0,8% (4/484) der Patienten unter Placebo beobachtet. Die meisten auffälligen Leberenzymwerte waren in den ersten 18 Behandlungsmonaten zu verzeichnen. Die Spiegel gingen nach Absetzen von Tolvaptan allmählich zurück.

Ein externes Expertengremium beurteilte den Zusammenhang zwischen der Hepatopathie mit Bilirubin-Anstieg und der Tolvaptan-Gabe in den 3 Fällen als wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich. Sie sahen deshalb die potenzielle Gefahr, dass Tolvaptan einen irreversiblen und potenziell tödlichen Leberschaden auslösen kann. Ebenso sei nicht auszuschließen, dass diese Komplikation auch beim Einsatz von Tolvaptan in der zugelassenen Indikation SIADH auftritt.

In den ADPKD-Studien war die verabreichte tägliche Tolvaptan-Gesamtdosis von 90 mg morgens und 30 mg nachmittags höher als die tägliche maximale Gesamtdosis von 60 mg, die zur Behandlung der Hyponatriämie zugelassen ist.

Zwar wurde in klinischen Studien zur Behandlung einer Hyponatriämie mit Tolvaptan keine erhöhte Inzidenz von Leberschädigungen gegenüber Placebo beobachtet. Diese Daten reichen aber nicht aus, um die Möglichkeit auszuschließen, dass bei Patienten, die Tolvaptan zur Behandlung einer Hyponatriämie als sekundäre Folge eines SIADH erhalten, ein potenziell erhöhtes Risiko für eine Leberschädigung besteht.

### Einschränkung der Anwendung von Tolvaptan in den USA

In den USA wurde nach Bekanntwerden der Leberwerterhöhung am 30. April 2013 die Anwendung von Tolvaptan eingeschränkt: Tolvaptan soll hier nicht länger als 30 Tage und nicht bei Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen eingesetzt werden. Die Therapie soll abgebrochen werden, wenn es unter der Therapie zu Leberfunktionsstörungen kommt. Die Ärzte werden deshalb aufgerufen, bei ihren Patienten auf Symptome einer Leberschädigung wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Beschwerden am rechten Oberbauch, dunklen Urin oder Ikterus zu achten. Bei diesen Patienten sollten die Leberwerte kontrolliert werden. Steigen sie an, ist das Medikament sofort abzusetzen.

### „Off label use“ von Tolvaptan

Nicht selten hinkt in Gebieten mit rasch voranschreitender Forschung und neuen Erkenntnissen der Zulassungsstatus der Präparate den Therapiestandards hinterher. In vielen medizinischen Gebieten, v. a. aber in der Kinderheilkunde und der Onkologie, wird ein Großteil der Medikamente „off label“ angewendet. Ein „off label use“ liegt vor, wenn die Verordnung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb der Anwendungsgebiete und -arten, Dosierungen oder Patientengruppen erfolgt, die in der Zulassung beantragt



Land	Jahr	Erstautor	Empfehlungen bezüglich Tolvaptan
USA	2014	J.C. Verbalis [28]	Wie Zulassung
Europa (ERBP-Leitlinie)	2014	G. Spasovski [22]	Entgegen der Zulassung („against recommended“ bei HN <125 mmol/l, „not recommended“ bei HN 125–129 mmol/l)
Großbritannien	2013	A. Grossman (Entwurf, [12])	Wie Zulassung
Spanien	2013	I. Runkle [20]	Wie Zulassung
Schweden	2014	D. Chantzichristos [5]	Wie Zulassung

ERBP European Renal Best Practice; HN Hyponatriämie.

und von den Zulassungsbehörden genehmigt wurden.

Allerdings sind die behandelnden Ärzte zu besonderer Sorgfalt verpflichtet und haften bei einem „off label use“ für die medizinische Richtigkeit bzw. für eventuelle Nebenwirkungen. Die ärztlichen Fachgesellschaften empfehlen deshalb, Off-label-Verordnungen nur auf der Basis von gültigen Leitlinien und Empfehlungen oder aufgrund von anerkannter wissenschaftlicher Literatur durchzuführen. An die Aufklärung der Patienten werden ebenfalls zusätzliche Anforderungen gestellt.

In Europa gibt es für Tolvaptan einige Off-label-Anwendungen bei Erwachsenen.

### Startdosis

Patienten mit euvolämer Hyponatriämie bei SIADH reagieren im Vergleich zu Patienten mit hypervolämer Hyponatriämie bei Herzinsuffizienz und Leberzirrhose empfindlicher auf Tolvaptan, d. h., die Aquarese ist ausgeprägter. Dennoch ist die Startdosis von Tolvaptan mit 15 mg bei allen 3 Erkrankungen gleich gewählt.

Empfohlen wird vom Hersteller ein Therapiebeginn im Krankenhaus mit einer Dosis von 15 mg Tolvaptan pro Tag und freier Flüssigkeitszufuhr, bei zunehmendem Durst eventuell sogar mit erhöhter Flüssigkeitszufuhr ad libitum. Die u. U. erhöhte Flüssigkeitszufuhr soll einer unerwünschten, zu schnellen Korrektur der chronischen Hyponatriämie entgegenwirken. Unter 15 mg Tolvaptan scheiden Patienten mit SIADH initial durchschnittlich etwa 3 l freies Wasser aus, in Einzelfällen jedoch mehr.

