



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Evaluierung der Medikamenten-induzierten Hyponatriämie

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Verfasserin / Verfasser:	Blagojevic Susanna
Matrikel-Nummer:	0147015
Studienrichtung (lt. Studienblatt):	Pharmazie
Betreuerin / Betreuer:	Ao.Univ.Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

Wien, am 05.11.2008

Inhaltsverzeichnis:

1. <u>Einleitung</u>	7
1.1. <u>Definition</u>	7
1.2. <u>Formen</u>	7
1.2.1. Nichthypotonische Hyponatriämie	
1.2.1.1. Hypertonische Hyponatriämie	
1.2.1.2. Isotonische Hyponatriämie	
1.2.1.3. Pseudohyponatriämie	
1.2.2. Hypotonische Hyponatriämie	
1.2.2.1. Hypovolämische hypotone Hyponatriämie	
1.2.2.2. Hypervolämische hypotone Hyponatriämie	
1.2.2.3. Euvolämische hypotone Hyponatriämie	
1.3. <u>Ursachen</u>	9
1.3.1. Hypertonische Hyponatriämie	
1.3.2. Isotonische Hyponatriämie	
1.3.3. Pseudohyponatriämie	
1.3.4. Hypotone Hyponatriämie	
1.4. <u>Differenzialdiagnose</u>	11
1.5. <u>Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)</u>	13
1.5.1. Definition	
1.5.2. Diagnose	
1.5.3. Ursache	
1.6. <u>Symptome der Hyponatriämie</u>	15
1.6.1. Symptome allgemein	
1.6.2. Symptome in Abhängigkeit vom Volumenstatus	
1.6.2.1. Reduziertes extrazelluläres Volumen	
1.6.2.2. Erhöhtes extrazelluläres Volumen	
1.6.3. Osmotische Demyelinisierung	

1.7. <u>Therapie</u>	16
1.7.1. Akute symptomatische Hyponatriämie	
1.7.2. Chronische asymptomatische Hyponatriämie	
1.7.3. Chronische Hyponatriämie mit unspezifischen Symptomen	
1.7.4. Therapie mit Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten	
1.7.4.1. Conivaptan	
1.7.4.2. Tolvaptan	
1.7.4.3. Satavaptan	
1.7.4.4. Lixivaptan	
1.7.4.5. Relcovaptan	
1.7.4.6. Mozavaptan und SSR149415	
 2. <u>Ziel der Arbeit</u>	 26
 3. <u>Methodik und Datenerfassung</u>	 27
3.1. <u>Erstellung eines Arbeitsbehelfes</u>	27
3.1.1. Arbeitsbehelf 1	
3.1.2. Arbeitsbehelf 2	
 4. <u>Ergebnisse</u>	 36
 5. <u>Diskussion</u>	 62
 6. <u>Zusammenfassung</u>	 69
 7. <u>Literaturverzeichnis</u>	 70
 8. <u>Abbildungsverzeichnis</u>	 76
 9. <u>Tabellenverzeichnis</u>	 79
 10. <u>Abkürzungsverzeichnis</u>	 82
 11. <u>Curriculum vitae</u>	 83

1. Einleitung

Hyponatriämie ist die häufigste Elektrolytstörung bei hospitalisierten Patienten. So leiden 23% der mobilen Patienten und 36% der bettlägerigen Patienten bei der stationären Aufnahme in die Geriatrie an Hyponatriämie. Bei 11 bis 18 % der Pflegeheimbewohner (mitunter bis 50%) und bei 2 bis 12% der zu Hause lebenden älteren Menschen kommt eine Hyponatriämie vor (Ellison und Berl 2007, Lia 2006).

1.1. Definition:

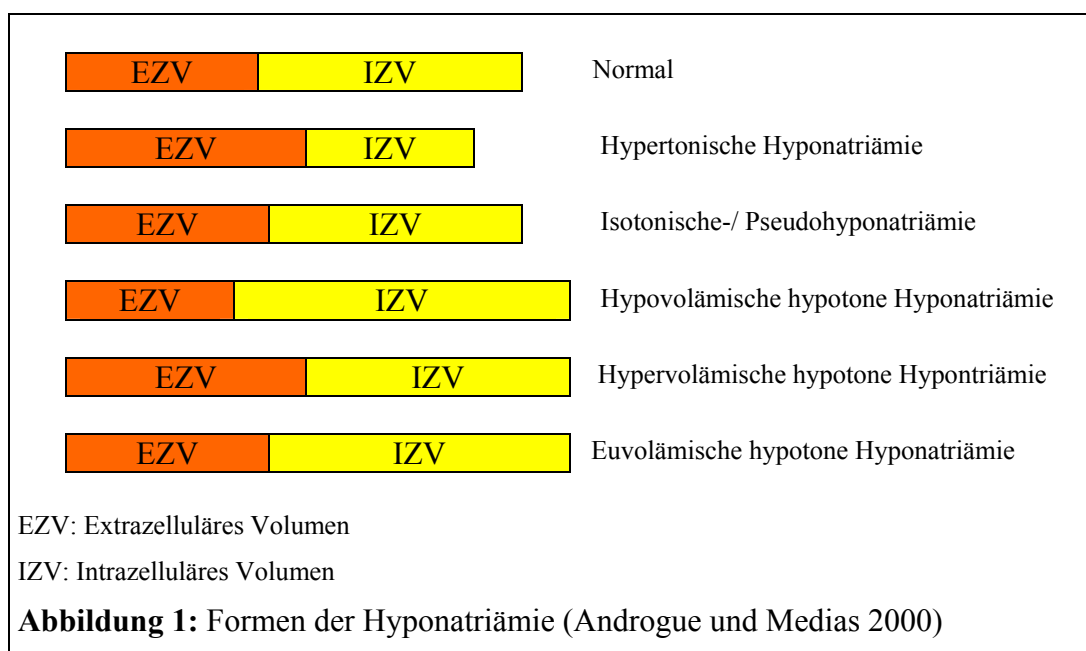
Die Serumkonzentration von Natrium liegt zwischen 136 mmol/l und 150 mmol/l.

Eine Hyponatriämie ist definiert als eine Erniedrigung des Natriums im Serum unter 136 mmol/l (Mutschler et al. 2001, Androgué und Medias 2000).

1.2. Formen:

Normalerweise befinden sich 40% des Gesamtkörperwassers im Extrazellulärraum und 60% im Intrazellulärraum. Liegt eine Hyponatriämie vor, so ist dieses Verhältnis verändert.

Abhängig von diesem neuen Verhältnis wird die Hyponatriämie in verschiedene Formen eingeteilt (Androgué und Medias 2000).



1.2.1. Nichthypotonische Hyponatriämie:

1.2.1.1. Hypertonische Hyponatriämie:

Bei dieser Form der Hyponatriämie kommt es zu einer Verschiebung des Wassers aus dem Intrazellulärraum in den Extrazellulärraum. Dabei wird die Serumosmolarität erhöht und in Folge dessen kann es zu einer Dehydration der Zellen kommen (Androgué und Medias 2000).

1.2.1.2. Isotonische Hyponatriämie:

Bedingt ist die isotonische Hyponatriämie durch die Aufnahme großer Flüssigkeitsmengen, welche isoton sind und kein Natrium enthalten, in den Extrazellulärraum. Dabei kommt es zu keiner Verschiebung des Wassers, wie bei der hypotonischen Hyponatriämie, wodurch die Serumosmolarität unverändert bleibt (Androgué und Medias 2000).

1.2.1.3. Pseudohyponatriämie:

Dies ist eine Unterform der Isotonen Hyponatriämie mit unveränderter Serumosmolartität (Androgué und Medias 2000).

1.2.2. Hypotonische Hyponatriämie (Verdünnungshyponatriämie):

Bei der hypotonischen Hyponatriämie kommt es zu einer Erhöhung des Wassergehaltes in Relation zu einem unveränderten Natriumbestand. Bedingt ist dieser Zustand durch erhöhte Wasseraufnahme oder durch verminderte Wasserexkretion, wodurch die Serumosmolarität erniedrigt wird (Androgué und Medias 2000).

Abhängig vom extrazellulären Volumen wird in verschiedene Unterformen unterteilt:

1.2.2.1. Hypovolämische hypotone Hyponatriämie:

Extrazelluläres Volumen ist erniedrigt (Androgué und Medias 2000).

1.2.2.2. Hypervolämische hypotone Hyponatriämie:

Das extrazelluläre Volumen ist erhöht (Androgué und Medias 2000).

1.2.2.3. Euvolämische hypotone Hyponatriämie:

Extrazelluläres Volumen ist nahezu normal (Androgué und Medias 2000).

1.3. Ursachen :

1.3.1. Hypertonische Hyponatriämie:

Begünstigt wird dies vor allem durch Hyperglykämie oder durch Retention von hypertonischem Mannit. Liegt eine Hyperglykämie vor, so entspricht eine Erhöhung der Glukosekonzentration im Serum um 100 mg/dl ungefähr einer Erniedrigung der Natriumkonzentration im Serum um 1,7 mmol/l (Androgué und Medias 2000).