Im Lichte der zunehmenden Erfahrungen und als zusätzliche Vorsichtsmaßnah-

me zur Verminderung des erhöhten Risikos zu schneller Serumnatriumanstiege wird von zahlreichen Hyponatriämie-Spezialisten, auch vom Autor, zusätzlich zu den empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen eine geringere Startdosis von 7,5 mg verwendet. Anders als in Europa stehen in Japan übrigens auch 7,5-mg-Tabletten zur Verfügung.

### » Zahlreiche Hyponatriämie-Spezialisten verwenden eine Tolvaptan-Startdosis von 7,5 mg.

Zu diesem Thema wurde von Otsuka eine Phase-Ib-Dosisfindungsstudie für niedrigere Startdosen bei SIADH aufgelegt. Ausgehend von der neuen Bewertungsgrundlage werden dann ggf. weitere Studien notwendig werden, die erst in einigen Jahren zur Einführung einer „kleineren“ Tablette in Europa führen könnten. So lange wird man sich also behelfen müssen.

### Teilbarkeit der Tablette

Auch bei der Teilung einer Tablette handelt es sich um einen „off label use“, der von Otsuka ausdrücklich nicht empfohlen wird. Verfügbar sind aktuell hochpreisige preisgleiche Tabletten mit 15 und 30 mg. Eine Teilung der Tabletten ist nicht vorgesehen. In Ermangelung einer kleineren Dosis werden die dreieckigen Tabletten mit einem Tablettenteiler gespalten. Nach unseren Erfahrungen sind die geteilten Tabletten gut wirksam und auch mörserbar, was eine Voraussetzung für den Gebrauch bei Intensivpatienten ist.

## Tolvaptan bei hypervolämer Hyponatriämie

Außerhalb der Indikation SIADH, z. B. in der Behandlung von Patienten mit hypervolämer Hyponatriämie bei dekompensierter Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose, hat Tolvaptan in Taiwan und Europa keine Zulassung erhalten, im Gegensatz zu vielen anderen Ländern wie den USA.

Die Basistherapie der hypervolämen Hyponatriämie ist neben der Trinkmengenreduktion (s. unten) das Pausieren von Spironolacton und aller Thiazidsaluretika und deren Varianten in Verbindung mit der Gabe von Furosemid plus Kochsalz oral. In gut begründeten Sonderfällen kann der „off label use“ eines Aquaretikums bei hypervolämer Hyponatriämie im Sinne eines individuellen Heilversuchs sinnvoll sein, z. B. vor einer geplanten Herztransplantation zur Behandlung einer symptomatischen Hyponatriämie bei zugleich symptomatischer Besserung von Luftnot [9]. Tolvaptan wurde auch zur Unterstützung der Behandlung eines therapierefraktären Aszites mit symptomatischer Hyponatriämie eingesetzt [19]. Wegen des beschriebenen Transaminasenanstiegs unter höheren Tolvaptan-Dosen empfiehlt der Autor dieses Beitrags allerdings bei vorbestehenden Lebererkrankungen Zurückhaltung – in Analogie zu den Empfehlungen der U.S. Food and Drug Administration.

### Wenn Leitlinien sich widersprechen

Die Hyponatriämie ist ein häufiges Phänomen und an sich komplex genug. Wie soll sich der behandelnde Arzt in der Klinik verhalten, wenn sich überdies die Leitlinien fundamental widersprechen? Eine Übersicht über aktuelle Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung der Hyponatriämie bietet **Tab. 2**. Hierbei sticht die European-Renal-Best-Practice(ERBP)-Leitlinie von 2014 heraus, die Tolvaptan nicht für die Behandlung der Hyponatriämie bei SIADH empfiehlt, obwohl es in Europa das einzig zugelassene Präparat für diese Indikation ist.

Die Publikation der ERBP-Leitlinie sorgte für eine Diskussion, die nähere Einblicke in die Herangehensweise der Auto-

**Tab. 3** Laborchemische Definition der Ausprägung der Hyponatriämie nach der European-Renal-Best-Practice-Leitlinie. (Aus [22])

Mild	130–135 mmol/l
Moderat	125–129 mmol/l
Ausgeprägt (profund)	<125 mmol/l

Der Begriff „ausgeprägt (profund)“ statt „schwer“ wurde zur Abgrenzung gegen die Symptomschwere der Hyponatriämie gewählt.

**Tab. 4** Diagnostische Kriterien des SIADH auf Basis der klassischen Definition nach Schwartz und Bartter. (Aus [1])

Essenziell	Unterstützende Kriterien
Hyponatriämie (Plasmanatrium <135 mmol/l)	Plasmaharnsäure <4 mg/dl (<0,2 mmol/l)
Herabgesetzte Plasmaosmolalität (<275 mosmol/kg)	Plasmaharnstoff <21,4 mg/dl (<3,6 mmol/l)
Urinosmolalität >100 mosmol/kg bei vorhandener Hyposmolalität (spezifisches Gewicht etwa >1010 g/l)	Plasmakreatinin niedrig oder niedrig normal
Klinische Euvolämie	Fraktionelle Natriumexkretion >1 <sup>c</sup> , fraktionelle Harnstoffexkretion >55%, fraktionelle Harnsäureexkretion >12%
– Keine klinischen Zeichen eines Volumenmangels (z. B. kein orthostatischer Blutdruckabfall <sup>a</sup> , keine Tachykardie, kein herabgesetzter Hautturgor, keine trockenen Schleimhäute)	Fehlender Anstieg der Hyponatriämie nach Gabe von 0,9%iger Kochsalzlösung
– Keine klinischen Zeichen einer Expansion von extrazellulärer Flüssigkeit (z. B. keine peripheren Ödeme, kein Aszites)	Besserung der Hyponatriämie unter Wasserrestriktion
Natrium im Urin >30 mmol/l bei normaler Salzaufnahme <sup>b</sup>	
Normale Schilddrüsen- und Nebennierenfunktion (durch klinische und endokrinologische Untersuchungen gesichert)	
Keine Diuretika (insbesondere kein Hydrochlorothiazid) eine Woche vor Evaluation	

<sup>a</sup> Orthostatischer Blutdruckabfall: Abfall des systolischen Blutdrucks um  $\geq 20$  mmHg und Anstieg der Herzfrequenz um  $\geq 20$ /min nach Wechsel der Position vom Liegen zum Stehen. <sup>b</sup> Obwohl die Natriumexkretion mit dem Urin bei Patienten mit SIADH allgemein deutlich erhöht ist, ist dies kein Kriterium für den Ausschluss oder die Sicherung der Diagnose, da ein erhöhter Serumnatriumwert auch unter Diuretikatherapie oder bei Morbus Addison vorkommt. Auf der anderen Seite können Patienten mit SIADH in seltenen Fällen auch niedrige Natriumwerte im Urin aufweisen, wenn sie unter Wasserrestriktion hypovoläm werden oder unter Salzrestriktion gleichzeitig einen Natriummangel entwickeln. <sup>c</sup> Fraktionelle Natriumexkretion =  $(\text{Natrium}_{\text{Urin}}/\text{Natrium}_{\text{Serum}})/(\text{Kreatinin}_{\text{Urin}}/\text{Kreatinin}_{\text{Plasma}}) \times 100$ ; fraktionelle Harnstoff- und Harnsäureexkretion wird analog kalkuliert. BUN (mg/dl)  $\times 2,14 =$  Harnstoff (mg/dl), Harnstoff (mg/dl)  $\times 0,467 =$  BUN (mg/dl).  
**BUN**, „Blood urea nitrogen“; **SIADH** Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion.

ren erlaubt. In einer Replik auf die „Leitlinienkritik“ eines Vertreters von Otsuka führen sie aus, dass sie basierend auf den Empfehlungen des Instituts für vertrauensvolle medizinische Leitlinien unter Nutzung des Appraisal-of-Guidelines-for-Research-and-Evaluation (AGREE)-Instruments und des Electronic-Guideline-Implementability-Appraisal (e-GLIA)-Tools zu ihrem nachvollziehbaren Ergebnis gelangt sind. Sie bemängeln, dass solch eine methodische Stringenz für die meisten anderen Hyponatriämie-Leitlinien nicht erkennbar sei, bei den anderen

Leitlinien würde eine meinungsbasierte narrative Bewertung dominieren [3]. Abschließend fordern die Autoren von der „Industrie“ eine Bereitstellung von Beweisen, dass der Anstieg einer durch Tolvaptan induzierten Serumnatriumkonzentration zu einer Verbesserung von patientenrelevanten Endpunkten führt, in erster Linie zu einer Abnahme der Sterblichkeit.

Die Autoren legen diese hohe Messlatte allerdings nicht an die von ihnen empfohlenen therapeutischen Alternativen zur Behandlung des SIADH an. Im Gegenteil, insbesondere bei der Empfeh-

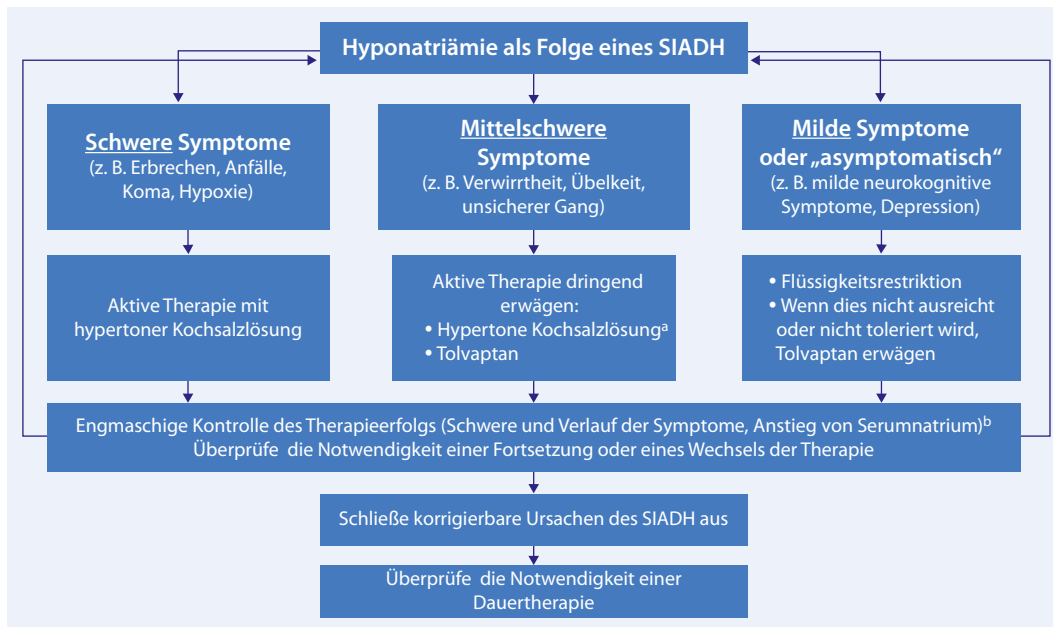
lung, Harnstoff einzusetzen, ohne dass ein entsprechend geprüftes Fertigarzneimittel zur Verfügung steht, weichen die Autoren bei insgesamt dünner, vorwiegend monozentrischer Datenlage von ihrem Vorgehen erheblich ab.