1.3.2. Isotonische Hyponatriämie:

Eine isotonische Hyponatriämie kann durch Retention von großen isotonischen Flüssigkeitsmengen, die kein Natrium enthalten (z.B.: isotonisches Mannit), verursacht werden (Androgué und Medias 2000).

1.3.3. Pseudohyponatriämie:

Diese Unterform kommt vor allem bei schwerer Hypertriglyzeridämie und Hyperparaproteinämie vor (Androgué und Medias 2000).

1.3.4. Hypotone Hyponatriämie:

Je nach Volumenstatus kommen für eine hypotone Hyponatriämie verschiedene Ursachen in Frage. Dabei wird zwischen hypovolämischer, hypervolämischer und euvolämischer Form unterschieden (Androgué und Medias 2000).

Die genauen Ursachen dafür sind in Abbildung 2 aufgelistet.

Ursachen einer hypotonen Hyponatriämie:

1. Beeinträchtigte renale Wassere exkretion

<u>Hypovolämisch (EZV↓)</u>	<u>Hypervolämisch (EZV↑)</u>	<u>Euvolämisch(EZV↔)</u>
a.) Renaler Salzverlust - Diuretika - Osmotische Diurese - Nebenniereninsuffizienz - Bicarbonaturie (renale tubuläre Azidose) - Ketonurie - Salt-Wasting-Syndrom	a.) kongestive Herzinsuffizienz b.) Zirrhose c.) Nephrotisches Syndrom d.) Schwangerschaft e.) Niereninsuffizienz (akut oder chronisch)	a.) Thiazid Diuretika b.) Hypothyreodismus c.) Nebenniereninsuffizienz d.) SIADH e.) Verringerte Wasserzufuhr - extremer Biertrinker - Tee und Toast Diät
b.) Extrarenale Verluste - Diarrhoe - Erbrechen - Blutverlust - Exzessives Schwitzen (Marathonläufer) - Darmverstopfung - Peritonitis - Pankreatitis - Muskeltrauma - Verbrennungen		

2. Exzessive Wasseraufnahme

- Primäre Polydipsie (oft in Verbindung mit einer geringen Reduktion der Wassere exkretion)
- Verdünnte Säuglingsanfangsnahrung
- Unabsichtliches Verschlucken großer Wassermengen (z.B.: beim Schwimmunterricht)
- Natriumfreie Infusionslösungen (während der Hysteroskopie, Laparoskopie oder transurethralen Resektion der Prostata)
- Multiple Trinkwassereinläufe

Abbildung 2: Formen der hypotonen Hyponatriämie
(Androgué und Medias 2000)

1.4. Differenzialdiagnose der Hyponatriämie:

Nachdem festgestellt wurde, dass eine Hyponatriämie vorliegt, sollte die **Plasmaosmolalität** gemessen werden. Liegt diese zwischen 280 und 295mOsm/kg handelt es sich um eine Isotonische Hyponatriämie. Ist die Plasmaosmolalität höher als 295mOsm/kg, so liegt eine Hypertonische Hyponatriämie vor. Bei einer Hypotonischen Hyponatriämie ist die Plasmaosmolalität niedriger als 280mOsm/kg.

Ist dies der Fall sollte als nächstes die **Harnosmolalität** gemessen werden. Bei einer exzessiven Wassereinnahme ist die Harnosmolalität kleiner als 100mOsm/kg. Liegt die Harnosmolalität über 100mOsm/kg, handelt es sich um eine beeinträchtigte renale Konzentrationsfähigkeit und es sollte weiters das extrazelluläre Volumen festgestellt werden.

Ist das **extrazelluläre Volumen** reduziert, handelt es sich um eine hypovolämische Hyponatriämie und danach sollte das Harnnatrium gemessen werden.

Liegt das **Harnnatrium** über 20mmol/l weist dieses auf einen renalen Flüssigkeitsverlust hin. Bei einem extrarenalen Flüssigkeitsverlust liegt das Harnnatrium unter 10mmol/l. Ist das extrazelluläre Volumen sehr erhöht, liegt eine hypervolämische Hyponatriämie vor. Danach sollte auch bei dieser Form das Harnnatrium gemessen werden. Ein Harnnatrium über 20mmol/l weist auf eine Niereninsuffizienz und eines unter 10mmol/l auf eine ödemtöse Erkrankung (Herzinsuffizienz, Zirrhose oder Nephrotisches Syndrom) hin. Ist das extrazelluläre Volumen erhöht und das Harnnatrium liegt über 20mmol/l, handelt es sich um eine euvolämische Hyponatriämie. Die Ursachen für eine euvolämische Hyponatriämie können unter anderem SIADH, „reset osmostat“ (= neuer Normwert, z.B: bei Schwangerschaft oder Tbc-Meningitis), Endokrinopathien (Hypothyroidismus, Glucocorticoidmangel) oder eine durch Diuretika verursachte Kaliumdepletion sein. Eine Zusammenfassung der Differentialdiagnose ist in Abbildung 3 zu sehen. (Douglas 2006, Schürer 2001).

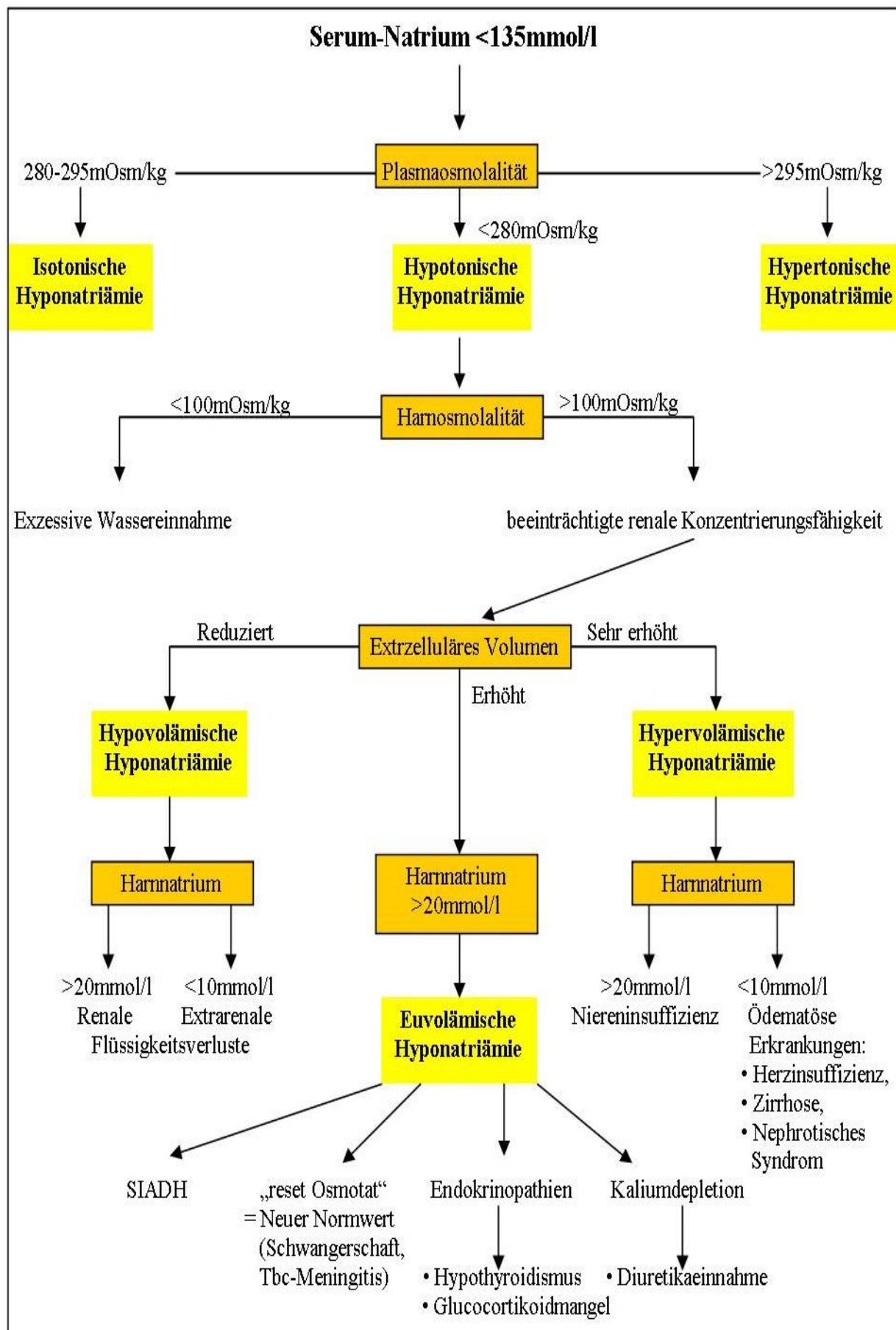


Abbildung 3: Differenzialdiagnose der Hyponatriämie (Douglas 2006, Schürer 2001).