### » Auch unter Harnstoff sind überschießende Anstiege des Serumnatriumspiegels möglich

Die Leitlinie bestätigt zwar, dass es keine systematischen Übersichtsarbeiten oder randomisierten kontrollierten Studien gibt, in denen Nutzen und Risiko von Harnstoff untersucht wurden [22]. Allerdings geht die Leitlinie nicht darauf ein, dass es auch unter Harnstoff zu überschießenden Anstiegen des Serumnatriumspiegels kommen kann [7], auch ist die Langzeittoxizität von oral verabreichtem Harnstoff unbekannt. Zwar gibt es Hinweise, dass Harnstoff in einer Dosis von 30 g/Tag (500 mmol/Tag; in Orangensaft wegen des sehr bitteren Geschmacks) eine „hypertonic injury“ von Gehirnzellen durch zu schnelle Korrektur der Hyponatriämie verringern könnte, hierzu führt Sterns jedoch aus, dass auch für diese Indikation klinische Studien benötigt werden, in denen Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines ODS im Rahmen einer therapeutischen Korrektur – ggf. mit Überkorrektur – untersucht werden [25].

Es ist aus prinzipiellen Gründen sehr zweifelhaft, dass der Nachweis der Senkung einer Mortalität bei SIADH je geführt werden kann. Zum einen ist die Behandlung eine primär symptomatische, zum anderen ist die Indikation SIADH sehr heterogen. Sich widersprechende Leitlinien sind für die heutige Behandlung von Patienten mit SIADH nicht hilfreich [4].

So ist der behandelnde Arzt mit seiner „klinischen Beurteilung“ im individuellen Fall allein gelassen. In einem wichtigen Punkt sind sich die Autoren der verschiedenen Leitlinien, so unterschiedlich deren Auffassungen in wichtigen Punkten auch sind, allerdings einig: „Es ist die klinische Beurteilung, nicht die Leitlinien, welche die individuelle Auswahl der Diagnostik und Therapie, welche Ärzte für



**Abb. 1** ▲ Algorithmus zur Behandlung der Hyponatriämie bei SIADH (nach Verbalis). Die Schwere der Symptomatik ist Richtschnur für das therapeutische Vorgehen. Für die Behandlung mit hypertoner (3%iger) Kochsalzlösung wird auf die genaue Einhaltung der Empfehlungen der European-Renal-Best-Practice-Leitlinie verwiesen. Die medikamentöse Behandlung mit 3%iger Kochsalzlösung und Harnstoff erfolgt außerhalb einer Zulassung. Tolvaptan als Fertigarzneimittel ist für die Behandlung der Hyponatriämie bei SIADH zugelassen. <sup>a</sup> Obwohl Patienten bei mittelschweren Symptomen sowohl mit hypertoner Kochsalzlösung als auch mit Tolvaptan behandelt werden können, sollte einer hypertonen Kochsalzlösung der Vorzug gegeben werden, wenn bekannt ist, dass die Hyponatriämie akut entstanden ist (Dauer in der Regel <48 h). Grund ist die Gefahr einer raschen Progression zu schwerwiegenderen Symptomen. <sup>b</sup> Bei Patienten unter aktiver Therapie mit Tolvaptan sollten zu Beginn der Behandlung wenigstens 6-stündlich Natriummessungen durchgeführt werden. Weitere Einschränkungen, Kontrollen und Informationen zur Korrekturgeschwindigkeit bei einer Hyponatriämie s. Text. *SIADH* Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion. (Adaptiert nach [22])

ihre Patienten treffen, bestimmen sollte, nicht nur im Bereich der Hyponatriämie, sondern in allen Bereichen der Medizin“ [29]. Eine der auch klinisch tätigen Autorinnen der ERBP-Leitlinie formuliert es ähnlich: „Am Ende jedoch sollte die klinische Einschätzung (und keine Leitlinie) über die Wahl der Therapiestrategie des behandelnden Arztes entscheiden. Leitlinien können niemals den Anspruch erfüllen, sämtliche klinische Eventualitäten abzubilden. Verschiedene Ursachen von SIADH in individuellen unterschiedlichen klinischen Situationen erfordern oftmals andere Therapieformen und auch hier gilt: Tolvaptan wird von der ERBP zwar nicht empfohlen, es ist jedoch keinesfalls verboten“ [8].