1.5. Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH):

1.5.1. Definition:

Das Syndrom der inadäquaten ADH (Antidiuretisches Hormon oder Vasopressin)-Sekretion (SIADH) ist die häufigste Ursache einer hypotonischen Hyponatriämie. Dabei kommt es durch erhöhte ADH-Ausschüttung zu einer Retention von freiem Wasser, was wiederum zu einem maximal konzentrierten Harn und dadurch zu einer Verdünnungshyponatriämie (hypotone Hyponatriämie) führt. Auffällig ist, dass jene Patienten mit einem SIADH nicht wie erwartet hypervolämisch sondern euvolämisch sind. Dies kommt dadurch zustande, dass die Regulation des Körperflüssigkeitsvolumens (d.h. der Natriumausscheidung) nicht beeinträchtigt ist (Krisper 2004; Ellison und Berl 2007).

1.5.2. Diagnose eines SIADH:

- Erniedrigte Osmolarität (< 275 mOsm/kg Wasser)
- Harnosmolarität > 100 mOsm/kg Wasser während Hypotonizität
- Klinische Euvolämie:
 - Keine klinischen Zeichen einer Erniedrigung des EZV
 - Keine Orthostase, Tachykardie, erniedrigter Hautturgor oder trockene Schleimhaut
 - Keine klinischen Zeichen einer Erhöhung des EZV
 - Keine Ödeme oder Ascites
- Harnnatrium > 40 mmol/l bei normaler Ernährung mit Salzaufnahme
- Keine Einnahme von Diuretika
- Harnsäure im Plasma < 4 mg/dl
- BUN < 10 mg/dl
- Normale Schilddrüsenfunktion und Nebennierenfunktion
- Erhöhte Plasma ADH Konzentration, trotz Hypotonizität und klinischer Euvolämie
- Keine Korrektur der Hyponatriämie nach Gabe von 0,9%iger NaCl-Lösung
- Korrektur der Hyponatriämie durch Flüssigkeitsrestriktion (Ellison und Berl 2007)

1.5.3. Ursache

Das SIADH kann durch Tumorerkrankungen sowie Erkrankungen der Lunge und des ZNS verursacht werden (siehe auch Abbildung 4).

<u>Ursachen einer SIADH induzierten Hyponatriämie</u>	
1. Maligne Ursachen	
• Karzinom:	Lunge: kleinzellig, mesothelial Oropharynx Gastrointestinaltrakt: Magen, Duodenum, Pankreas Urogenitaltrakt: Urether, Blase, Prostata, Endometrium Endokrine Thymoma
• Lymphom	
• Sarkom:	Ewing's Sarkom
2. Lungenerkrankungen	
• Infektionen:	- Bakterielle oder virale Pneumonie, Pulmonaler Abzess, Tuberkulose, Aspergillose
• Asthma, Zystische Fibrosen, Respiratorisches Versagen	
3. ZNS-bedingte Ursachen	
• Infektionen:	- Enzephalitis, Meningitis, Gehirnabzess, Rocky-Mountain-Fleckfieber, AIDS
• Blutungen:	- Subdurale Hämatome, Subarachnoide Hämorrhagien, Zerebrovaskuläre Unfälle, Gehirntumor, Hirntrauma, Hydrozephalus, Tiefe Sinusthrombose,
• Andere Ursachen	- Multiple Sklerose, Guillan-Barré-Syndrom, Shy-Drager-Syndrom, Delirium tremens, Akute intermittierende Porphyrie
4. Medikamenteninduziert	
• ADH- Analoga:	- Desmopressin, Oxytocin, Vasopressin
• ADH- Stimulierend:	- Amiodaron, Antipsychotika, Carbamazepin, Chlorpropamid, Clofibrat, Cyclofosphamid, Ifosphamid, MAO- Hemmer, MDMA, NARI, Narkotika, NSAR, Rauchen und Nikotinersatztherapie, Opiate, SNRI, SSRI, Trizyklische AD, Vincristin
5. Andere Ursachen:	
• Angeboren (erhöhte Funktion des Vasopressin- V2- Rezeptors durch Mutation)	
• Idiopathisch	
• Vorübergehend (Allg. Anästhesie, Erbrechen, Schmerz, Stress)	

Abbildung 4: Ursachen einer SIADH induzierten Hyponatriämie (Ellison und Berl 2007, Fourlanos und Greenberg 2003, Yeates et al. 2004, Schulz 2006, Shavit und Sherer 2007, Masche 2001)

1.6. Symptome der Hyponatriämie:

1.6.1. Symptome allgemein:

Die Symptome einer Hyponatriämie hängen von der Dauer, der Form und von der Schnelligkeit mit der die Senkung erfolgte, ab.

Viele Patienten zeigen bei einer langsamen Senkung der Serum-Natriumkonzentration bis zu 125 mmol/l keine Symptome.

Bei zu schneller und starker Senkung der Natriumkonzentration unter 125 mmol/l können Komplikationen wie Anfälle, Koma, irreversible Gehirnschäden, respiratorische Störungen und Hernien im Hirnstamm auftreten. Diese Komplikationen kommen vor allem in Verbindung mit exzessiver Wasseraufnahme in euvolämischen Patienten vor. Am Anfang der Hyponatriämie treten unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Halluzinationen, Lethargie, Bradykardie, Schwäche, Respiratorische Depression und Krämpfe auf (Androgué und Medias 2000, Munger 2007).

1.6.2. Symptome in Abhängigkeit vom Volumenstatus

Abhängig vom Volumenstatus können auch unterschiedliche Symptome auftreten.

1.6.2.1. Reduziertes extrazelluläres Volumen (Hypovolämisch):

- Trockene Schleimhaut
- Tachykardie
- Hypotension
- Oligurie
- Erhöhtes spezifisches Gewicht des Harns
- Erhöhte Harnsäure im Serum
- Erhöhtes Kreatinin (Foulanos und Greenberg 2003)

1.6.2.2. Erhöhtes extrazelluläres Volumen (Hypervolämisch):

- Erhöhter venöser Jugularisdruck
- Tachykardie
- Tachypnoe
- Vermehrte Herzgeräusche
- Knistern in der Lungenbasis
- Ödeme (Foulanos und Greenberg 2003)

1.6.3. Osmotische Demyelinisierung

Ein großes Augenmerk sollte vor allem auf das Auftreten von zerebralen Ödemen gelegt werden, die besonders bei einer hypotonischen Hyponatriämie vorkommen. Dabei gelangt aufgrund des osmotischen Gefälles zuviel Wasser ins Gehirn, was zum Anschwellen des Gehirns und zu einer osmotischen Demyelinisierung führen kann. Die Folgen einer osmotischen Demyelinisierung sind unter anderem neurologische Dysfunktion, Lähmung, Anfälle, Koma und Tod.

Das gleichzeitige Auftreten einer Leberinsuffizienz, Kaliummangel und Mangelernährung erhöhen das Risiko einer osmotischen Demyelinisierung.

Eine osmotische Demyelinisierung wurde auch bei der Monotherapie der Hyponatriämie durch Restriktion von Wasser und bei zu schneller Korrektur der Hyponatriämie auf die normale Natrium Serumkonzentration beobachtet (Androgué und Medias 2000).

1.7. Therapie

Vor Beginn der Therapie der Hyponatriämie sollte der Schweregrad der Symptome (akut oder chronisch) und der Volumenstatus des Patienten (hypo-, eu- oder hypervolämisch) erhoben werden. Liegt eine nichthypotonische Hyponatriämie vor, sollte die Grundursache vor der Behandlung der Hyponatriämie behoben werden (z.B.: Hyperglykämie) (Androgué und Medias 2000).

1.7.1. Akute symptomatische Hyponatriämie:

Die Behandlung der Hyponatriämie ist abhängig von der Dauer und von der Ausprägung der Symptome. Als akut bezeichnet man eine Hyponatriämie deren Entstehung nicht länger als 48 Stunden zurückliegt. Schwere Hyponatriämie zeichnet sich durch das Vorhandensein von neurologischen Symptomen aus.

Schwere akute symptomatische Hyponatriämie wird mit hypertoner Natriumchlorid-Lösung (3%) behandelt. Die Korrekturrate des Serum-Natriums beträgt 1- 2 mmol/l/h. Dabei darf sie nicht höher als 8-10 mmol/l/24h bzw. nicht höher als 18-25 mmol/l während der ersten 48 Stunden sein, selbst wenn die Hyponatriämie akut ist. Eine Erhöhung des Serum-Natriums um mehr als 8-10 mmol/l/24h kann zu schweren zerebralen Schäden durch osmotische Demyelinisierung führen.

Zur Korrektur des Natriumdefizits kann auch eine Kombination mit Furosemid (20mg intravenös) in Erwägung gezogen werden (v.a. bei Patienten deren extrazelluläres Volumen erhöht ist) (Krisper 2004, Munger 2007, Ellison und Berl 2007).