### Wie soll heute die Diagnostik und Behandlung der Hyponatriämie erfolgen?

Es wird dringend empfohlen, die *Schwere der Symptomatik* der Hyponatriä-

mie (■ **Infobox 1**) als Richtschnur für das therapeutische Vorgehen zu wählen und nicht die laborchemische Ausprägung der Hyponatriämie (■ **Tab. 3**). Ob eine Hyponatriämie akut oder chronisch ist, wird häufig nicht genau festzustellen sein. Deshalb ist es aus klinischen Gründen wesentlich einfacher und sicherer, die Behandlung an der Schwere der Symptomatik auszurichten.

Eine mittelschwer symptomatische („moderately symptomatic“) oder schwer symptomatische („severely symptomatic“) Hyponatriämie liegt unabhängig vom laborchemischen Ausmaß der Hyponatriämie bei mittelschweren („moderately severe“) oder schweren („severe“) Symptomen vor. Die Liste der Symptome nach der ERBP-Leitlinie (■ **Infobox 1**; [22]) ist nicht vollständig, z. B. sind klinisch äußerst relevante Zeichen und Symptome, wie Gangunsicherheit, Fallneigung und damit die Frakturneigung, nicht aufgeführt. Alle Symptome, die Zeichen eines Hirnödems sein können, soll-

ten als schwer bezeichnet werden. Nach der ERBP-Leitlinie sollte der Begriff „asymptomatische Hyponatriämie“ nicht gebraucht werden, da Patienten wahrscheinlich nie wirklich „asymptomatisch“ im striktesten Wortsinn sind. Um im Kontext dieser Definition zu bleiben und um den Begriff „mild“ zu vermeiden, der für die laborchemische Definition der Ausprägung der Hyponatriämie verwendet wird, bietet es sich an, für die leichten Zeichen und Symptome der Hyponatriämie, wie Vergesslichkeit und Dyskalkulie, den Begriff „gering symptomatische Hyponatriämie“ zu verwenden.

### Diagnosekriterien für die eurolämie Hyponatriämie bei SIADH

Bei etwa einem Drittel der Fälle von Hyponatriämie ist ein SIADH ursächlich; damit ist das SIADH wesentlich häufiger als allgemein angenommen. Die Diagnosekriterien für das SIADH sind in ■ **Tab. 4**

### Infobox 1 Einteilung der Symptomschwere der Hyponatriämie nach der European-Renal-Best-Practice-Leitlinie. (Aus [22])

#### Mittelschwer symptomatische Hyponatriämie

- Übelkeit ohne Erbrechen
- Verwirrtheit
- Kopfschmerzen

#### Schwer symptomatische Hyponatriämie (Symptome eines Hirnödems)

- Erbrechen
- Kardiorespiratorischer Notfall (Ateminsuffizienz)
- „Abnormale und tiefe“ Somnolenz (Stupor)
- Anfälle
- Koma (Glasgow Coma Scale  $\leq 8$ )

aufgeführt. Es gibt zahlreiche Wege, die zum Ziel führen. Nach der ERBP-Leitlinie [22] soll aus wissenschaftlich begründeten, überwiegend theoretischen Erwägungen am Anfang der diagnostischen Abklärung die Urindiagnostik stehen. Im realen klinischen Alltag ist die Reihenfolge der Diagnostik allerdings häufig eine andere. Dem internistischen Konsiliarist liegt die Urindiagnostik beim ersten Patientenkontakt regelhaft nicht vor, allenfalls ein spezifisches Gewicht des Urins, das er beachten sollte. Eine Entscheidung bezüglich der Erstbehandlung muss er häufig nach der Eigen- und Fremdanamnese (u. a. Medikamente, Trinkmenge, Flüssigkeits- und Salzverluste), der körperlichen Untersuchung (u. a. Volumenstatus) sowie nach den wenigen vorliegenden Serumlaborparametern (z. B. Kreatinin und Harnsäure, bei SIADH erniedrigt oder niedrig normal) treffen, um zügig eine Besserung der Symptomatik der Hyponatriämie zu erreichen.

Die Diagnose ist in prototypischen Fällen einfach zu stellen. Vielfach gestaltet sie sich aber schwierig und bedarf auch einiger Erfahrung. Mischbilder sind nicht selten, und natürlich kann auch bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz ein SIADH vorkommen, z. B. infolge eines Bronchialkarzinoms oder einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung.

## Hyponatriämie mit schweren Symptomen

Kommt es im Rahmen der akuten Hyponatriämie mit Hirnödemen zu schweren zerebralen Symptomen wie Stupor, Koma, Krampfanfall oder Atemstörungen, ist bei Verdacht auf Einklemmung unzweifelhaft ein rasches Vorgehen erforderlich. Erbrechen ist ebenfalls ein Hinweis auf eine Hirndrucksymptomatik. Bewährt hat sich die Gabe von hypertoner Kochsalzlösung, sie ist aber nicht risikofrei. 3%ige Kochsalzlösung kann sowohl über einen zentralen Zugang als auch über einen großvolumigen peripheren Zugang gegeben werden. Als Richtschnur gilt, dass die Gabe von 70 ml bei einem 70 kg schweren Patienten die Serumnatrionkonzentration um etwa 1 mmol/l ansteigen lässt. Zusätzlich kann bei Volumenüberladung Furosemid gegeben werden, das auch die Ausscheidung von freiem Wasser fördert [13]. Wichtig ist, dass hypertone Kochsalzlösung nur begrenzt gegeben wird und die Infusion beendet wird, wenn sich die Symptomatik des Patienten gebessert hat.