1.7.2. Chronische asymptomatische Hyponatriämie:

Bei diesen Patienten wird in erster Linie Wasserrestriktion empfohlen. Diese sollte aber vorher auf die Konzentration der im Urin und im Plasma vorhandenen Elektrolyte abgestimmt werden. Unterstützend dabei ist auch Nahrung, die Natrium und Proteine enthält. Orale Gabe von Harnstoff (30g pro Tag) ist auch effizient, jedoch ist dabei die Compliance der Patienten sehr gering. Demeclocyclin (300-600mg zweimal täglich) reduziert zwar die Harn-Osmolalität und erhöht das Serum-Natrium, aber die Wirkung variiert und zudem ist es auch noch nephrotoxisch. Demeclocyclin ist ein Tetracyclinderivat, welches derzeit nur in den USA erhältlich ist. Lithium wird nicht mehr empfohlen, da es schwere neurologische Nebenwirkungen hat, kardiotoxisch ist und zu gastrointestinalen Störungen führen kann (Ellison und Berl 2007, Munger 2007).

1.7.3. Chronische Hyponatriämie mit unspezifischen Symptomen:

Die Behandlung einer Hyponatriämie, deren Dauer nicht mehr festgestellt werden kann und deren Symptome unspezifisch sind (zum Beispiel Kopfschmerzen oder Lethargie), ist sehr schwierig. Um das Risiko einer osmotischen Demyelinisierung (welche bei einer zu schnellen Korrektur entstehen kann) möglichst niedrig zu halten, wird eine Korrekturrate von 0,5 bis 1,0 mmol/l/h mit Natriumchlorid-Lösung (also eine Erhöhung des Serum-Natriums) empfohlen; bei einer symptomatischen Hyponatriämie, deren Dauer nicht festgestellt werden kann, ist die Korrekturrate niedriger.

Dabei darf die Korrekturrate nicht höher als 8 mmol/l/24h und 18 mmol/l/48h sein. Um eine Überkorrektur zu vermeiden, sollte die Korrektur alle 2 bis 3 Stunden überprüft werden.

Um zerebrale Ödeme auszuschließen und um das Ausmaß der Korrektur zu bestimmen, wird auch ein CT oder ein MRT des Schädels empfohlen (Ellison und Berl 2007).

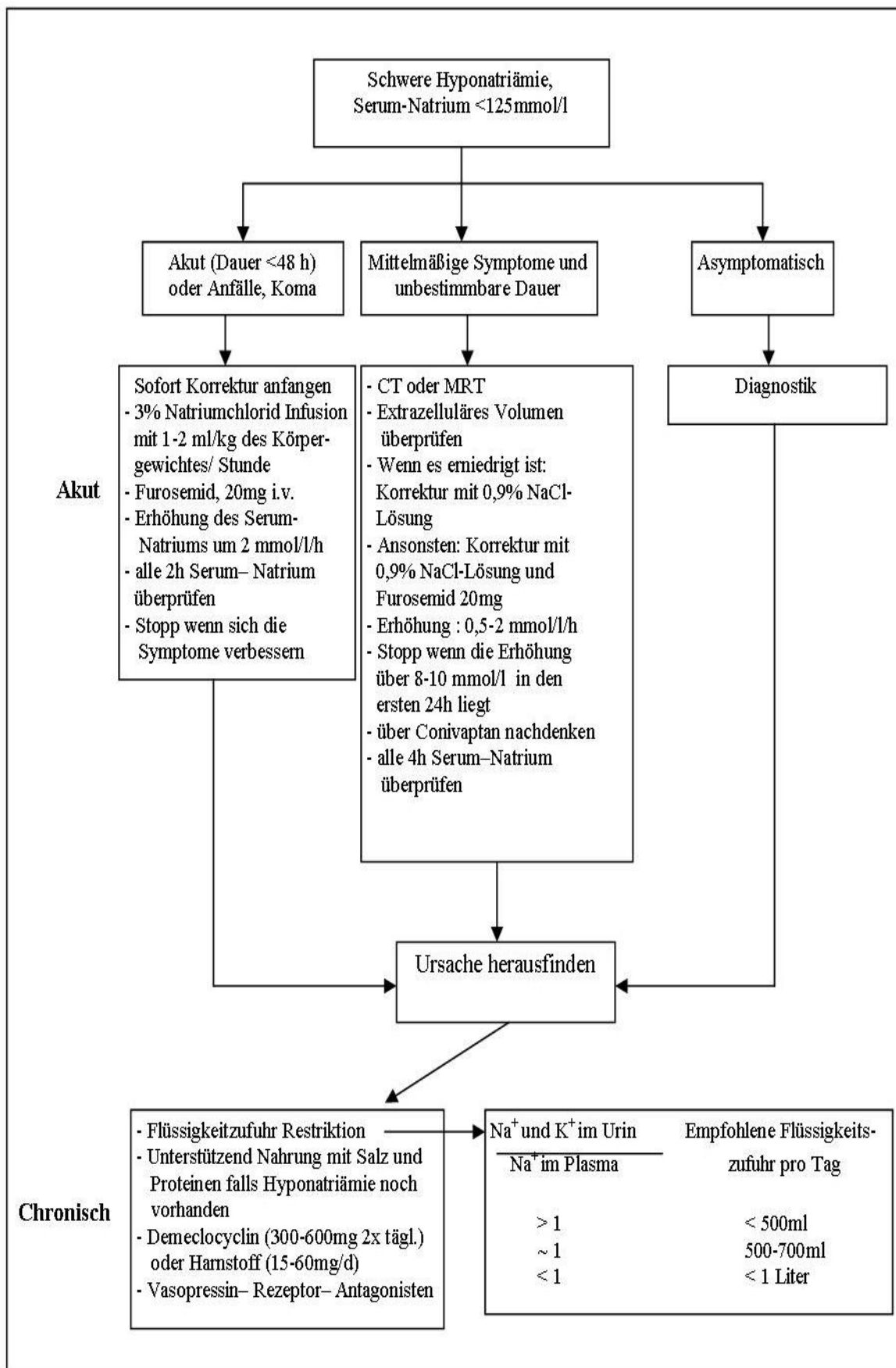


Abbildung 5: Therapie der Hyponatriämie mit einem SIADH (Ellison und Berl 2007)

1.7.4. Therapie mit Vasopressin- Rezeptor- Antagonisten:

Vasopressin ist ein neuropeptidisches Hormon, welches eine wichtige Rolle bei der Kreislaufregulation, Natrium-Homöostase und bei der Regulation der Serum-Osmolalität spielt. Verschiedene Krankheitsbilder werden mit einer erhöhten Vasopressin-Konzentration in Verbindung gebracht. Dazu zählen unter anderem Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und das SIADH. Es werden 3 verschiedene Vasopressin-Rezeptor-Subtypen (V1A-, V1B- und V2-Rezeptor-Subtyp), durch welche die Wirkung von Vasopressin gesteuert wird, unterschieden. Eine Aktivierung des V1A-Rezeptors, der sich in den vaskulären glatten Muskelzellen und im Myocard befindet, führt zu einer Vasokonstriktion, erhöhter Nachlast und zu einer Hypertrophie des Herzmuskels. Weiters findet man V1A-Rezeptoren in den Lymphozyten und Monozyten. Diese sind beteiligt an der Freisetzung des Koagulationsfaktors, an der Plättchenaggregation und im adrenergen Cortex an der Glykogenolyse. Der V1B-Rezeptor ist im Hypophysenvorderlappen lokalisiert und führt bei Aktivierung zu einer Ausschüttung von β -Endorphinen und des Hormons Adrenocorticotropin. Der V2-Rezeptor befindet sich im Sammelrohr und führt bei der Aktivierung durch Vasopressin zu Absorption von freiem Wasser (Ali et al. 2007, Water 2007)

<u>Vasopressin-Rezeptoren</u>		
Rezeptor Subtyp	Wirkort	Wirkung
V1A	Vaskuläre glatte Muskelzellen und Myokard	Vasokonstriktion, $\uparrow$ Nachlast, Hypertrophie
	Lympho-und Monozyten	Freisetzung des Koagulationsfaktor
	Blutplättchen	Plättchenaggregation
	Adrenerger Cortex	Glykogenolyse
V1B	Hypophysenvorderlappen	ACTH (Corticotropin) und β -Endorphin Freisetzung
V2	Niere (Sammelrohr)	Absorption von freiem Wasser

Abbildung 6: Vasopressin-Rezeptor-Subtypen und ihre physiologischen Wirkungen (Ali et al. 2007, Water 2007).

Vaptane sind oral und/oder intravenös wirksame, nicht-peptidische Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten. Dazu zählen die selektiven oralen V1A-Rezeptor-Antagonisten mit den Vertretern OPC-21268 und SR49059 (Relcovaptan), der V1B-Rezeptor-Antagonist SSR149415, die V2-Rezeptor-Antagonisten wie OPC-31260 (Mozavaptan), OPC-41061 (Tolvaptan), VPA-985 (Lixivaptan), SR121463 (Satavaptan), VP-343, FR-161282 und die nicht selektiven V1a/V2-Rezeptor-Antagonisten wie YM-087 (Conivaptan), JTV-605 und CL-385004 (Serradeil-Le Gal et al. 2002, Decaux 2007, Decaux et al. 2008).

Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten			
V1A-selektive Rezeptor- Antagonisten	V1B-selektive Rezeptor- Antagonisten	V2-selektive Rezeptor- Antagonisten	NichtselektiveV1a/V2 Rezeptor- Antagonisten
OPC-21268 SR49059 (Relcovaptan)	SSR149415	OPC-31260 (Mozavaptan) OPC-41061 (Tolvaptan) VP-343 FR-161282 VPA-985 (Lixivaptan) SR121463 (Satavaptan)	JTV-605 YM-087 (Conivaptan) CL-385004

Abbildung 7: Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten (Serradeil-Le Gal et al. 2002, Decaux 2007, Decaux et al. 2008)

1.7.4.1. Conivaptan

Conivaptan (Vaprisol®) ist ein nichtselektiver Vasopressin-Rezeptor-Antagonist, der 2005 von der Food and Drug Administration (FDA) zur intravenösen Therapie der euvolämischen Hyponatriämie und 2007 zur intravenösen Behandlung der hypervolämischen Hyponatriämie zugelassen wurde. Conivaptan wird über Cytochrom P4503A4 metabolisiert, dadurch kann es zu unerwünschten Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die über die gleiche Isoform metabolisiert werden, kommen (Ellison und Berl 2007). In einer multizentrischen, randomisierten und placebokontrollierten Studie von Zelster et al. (2007), wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenösem Conivaptan bei 84 hospitalisierten Patienten mit euvolämischer oder hypervolämischer Hyponatriämie untersucht. Die Patienten bekamen

zuerst einen Bolus von 20mg, danach entweder 40mg/d oder 80mg/d intravenöses Conivaptan; die Studie dauerte 96 Stunden. Resultat dieser Studie war, dass bei Patienten mit euvolämischer oder hypervolämischer Hyponatriämie eine 4-tägige Infusion mit 40mg/d Conivaptan zu einer signifikanten Erhöhung des Serum-Natriums führt und diese auch gut toleriert wird.

In einer randomisierten, doppel-blind und placebokontrollierten Studie (Udelson et al. 2001) wurde an 142 Patienten mit vorhandener symptomatischer Herzinsuffizienz NYHA 3/4 (New York Heart Association), der hämodynamische Effekt von intravenösem Conivaptan anhand einer Einzeldosis von 10, 20 oder 40mg getestet. Die Patienten wurden 3-6 Stunden nach Applikation jener Dosierung untersucht. Conivaptan führte bei vorhandener Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung der Hämodynamik sowie zu einer dosisabhängigen Erhöhung der Urinausscheidung, ohne dabei den Blutdruck oder die Herzfrequenz zu verändern.

Ghali et al. (2006) führte eine weitere multizentrische, randomisierte und placebokontrollierte Studie durch, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Conivaptan bei 74 Patienten mit euvolämischer oder hypervolämischer Hyponatriämie zu untersuchen. Die Studie dauerte 5 Tage und die Patienten bekamen entweder 40 oder 80mg Conivaptan pro Tag. Die Studie zeigte, dass 40 oder 80mg/d orales Conivaptan gut toleriert wurden und zu einer effizienten Korrektur des Serum-Natriums führten. Die häufigsten Nebenwirkungen bei den Patienten, die Conivaptan eingenommen hatten, waren Kopfschmerzen, orthostatische Hypotonie, Übelkeit und Darmträgheit.

Im Rahmen der ADVANCE (A Dose evaluation of a Vasopressin Antagonist in CHF patients undergoing Exercise) Studie wurde bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz und eingeschränkter körperlicher Belastung die Wirkung von verschiedenen Dosierungen Conivaptan untersucht (Russell et al. 2003).

1.7.4.2. Tolvaptan

Tolvaptan ist ein selektiver oraler Antagonist, der Vasopressin daran hindert, an den V2-Rezeptor im distalen Nephron zu binden. Tolvaptan induziert weiters die Exkretion von elektrolytfreiem Wasser ohne dabei die Elektrolytausscheidung zu beeinflussen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz führt Tolvaptan zu einer Erniedrigung des Körpergewichtes und Ausschwemmung von Ödemen sowie zu einer Erhöhung des Serum-Natriums, ohne dabei eine Nebenwirkung auf die Serumelektrolyte, Vitalzeichen oder die renale Funktion zu haben. Die Wirkung von Tolvaptan wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, doppel-blind Studien an insgesamt 448 Patienten mit euvolämischer oder hypervolämischer Hyponatriämie untersucht. Eine davon war die SALT-1 Studie

(Sodium Assessment with Increasing levels of Tolvaptan), die in den USA durchgeführt wurde und die andere war die SALT-2 Studie, die weltweit durchgeführt wurde. Die Patienten bekamen 15mg orales Tolvaptan pro Tag über einen Zeitraum von 30 Tagen. Die Dosierung wurde abhängig von der Serum-Natrium Konzentration auf 30mg/d oder sogar 60mg/d erhöht. Ergebnis dieser Studien war, dass Tolvaptan bei Patienten mit einer euvolämischen oder hypervolämischen Hybernatriämie nach 4 bzw. 30 Tagen zu einer signifikanten Erhöhung des Serum-Natriums führt und die häufigsten Nebenwirkungen Durst und trockener Mund waren (Schrier et al. 2006).

Die ECLIPSE Studie (Effect of Tolvaptan on Hemodynamic Parameters in subjects with heart failure), ist eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie (Kaufmann 2007). In dieser Studie erhielten 180 Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA 3/4) eine orale Einzeldosis von entweder 15, 30 oder 60mg Tolvaptan. Drei Stunden nach Applikation führte Tolvaptan zu einer signifikanten Erhöhung der Urinexkretion. Weiters kam es, 3-8 Stunden nach Applikation, zu einer Reduktion des Druckes in den Lungenarterien und im rechten Vorhof. Dabei wurden die Auswurfleistung des linken Ventrikels, der Herzindex, der systemische vaskuläre Widerstand, die Herzfrequenz und der Blutdruck nicht beeinflusst. Die häufigsten Nebenwirkungen, vor allem in der 60mg Gruppe, waren trockener Mund, Durst, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Angstgefühl und Hämaturie.

Udelson et al. (2007) untersuchten in der METEOR-Studie (Multicenter Evaluation of Tolvaptan Effect on Remodelling) die Wirkung von Tolvaptan auf das linksventrikuläre enddiastolische Volumen. Es wurden täglich 30mg Tolvanptan oral an 240 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter systolischer Funktion verabreicht. Es wurde jedoch nach einem Jahr kein signifikanter Effekt von Tolvaptan auf das linsventrikuläre Volumen bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz festgestellt. Allerdings war eine signifikante Reduktion der Mortalität festzustellen sowie eine Reduktion der durch die Herzinsuffizienz bedingten Krankenhausaufenthalte (Phend und Zaleznik 2008, Brookes und Udelson 2005).

In der ACTIV in CHF-Studie (Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure), einer multizentrischen, randomisierten und placebokontrollierten Studie (Rossi et al. 2007, Verbalis 2006), die an 319 Patienten (davon 69 mit Hyponatriämie) mit verschlechterter chronischer Herzinsuffizienz durchgeführt wurde, wurde der Effekt von Tolvaptan auf die Mortalität und das Serum-Natrium untersucht. Die Patienten bekamen entweder 30, 60 oder 90 mg Tolvaptan peroral. Eine 60-tägige Therapie mit Tolvaptan bewirkte eine Verbesserung des Serum-Natriums, Reduktion des Körpergewichtes und führte zu einer verbesserten Überlebensrate.

In einer weiteren Studie, der EVEREST-Studie (The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan), einer randomisierten, doppel-blinden und placebokontrollierten Studie, wurde der Effekt von oralem Tolvaptan an 4133 hospitalisierten Patienten mit progredienter Herzinsuffizienz untersucht (Konstam et al. 2007, Verbalis 2006). Die Patienten erhielten dabei 30mg Tolvaptan pro Tag 7 Tage lang. Zwar kam es schon nach einem Tag zu einer Reduktion der Dyspnoe und des Körpergewichtes und nach sieben Tagen, bei jenen Patienten die eine Hyponatriämie aufwiesen, zu einer signifikanten Erhöhung des Serum-Natriums; jedoch zeigte Tolvaptan keinen Effekt auf die Mortalität oder Morbidität in Zusammenhang mit akuter Herzinsuffizienz. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die in dieser Studie teilgenommen hatten, waren Durst und trockener Mund.

Weiters wurden die renalen und neurohumoralen Effekte von 30mg Tolvaptan und 80mg Furosemid in einer open-label, randomisierten, placebokontrollierten, cross-over Studie, an 14 Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA 2/3) verglichen. Die Patienten bekamen entweder Placebo oder 30mg Tolvaptan am ersten Tag und am dritten Tag wurden die Gruppen getauscht. Am fünften Tag bekamen alle Gruppen 80mg Furosemid. Man kam zu dem Schluss, dass Tolvaptan ein effektives Aquaretikum ist ohne dabei Nebenwirkungen auf die renale Hämodynamik oder die Natrium- und Kaliumexkretion zu haben (Costello-Boerrigter et al. 2006).