Für die klinische Anwendung empfiehlt es sich, in der Apotheke 3%ige Kochsalzlösung in 150-ml- oder 200-ml-Beuteln herstellen zu lassen. Bei einem normalgewichtigen Erwachsenen wird die Infusion eines Beutels in 2–3 h die Serumnatrionkonzentration um etwa 3 mmol/l anheben. Auch bei mittelschwerer Symptomatik der Hyponatriämie mit Verwirrtheit kann eine symptomlimitierte Therapie mit 3%iger Kochsalzlösung sinnvoll sein (■ **Abb. 1**).

Für Details der Behandlung mit hypertoner Kochsalzlösung sowie deren Kontrolle wird auf die exzellente Darstellung in der ERBP-Leitlinie verwiesen [22].

## Vermeidung einer Überkorrektur unter Tolvaptan

Je niedriger die Natrium- und Harnstoffkonzentrationen im Serum sind und je höher die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate vor Behandlung ist, desto höher ist der mittlere absolute Anstieg des Serumnatrionspiegels in den ersten 24 h nach Beginn der Therapie mit Tolvaptan [27].

Die Überwachung der Natriumkonzentration im Serum sollte bei allen Patienten nicht mehr als 4–6 h nach Behandlungsbeginn einsetzen. Während der ersten 1–2 Tage und bis zur Stabilisierung der Dosis von Tolvaptan sollten die Natriumkonzentration im Serum und der Volumenstatus mindestens alle 6 h bestimmt werden.

Zusätzliche Behandlungen der Hyponatriämie oder andere Arzneimittel, welche die Natriumkonzentration im Serum erhöhen, können das Risiko einer überschnellen Korrektur der Natriumkonzentration erhöhen. Sie werden daher nicht empfohlen. Den Patienten sollte Wasser zur Verfügung stehen und sie sollten in der Lage sein, ausreichende Flüssigkeitsmengen zu sich zu nehmen.

Bei zu starker Negativbilanz und einem Anstieg der Natriumkonzentration im Serum um  $>6$  mmol/l in den ersten 6 h, was einen zu schnellen Anstieg über die Grenzwerte von 10–12 mmol/l/24 h oder 18 mmol/l/48 h [23] erwarten lässt, wird die zusätzliche Gabe von freiem Wasser, z. B. von 1 l Tee in der nächsten Stunde oder 1 l Glukose 5% empfohlen.

Patienten mit ausgeprägter euvolämer Hyponatriämie (SIADH) sprechen besser auf Vaptane an als Patienten mit hypervolämer Hyponatriämie (z. B. bei Leberzirrhose oder Herzinsuffizienz; [16, 21, 27]). Daher kann bei ersteren Patienten neben anderen Maßnahmen eine niedrigere initiale Tolvaptan-Dosis sinnvoll sein, um eine Überkorrektur mit überschießendem Natriumanstieg im Serum bei SIADH noch weiter zu minimieren. Auch hier sollte eine Trinkmengenbeschränkung in der Dosisfindungsphase zunächst aufgehoben werden.

## Desmopressin bei gefährdeten Patienten mit drohender Überkorrektur

Ein Problem in der Behandlung der Hyponatriämie kann entstehen, wenn unter der Therapie aufgrund einer spontan einsetzenden Polyurie eine Überkorrektur droht, so etwa beim Wegfall des Stimulus für ADH. In diesem Fall muss u. U. mit der Zufuhr von freiem Wasser und mit Desmopressin gegengesteuert werden [24].

Bei Patienten mit hochgradiger Hyponatriämie, die besonders zu einer osmotischen Demyelinisation neigen, z. B. bei Alkoholikern mit einer kombinierten Hyponatriämie und Hypokaliämie, kann im Einzelfall eine parallele Infusion von 3%iger Kochsalzlösung und Desmopressin sinnvoll sein.

Sterns et al. [24] beschreiben dieses Vorgehen bei einem alkoholkranken Patienten, der mit einer ausgeprägten Hyponatriämie von 96 mmol/l als Folge eines kombinierten Effekts von Thiaziddiuretika, Serotoninwiederaufnahmehemmern, Bier-Potomanie und Hypovolämie vorgestellt wurde. Die gleichzeitige Gabe von 3%iger Kochsalzlösung und Desmopressin konnte die Korrekturrate auf im Mittel 6 mmol/l/Tag begrenzen und führte zu einer kompletten neurologischen Erholung ohne Symptome einer osmotischen Demyelinisation; auch im computertomographischen Vorher-nachher-Vergleich war diese nicht sichtbar.

### Dauer der Therapie, Dosisanpassung und Beendigung der Tolvaptan-Therapie

Liegt ein idiopathisches SIADH vor, wurde die Ursache des SIADH behoben oder war das SIADH passager, kann die Behandlung nach Normalisierung der Serumnatriumkonzentration und unter engmaschiger Kontrolle der Natriumspiegel in der Regel sofort beendet werden. In Ausnahmefällen kann eine langfristige Therapie nötig werden, z. B. bei einem kleinzelligen Bronchialkarzinom oder bei notwendiger Antiepileptikatherapie. In diesem Fall sind regelmäßige und engmaschige Natriumkontrollen auch ambulant erforderlich. Durst, Gewichtsabnahme und Zeichen der Exsikkose weisen auf eine Hybernatriämie unter Therapie hin, auf die mit einer Minderung der Tolvaptan-Dosis und einer eventuellen Trinkmengenerhöhung reagiert werden sollte.

Auf die Notwendigkeit einer vorsichtigen Rehydratation bei Entwicklung einer hypernatriämischen Dehydratation unter einer Tolvaptan-Langzeittherapie wurde bereits hingewiesen. Bei milder Hybernatriämie empfiehlt sich eine Dosisminde-

rung, bei geplantem Auslassversuch ein Ausschleichen von Tolvaptan.

### Behandlung der Hyponatriämie mit milder oder moderater Symptomatik

Bei Vorliegen einer milden Hyponatriämie-Symptomatik muss davon ausgegangen werden, dass das Hirnvolumen weitgehend normal und die Hyponatriämie chronisch ist. In dieser Situation sollte man keinesfalls zu hypertoner Kochsalzlösung greifen, da die Gefahr einer osmotischen Demyelinisation mit u. U. dauerhaften Folgen durch zu schnelle Anhebung der Natriumkonzentration zu hoch ist. Aufgrund der gering ausgeprägten Symptomatik ist die Inkaufnahme dieses Risikos nicht gerechtfertigt.

Bei gering oder mittelschwer symptomatischer Hyponatriämie sollte ein abgestuftes Therapiekonzept auf der Basis der Klassifikation der Hyponatriämie in die drei Typen hypovoläm, hypervoläm und euvoläm gewählt werden.

### Physiologische Kochsalz- oder Ringer-Lösung bei hypovolämer Hyponatriämie

Bei einer hypovolämen Hyponatriämie, die häufig mit einer prärenalen kompensierten Niereninsuffizienz (Serumkreatinin  $>>1$  mg/dl) verbunden ist, wird die Gabe von physiologischer Kochsalz- oder Ringer-Lösung empfohlen, parallel zur Behebung von möglichen Ursachen. Steigt die Natriumkonzentration wider Erwarten nicht an, muss die Diagnose überdacht werden. Eventuell liegt doch ein SIADH vor, das auf physiologische Kochsalzlösung typischerweise mit einem Abfall der Serumnatriumkonzentration reagiert, insbesondere bei hoher Urinosmolalität.

### Trinkmengenbegrenzung

Die Trinkmengenbegrenzung ist die Basistherapie bei Patienten mit euvolämer und hypervolämer Hyponatriämie. Diese Patienten haben eine „Wasserintoleranz“. Die Ausprägung der Hyponatriämie hängt ganz wesentlich von der – meist relativ hohen – Trinkmenge ab. Eine genaue

Trinkanamnese ist deshalb immer erforderlich. Vielfach ist die Beschränkung auf eine Gesamttrinkmenge von beispielsweise 1,0–1,5 l/Tag schon ausreichend. Die Trinkmenge kann auf 500 ml/Tag unterhalb der täglichen mittleren Urinausscheidung begrenzt werden. Die Trinkmengenbegrenzung wird jedoch insbesondere bei geringer Urinproduktion nicht von jedem Patienten toleriert.

### Fazit für die Praxis

- Zahlreiche Erkenntnisse aus 5 Jahren der klinischen Erfahrung mit Tolvaptan sind in die klinische Behandlung eingeflossen.
- Die Schwere der hyponatriämischen Symptomatik bleibt Richtschnur für das therapeutische Vorgehen.
- Entwickelt sich eine Hirndrucksymptomatik, ist ein zügiges, aber limitiertes und kontrolliertes Vorgehen unter Einsatz von hypertoner Kochsalzlösung erforderlich.
- Im Falle einer Hyponatriämie mit milder und mittelschwerer Symptomatik bei SIADH stellt Tolvaptan heute eine wertvolle therapeutische Bereicherung dar, deren Risiken und Einsatzmöglichkeiten in den letzten Jahren schärfer definiert werden konnten.
- Beim Krankheitsbild der Hyponatriämie gibt es keine Behandlung nach dem Motto „one size fits all“. Vielmehr muss der erfahrene Krankenhausarzt die jeweilige Therapie weiterhin an die individuelle Situation des Patienten anpassen.

### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. J. Hensen**  
KRH Klinikum Nordstadt, KRH  
Klinikum Region Hannover  
Haltenhoffstr. 41,  
30167 Hannover  
johannes.hensen@krh.eu