In einer anderen Studie die an Ratten, mit einer autosomal, rezessiven polycystischen Nierenerkrankung durchgeführt wurde, wurde herausgefunden, dass Tolvaptan einen günstigen Einfluß auf diese haben (Bennett 2005, Phend und Zaleznik 2008).

1.7.4.3. Satavaptan

Die Langzeitwirkung und Sicherheit von Satavaptan, einem oralen lang wirksamen V2-Rezeptor-Antagonisten, wurde anhand einer Studie an 34 Patienten mit einer Hyponatriämie aufgrund eines SIADH untersucht. Der erste Teil der Studie dauerte einen Monat (5 Tage doppel-blind und 23 Tage open-label) und die Patienten bekamen entweder 25 oder 50 mg/d Satavaptan zusätzlich zu einer Wasserrestriktion von <1500ml/d. Ergebnis dieser 1 monatigen Studie war, dass Satavaptan effektiv und sicher bei der Behandlung einer SIADH induzierten Hyponatriämie ist und es sich bei der Erhöhung des Serum-Natriums um einen dosisabhängigen Effekt (50 mg besser als 25mg/d) handelt. Der zweite Teil der Studie, der 12 Monate dauert und bei dem die Patienten 12,5, 25 oder 50mg/d Satavaptan bekommen, ist noch nicht abgeschlossen (Verbalis 2006, Soupart et al. 2006). In einer weiteren Studie wurde Satavaptan an Ratten mit Zirrhose, Ascites und eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Die Dosis an Satavaptan betrug dabei 0,5mg/kg und wurde 10 Tage lang oral verabreicht.

Ergebnis dieser Untersuchung war, dass Satavaptan eine normale Harnexkretion wieder herstellen und die Hyponatriämie vollständig korrigieren konnte (Serradeil-Le Gal et al. 2002).

1.7.4.4. Lixivaptan

Dieses Vaptan wird zurzeit in einer randomisierten, placebokontrollierten und doppel-blinden Studie, der THE BALANCE Studie (Treatment of Hyponatremia based on lixivaptan in NYHA Class 3/4 Cardiac Patient Evaluation) an 650 Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz in Verbindung mit einer Hyponatriämie untersucht. Getestet wird, ob Lixivaptan sicher ist und bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Serum-Natrium Konzentration erhöht wird (CardioKine Inc. 2008). In einer anderen Studie (Wong et al. 2003, Verbalis 2006) die multicenter, randomisiert und placebokontrolliert durchgeführt wurde, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von 3 verschiedenen Dosierungen Lixivaptan über 7 Tage bei Patienten mit einer Hyponatriämie untersucht. Die 44 Patienten (davon 33 mit Zirrhose, 6 mit chronischer Herzinsuffizienz und 5 mit SIADH) bekamen entweder 25, 125 oder 250 mg Lixivaptan 2x täglich. Nach sieben Tagen kam es zu einer signifikanten dosisabhängigen Erhöhung der freien Wasserclearance, ohne dabei signifikant den orthostatischen Blutdruck oder das Serum-Kreatinin zu verändern. Weiters kam es in jenen Gruppen, die 125 oder 250mg Lixivaptan bekommen hatten, zu einer signifikanten Erniedrigung des Plasma-Vasopressins. Dadurch kam man zu dem Schluss, dass Lixivaptan in einer angemessenen Dosierung effektiv und sicher ist, um abnormale renale Wasserstörungen und Hyponatriämie in Verbindung mit Wasserretention zu behandeln. Jedoch können höhere Dosen zu einer Dehydration führen und benötigen deshalb einer strengen Überwachung. Weiters wurde Lixivaptan bei 60 Patienten mit Hyponatriämie und Zirrhose, die entweder 50 oder 100mg Lixivaptan bzw. ein Placebo sieben Tage lang bekamen, untersucht (Verbalis 2006). Dabei kam es zu einer signifikanten Erhöhung des Natriumwertes und in höherer Dosierung zu einer Reduktion des Körpergewichtes. Weiters kam es zu einer dosisabhängigen Erhöhung des Urinvolumens und zu einer signifikanten Erhöhung der Clearance von freiem Wasser am Ende der Studie. Nebenwirkungen waren in der Gruppe die Lixivaptan bekam unter anderem erhöhter Durst.

1.7.4.5. Relcovaptan

Relcovaptan ist ein oraler selektiver V1A-Rezeptor-Antagonist. Dieser wurde in einer randomisierten, doppel-blinden und placebokontrollierten Studie an 18 Frauen, die in der 32.-36. Schwangerschaftswoche waren und in letzter Zeit mindestens 4 uterine Kontraktionen (≥ 30 Minuten) hatten, zur Behandlung von vorzeitigen uterinen Kontraktionen getestet. Die Patientinnen bekamen entweder 1x 400mg Relcovaptan oder Placebo. Danach wurden in den folgenden 6 Stunden nach Applikation, die uterinen Kontraktionen registriert. Dabei fiel auf, dass die Gabe von Relcovaptan die Häufigkeit uteriner Kontraktionen reduziert (Steinwall et al. 2005).

In einer weiteren randomisierten, doppel-blinden, placebokontrollierten, cross-over Studie wurde die Wirkung von Relcovaptan bei der Prävention von Dysmenorrhoe untersucht. Die Patientinnen mussten dabei mindestens 4 Stunden bzw. maximal 3 Tage vor der Menstruation bzw. vor dem Auftreten von menstruellen Schmerzen eine Dosis von entweder 100mg oder 300mg Relcovaptan zu sich nehmen. Den Patientinnen war es erlaubt eine weitere Dosis Relcovaptan zu sich zu nehmen, falls es zu keiner Milderung mit der ersten Dosis kam. Die Studie zeigte, dass Relcovaptan dosisabhängig (300mg am besten) einen signifikanten Effekt bei der Prävention der Dysmenorrhoe erzielen konnte (Brouard et al. 2000).

Relcovaptan wurde auch zur Behandlung des Raynaud's Syndroms in einer einzel-zentrischen, doppel-blinden, placebokontrollierten und randomisierten crossover Studie (Hayoz et al. 2000) an 20 Patienten untersucht. Die Studie dauerte 14 Tage lang und die Patienten bekamen entweder 1x täglich 300mg Relcovaptan oder 1x täglich ein Placebo für 7 Tage. Die 1x tägliche Gabe von 300mg Relcovaptan hatte bei Patienten mit einem Raynaud's Syndrom einen günstigen Effekt auf den systolischen Druck in den Fingern und auf die Wiederherstellung der Temperatur nach Reizung mit Kälte, ohne dabei Nebenwirkungen hervorzurufen.

1.7.4.6. Mozavaptan und SSR149415

Mozavaptan (OPC-31260, Physuline[®]) ist ein oraler selektiver V2-Rezeptor-Antagonist, der in Japan zur Behandlung des paraneoplastischen SIADH zugelassen ist (Schrier et al. 2006). Die aquaretische Wirkung von Mozavaptan bei der Behandlung von Hyponatriämie in Verbindung mit einem Übermaß an ADH und Wasserretention, wurde in einer Studie von Shimizu (1995) bestätigt. Dazu wurden die Wasser und- Elektrolytexkretion bei gesunden Patienten, die unter Wasserrestriktion standen und somit hydropenisch waren, untersucht. Die intravenös verabreichte Gabe von OPC-31260 verursachte eine dosisabhängige Erhöhung des Harnvolumens und eine Erniedrigung der Harnosmolalität, ohne dabei eine signifikante

Veränderung der Natriumexkretion oder der anderen Elektrolyte zu bewirken. In einer anderen Studie von Saito et al. (1997) wurde die akute aquaretische Wirkung von OPC-31260, durch welche eine Hyponatriämie bei 11 Patienten (9 Männer und 2 Frauen) mit einem SIADH verbessert wurde, 3 Tage lang untersucht und bestätigt. Tag 1 der Studie war der Kontrolltag und die Patienten bekamen am zweiten und am dritten Tag je eine Einzeldosis von entweder 0,25mg/kg oder 0,5mg/kg OPC-31260 intravenös verabreicht. Dies bewirkte, dass das Harnvolumen erhöht und die Harnosmolalität unter 225mOsm/kg H₂O erniedrigt wurde. Dieser diuretische Effekt war unabhängig von einer Erhöhung der Harnausscheidung. Die durch 0,5mg/kg OPC-31260 verursachte Aquarese, bewirkte eine signifikante Erhöhung des Natriums im Serum um ungefähr 3mmol/l. Der antagonistische Effekt von OPC-31260 hielt 4 Stunden nach Applikation an. In einer Studie von Wang et al. (2005) wurde die Effektivität von Mozavaptan zur Behandlung von polycystischen Nierenerkrankungen an Ratten bestätigt

SSR149415 ist ein oraler selektiver V1B-Rezeptor-Antagonist und man vermutet, dass er einen therapeutischen Effekt auf ACTH-sekretierende Tumore und auf verschiedene die Emotionen betreffende Krankheiten, wie zu Beispiel Stress-verbundene Krankheiten, Angst und auch Depressionen hat (Serradeil-Le Gal et al. 2002).

2. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Diplomarbeit war es, einen Überblick über die verschiedenen Formen der Hyponatriämie, deren Ursachen und Symptome zu geben. Es sollte auf alle Therapiemaßnahmen eingegangen werden und insbesondere neue Möglichkeiten auf diesem Gebiet aufgezeigt werden. Um herauszufinden, durch welche Faktoren am häufigsten die Ausbildung einer Hyponatriämie begünstigt wird, wurden die anonymisierten Daten von Patienten des Krankenhauses SMZ-Ost herangezogen und evaluiert.

3. Methodik und Datenerfassung

Es wurden die Daten all jener Patienten des Krankenhauses SMZ-Ost, die zwischen dem 1.1.2007 und dem 12.10.2007 mit der Diagnose einer Hyponatriämie eingeliefert wurden, erfasst. Dazu wurden alle Patientenakten, die im Hauptcomputer eingegeben waren, eingesehen und jene die noch nicht eingegeben waren von den jeweiligen Stationen angefordert und eingesehen. Leider waren manche Dokumentationen lückenhaft, sodass Daten zur Entlassungsmedikation oder die Therapie bei manchen Patienten fehlten. Weiters wurden alle Neuaufnahmen von 2 Stationen, zwischen dem 8.10.2007 und dem 8.12.2007, deren Aufnahmediagnose nicht Hyponatriämie war, obwohl einige dieser Patienten einen erniedrigten Natrium-Spiegel aufwiesen, ebenfalls erfasst. Dafür wurde jeden Morgen zuerst das Aufnahmebuch der Station auf Neuaufnahmen durchgesehen und dann in den jeweiligen Patientenakten nach einer dokumentierten Hyponatriämie gesucht.

3.1. Erstellung eines Arbeitsbehelfes

Bei der Auswertung der Daten stellte sich schnell heraus, dass in den meisten Fällen Medikamente die Hauptursache für das Auftreten einer Hyponatriämie waren. Viele Medikamente können, über verschiedene Mechanismen, eine Hyponatriämie verursachen bzw. verstärken. Da viele Patienten zum Teil über 5 Medikamente einnehmen, müssen alle Interaktionen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen berücksichtigt werden. Die Aufgabe des klinischen Pharmazeuten liegt darin, dem Arzt eine Hilfestellung bezüglich diverser Medikamente (Wirkungen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Interaktionen, etc.) zu geben. Aus diesem Grund wurde ein Arbeitsbehelf, mit dem Ziel Ursachenerhebung und um die Therapie einer Hyponatriämie zu optimieren, erstellt. Dazu wurde die zur Verfügung stehende Fachliteratur durchgesehen und ein Arbeitsbehelf mit allen zurzeit verfügbaren Handelspräparaten erstellt. Da dieser Arbeitsbehelf jedoch sehr umfangreich ist, wurde ein zweiter Behelf mit allen Medikamentengruppen, die eine Hyponatriämie induzieren können, erstellt.

3.1.1. Arbeitsbehelf 1

In der Gruppe 1 befinden sich nur Diuretika, welche die Natrium-Ausscheidung beeinflussen und somit eine Hyponatriämie verursachen bzw. verstärken können.

Die Gruppe 2 enthält unter anderem Aldosteron-Antagonisten, Sartane, ACE-Hemmer und unfraktionierte Heparine. Sie verursachen durch Interaktionen mit dem RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) eine Hyponatriämie.

In der Gruppe 3 finden sich solche Medikamentengruppen, die wie schon unter Punkt 1.5.3 beschrieben, ein SIADH auslösen können. Dazu gehört das Antiarrhythmikum Amiodaron, welches durch renale und neurale Kanalmodulation ein SIADH auslösen kann. Antikonvulsiva können die Sensitivität von Vasopressin-Rezeptoren gegenüber Vasopressin erhöhen und somit zu einem SIADH führen. Antipsychotika (Neuroleptika), Zytostatika, NSAR, Trizyklische Antidepressiva können die Vasopressin-Ausschüttung stimulieren bzw. die Wirkung potenzieren. SSRI führen zu einer Dysregulation der serotonergen Kontrolle der ADH-Freisetzung, da Serotonin-synthetisierte Neuronen auch im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis, dem Ort der Synthese des Vasopressin-Prohormons gefunden wurden und selbst MAO-Hemmer können zu einem SIADH führen. Dies könnte auch der Grund sein, weshalb SNRI zu einem SIADH führen, jedoch ist dies nicht bestätigt. Weiters ist von den NARI Reboxetin bekannt, dass es einen SIADH auslösen kann.

Gruppe 4 enthält Medikamentengruppen, die durch zum Teil unbekannte Mechanismen eine Hyponatriämie induzieren können. Dazu gehören unter anderem die Dopamin-Rezeptor-Agonisten und Antagonisten, NK-1-Rezeptor-Antagonisten, die Protonenpumpenhemmer (nur Omeprazol und Esomeprazol) und die Sulfonylharnstoffe, deren Wirkmechanismus, welcher zu einer Hyponatriämie führt, zum Teil noch nicht herausgefunden wurde.

Die Gruppe 5 enthält jene Medikamente, die durch ihre unerwünschten Arzneimittelwirkungen theoretisch eine Hyponatriämie auslösen können. Dies sind unter anderem die Acetylcholinesterasehemmer, Ergotpräparate und Herzglykoside, welche häufig Erbrechen als Nebenwirkung haben. Auch Antibiotika gehören zur Gruppe 5, da sie häufig zu Erbrechen und Durchfall führen und somit theoretisch eine Hyponatriämie auslösen können.

(Mutschler et al 2001, Ellison und Berl 2007, Furlanos und Greenberg 2003, Yeates et al. 2004, Androgué und Medias 2000, Bicket 2002, Norman et al. 2004, Luippold 2007, Shavit und Sherer 2007, Munger 2007, Jasek 2006, Schulz 2006, Masche 2001).

<u>Medikamentengruppen die eine Hyponatriämie induzieren können</u>
Gruppe 1: Interaktion mit der renalen Natrium-Ausscheidung
- Amilorid, Triamteren
- Carboanhydrasehemmer
- Osmodiuretika
- Schleifendiuretika
- Thiaziddiuretika
Gruppe 2: Interaktion mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)
- Aldosteron-Antagonisten
- Angiotensin-II- Rezeptor-Antagonisten (Sartane)
- Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer
- Heparin (unfraktioniert)
Gruppe3: SIADH
- Antiarrhythmika (Amiodaron)
- Antikonvulsiva
- Antipsychotika
- Dopamin-Rezeptor-Agonisten (Bromocriptin)
- Dopamin-Rezeptor-Antagonisten (Metoclopramid)
- Monoaminoxidase (MAO)- Hemmer
- NARI (Reboxetin)
- Nikotinersatztherapie
- NSAR
- Opioide
- SNRI
- SSRI
- Trizyklische Antidepressiva
- Vasopressin-Analoga
- Zytostatika
Gruppe 4: Sonstige Ursachen
- Dopamin-Rezeptor-Agonisten
- Dopamin-Rezeptor-Antagonisten
- NK-1-Rezeptor-Antagonisten
- Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI, nur Omeprazol und Esomeprazol)
- Sulfonylharnstoffe
Gruppe5: Theoretisch möglich
- Acetylcholinesterasehemmer (Erbrechen)
- Antibiotika (Erbrechen und Durchfall)
- Ergotpräparate (Erbrechen)
- Herzglykoside (Erbrechen)

Tabelle 1: Medikamentengruppen die eine Hyponatriämie induzieren können(Arbeitsbehelf 1) (Mutschler et al 2001, Ellison und Berl 2007, Furlanos und Greenberg 2003, Yeates et al. 2004, Androgué und Medias 2000, Bicket 2002, Norman et al. 2004, Luippold 2007, Shavit und Sherer 2007, Munger 2007, Jasek 2006, Schulz 2006, Masche 2001)

3.1.2. Arbeitsbehelf 2

Im Arbeitsbehelf zwei sind die Handelsnamen alphabetisch unter Angabe des Wirkstoffes und dem Grund der Hyponatriämie induzierenden Wirkung angeführt. Bei den NSAR wurden nur Acetylsalicylsäure, Brufen, Diclofenac, Ibuprofen, Indobene, Indocid, Paracetamol und Seractil und bei den unfractionierten Heparinen (UFH) ebenfalls nur Heparin „Immuno“ als bekannteste Hauptvertreter genannt, welche am öftesten verschrieben werden. Arzneistoffe, die theoretisch eine Hyponatriämie induzieren bzw. verstärken können (z.B. Antibiotika), und Zytostatika wurden in der Liste nicht berücksichtigt.