**Danksagung.** Der Autor dankt Dr. Despina Rudolf, Otsuka Deutschland, für die Bereitstellung von Informationen zum Hyponatriämie-Register und zur PASS sowie für die Beantwortung von Fragen zum aktuellen Stand der Otsuka vorliegenden Nebenwirkungsberichte in Bezug auf Tolvaptan.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Hensen hat in den letzten Jahren Honorare von Otsuka für wissenschaftliche Studien, Vorträge und Beratungstätigkeiten zu Tolvaptan erhalten.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- Bartter FC, Schwartz WB (1967) The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 42:790–806
- Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG et al (2010) Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 21:705–712
- Van Biesen W, Vanholder R (2014) Clinical practice guidelines on diagnosis and treatment of hyponatraemia: response to letter from Otsuka Ltd. *Eur J Endocrinol* 171:L5–L6
- Burst VR, Hensen J (2015) Hyponatriämie – häufig und komplex. Wenn Leitlinien sich widersprechen. *Dtsch Med Wochenschr* (im Druck)
- Chantzichristos D, Drouge H, Dahm P et al (2012) Vårdprogram för hyponatremi. Gothenburg, Schweden. Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård & Svenska Endokrinolog Föreningen. [http://endokrinologforeningen.se/attachments/article/52/Svenskt%20vårdprogram%20för%20hyponatremi\\_120120.pdf](http://endokrinologforeningen.se/attachments/article/52/Svenskt%20vårdprogram%20för%20hyponatremi_120120.pdf). Zugegriffen: 3. Mai 2015
- Dahl E, Gluud LL, Kimer N, Krag A (2012) Meta-analysis: the safety and efficacy of vaptans (tolvaptan, satavaptan and lixivaptan) in cirrhosis with ascites or hyponatraemia. *Aliment Pharmacol Ther* 36:619–626
- Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupart A (2010) Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Crit Care* 14:R184
- Fenske W (2014) Klinische Diagnose und Behandlung von Hyponatriämie (2014). Syllabus. XVII. Intensivkurs für Klinische Endokrinologie, Potsdam. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, S 19–36
- Gheorghiadu M, Konstam MA, Burnett JC et al (2007) Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST clinical status trials. *JAMA* 297:1332–1343
- Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN et al (2015) Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int* (im Druck). DOI: 10.1038/ki.2015.4
- Gross P, Benzting T, Hensen J, Mönig H (2011) Practical approach to hyponatremia. *Dtsch Med Wochenschr* 136:1728–1732
- Grossman A, Thatcher N, Bouloux P et al (2013) Expert panel guidelines for the treatment of hyponatraemia (draft version, presented at Stratford, UK, February 7th–8th 2013)
- Hantman D, Rossier B, Zohlman R, Schrier R (1973) Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. An alternative treatment to hypertonic saline. *Ann Intern Med* 78:870–875
- Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R (2005) Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM* 98:529–540
- Huda MSB, Boyd A, Skagen K et al (2006) Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting. *Postgrad Med J* 82:216–219
- Kenz S, Haas CS, Werth SC et al (2011) High sensitivity to tolvaptan in paraneoplastic syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH). *Ann Oncol* 22:2696
- Konstam MA, Gheorghiadu M, Burnett JC et al (2007) Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 297:1319–1331
- Malhotra I, Gopinath S, Janga KC et al (2014) Unpredictable nature of tolvaptan in treatment of hypervolemic hyponatremia: case review on role of vaptans. *Case Rep Endocrinol* 2014:807054
- Okita K, Sakaida I, Okada M et al (2010) A multicenter, open-label, dose-ranging study to exploratively evaluate the efficacy, safety, and dose-response of tolvaptan in patients with decompensated liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 45:979–987
- Runkle I, Navarro A, Pose A et al (2013) El tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. *Med Clin* 141:507.e1–507.e10
- Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M et al (2006) Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 355:2099–2112
- Spasovski G, Vanholder R, Alolio B et al (2014) Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 170:G1–G47
- Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP (1994) Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 4:1522–1530
- Sterns RH, Hix JK, Silver S (2010) Treating profound hyponatremia: a strategy for controlled correction. *Am J Kidney Dis* 56:774–779
- Sterns RH, Silver SM, Hix JK (2015) Urea for hyponatremia? *Kidney Int* 87:268–270
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al (2012) Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 367:2407–2418
- Velez JCQ, Dopson SJ, Sanders DS et al (2010) Intravenous conivaptan for the treatment of hyponatraemia caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in hospitalized patients: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 25:1524–1531
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A et al (2013) Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 126(10 Suppl 1):S1–42
- Verbalis JG, Grossman A, Höybye C, Runkle I (2014) Review and analysis of differing regulatory indications and expert panel guidelines for the treatment of hyponatremia. *Curr Med Res Opin* 30:1201–1207

## Dr. Michael Busch (Hrsg.) Kompendium Arbeitsmedizin

Ludwigsburg: Busch, Michael 2014, 8. Auflage, 211 S., (ISBN 978-3-00-046696-0), Softcover, 37.00 EUR

Im Oktober 2014 ist die aktuelle Auflage des Kompendiums für Arbeitsmedizin von M. Busch erschienen. Dieses 211 Seiten starke Buch stellt in übersichtlicher Weise die wesentlichen Merkmale der gesamten Breite des Faches Arbeitsmedizin dar. Es bietet sowohl dem Assistenzarzt in der Weiterbildung, als auch dem Facharzt die Möglichkeit sich einen Überblick über die geänderten Gesetze, Verordnungen und Konzepte in dem Fach zu verschaffen. Zahlreiche Kapitel wie das zu der ArbMedVV, DGUV-Vorschrift 1 und Gentechnik-Sicherheitsverordnung sind neu aufgenommen oder angepasst worden. Auch die zur Prüfungsvorbereitung gedachten Fragen sind überarbeitet worden. Insgesamt die lohnenswerte Neuauflage eines Klassikers.

D.A. Groneberg (Frankfurt/Main)