Die Gruppe 1 enthält jene Medikamente, die über eine Interaktion mit der renalen Natrium-Ausscheidung eine Hyponatriämie auslösen können. Gruppe 2 enthält all jene Medikamente, die über eine Interaktion mit dem RAAS und Gruppe 3 alle Medikamente die ein SIADH induzieren und so zu einem erniedrigten Natriumspiegel führen können. In der Gruppe 4 befinden sich alle Medikamente die durch andere, zum Teil noch unklare Mechanismen, zu einer Hyponatriämie führen können

(Mutschler et al 2001, Ellison und Berl 2007, Furlanos und Greenberg 2003, Yeates et al. 2004, Androgué und Medias 2000, Bicket 2002, Norman et al. 2004, Luippold 2007, Shavit und Sherer 2007, Munger 2007, Jasek 2006, Schulz 2006, Masche 2001).

MEDIKAMENTE WELCHE EINE HYPONARIÄMIE INDUZIEREN KÖNNEN		
<u>Handelsname</u>	<u>Inhaltsstoff</u>	<u>Grund</u>
Abilify®	Aripipazol	3
Accupro®	Quinaprilhydrochlorid	2
Accuzide®	Quinaprilhydrochlorid, Hydrochlorthiazid	1+2
Acecomb®	Lisinopril, Hydrochlorthiazid	1+2
Acelisino comp®	Lisinopriildihydrat, Hydrochlorthiazid	1+2
Acemin®	Lisinopriildihydrat	2
Acetan®	Lisinopril	2
Actiq®	Fentanylcitrat	3
Adamon®	Tramadolhydrochlorid	3
Adjuvin®	Sertalinhydrochlorid	3
Alapril®	Enalaprilmaleat	2
Aldactone®	Spironolacton	2
Aldactone Saltucin forte®	Spironolacton, Butizid	1+2
Allenopar®	Paroxetinhydrochlorid	3
Alodan®	Pethidinhydrochlorid	3
Amaryl®	Glimepirid	4
Amboneural®	Selegilinhydrochlorid	3
Amiloretik®	Amiloridhydrochlorid, Hydrochlorthiazid	1
Amilorid comp®	Amiloridhydrochlorid, Hydrochlorthiazid	1
Amilostad HCT®	Amiloridhydrochlorid 2.H ₂ O, Hydrochlorthiazid	1
Anafranil®	Clomipraminhydrochlorid	3

Aquaphoril®	Xipamid	1
Aspirin®	Acetylsalicylsäure	3
Atacand®	Candesartancilexetil	2
Atacand plus®	Candesartancilexetil, Hydrochlorthiazid	1+2
Atenolan comp®	Atenolol, Chlortalidon	1
Aurorix®	Moclobemid	3
Avaglim®	Rosiglitazonmaleat, Glimepirid	4
Beloc comp®	Metoprololtartrat, Hydrochlorthiazid	1
Biscombin®	Bisoprololhemifumarat, Hydrochlorthiazid	1
Bisoprolol comp®	Bisoprololfumarat, Hydrochlorthiazid	1
Bisoprolol HCT®	Bisoprololfumarat, Hydrochlorthiazid	1
Bisostad plus®	Bisoprololfumarat, Hydrochlorthiazid	1
Blopress®	Candesartancilexetil	2
Blopress plus®	Candesartancilexetil, Hydrochlorthiazid	1+2
Brufen®	Ibuprofen	3
Burinex®	Bumetanid	1
Buronil®	Melperonhydrochlorid	3
Buspar®	Buspironhydrochlorid	3
Buti-Spirobene forte®	Spironolacton, Butizid	1+2
Capace®	Captopril	2
Capozide®	Captopril, Hydrochlorthiazid	1+2
Captohexal comp®	Captopril, Hydrochlorthiazid	1+2
Captopril®	Captopril	2
Captopril HCT®	Captopril, Hydrochlorthiazid	1+2
Cenipres®	Enalaprilmaleat, Nitrendipin	2
Ceolat comp®	Dimeticon, Metoclopramid	4
Ciprallex®	Escitalopramoxalat	3
Cisordinol®	Zuclopenthixolacetat	3
Citalopram®	Citalopramhydrobromid	3
Citalostad®	Citalopramhydrobromid	3
Co-Acetan®	Lisinopril, Hydrochlorthiazid	1+2
Co-Captopril®	Captopril, Hydrochlorthiazid	1+2
Codidol®	Dihydrocodeinbitartrat	3
Co-Diovan®	Valsartan, Hydrochlorthiazid	1+2
Co-Enac®	Enalaprilmaleat, Hydrochlorthiazid	1+2
Co-Enalapril®	Enalaprilmaleat, Hydrochlorthiazid	1+2
Cognitiv®	Selegilinhydrochlorid	3
Co-Lisinostad®	Lisinoprildihydrat, Hydrochlorthiazid	1+2
Co-Mepril®	Enalaprilmaleat, Hydrochlorthiazid	1+2
Compensan®	Morphinhydrochloridtrihydrat	3
Concor plus®	Bisoprololfumarat, Hydrochlorthiazid	1
Co-Renistad®	Enalaprilmaleat, Hydrochlorthiazid	1+2
Co-Renitec®	Enalaprilmaleat, Hydrochlorthiazid	1+2
Cosaar plus®	Losartankalium, Hydrochlorthiazid	1+2
Coversum®	Perindoprilerbumin	2
Cromatodol®	Tramadolhydrochlorid	3
Cymbalta®	Duloxetinhydrochlorid	3
Dalcipran®	Milnacipran	3
Daonil®	Glibenclamid	4
Dapotum®	Fluphenazindecanoat	3
Deanxit®	Flupentixoldihydrochlorid, Meltracenhydrochlorid	3
Debax®	Captopril	2
Decentan®	Perphenazin	3
Deflamat®	Diclofenac-Natrium	3
Dehace retard®	Dihydrocodeinbitartrat	3

Delapride [®]	Delaprilhydrochlorid	2
Deleptin [®]	Carbamazepin	3
Desmopressin [®]	Desmopressin	3
Diamox [®]	Acetazolamid	1
Diclofenac [®]	Diclofenac-Natrium	3
Dipidolor [®]	Piritramid	3
Dogmatil [®]	Sulpirid	3
Dolocod [®]	Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Codeinphosphat	3
Dominal forte [®]	Prothipendylhydrochlorid 1.H ₂ O	3
Duaneo mit Codein [®]	Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Codeinhydrochlorid	3
Durogesic [®]	Fentanyl	3
Dytide H [®]	Triamteren, Hydrochlorthiazid	1
Edronax [®]	Reboxetin	3
Efectin [®]	Valafaxinhydrochlorid	3
Emend [®]	Aprepitant	4
Enac [®]	Enalaprilmaleat	2
Enac plus [®]	Enalaprilmaleat, Hydrochlorthiazid	1+2
Enalapril [®]	Enalaprilmaleat	2
Enalapril comp [®] , HCT [®]	Enalaprilmaleat, Hydrochlorthiazid	1+2
Enalapril maleat [®]	Enalaprilmaleat	2
Enapril [®]	Enalaprilmaleat	2
Endoxan [®]	Cyclophosphamid	4
Ennos [®]	Paroxetinmelisat	3
Eostar [®]	Citalopramhydrochlorid	3
Euglucon [®]	Glibenclamid	4
Feliciu [®]	Fluoxetin	3
Fentamed [®]	Fentanylcitrat	3
Fentanyl [®]	Fentanyl	3
Fentoron [®]	Fentanyl	3
Floccin [®]	Fluoxetinhydrochlorid	3
Floxyfral [®]	Fluvoxaminmaleat	3
Fluanxol [®]	Flupentixoldihydrochlorid	3
Fluctine [®]	Fluoxetin	3
Fludex [®]	Indapamid	1
Fluoxetin [®]	Fluoxetinhydrochlorid	3
Fluphenazin [®]	Fluphenazindihydrochlorid	3
Flux [®]	Fluoxetinhydrochlorid	3
Fluxibene [®]	Fluoxetinhydrochlorid	3
Fluxil [®]	Fluoxetinhydrochlorid	3
FluxoMed [®]	Fluoxetinhydrochlorid	3
Fosicomb [®]	Fosinopril-Natrium, Hydrochlorthiazid	1+2
Fosinopril [®]	Fosinopril-Natrium	2
Fosinopril HCT [®]	Fosinopril-Natrium, Hydrochlorthiazid	1+2
Fositens [®]	Fosinopril-Natrium	2
Furohexal [®]	Furosemid	1
Furon [®]	Furosemid-Natrium	1
Furosemid [®]	Furosemid	1
Furo-Spirobene [®]	Spironolacton, Furosemid	1+2
Furostad [®]	Furosemid	1
Gastroplex [®]	Omeprazol	4
Gastrosil [®]	Metoclopramidhydrochlorid	4
Gerolamic [®]	Lamotrigin	3
Gladem [®]	Sertalinhydrochlorid	3
Glibenese [®]	Glipizid	4
Glimepirid [®]	Glimepirid	4

Glimestad [®]	Glimepirid	4
Haldol [®]	Haloperidol	3
Harmomed [®]	Dosulepinhydrochlorid, Diazepam	3
Heparin Immuno	Natrium-Heparin	2
Heptadon [®]	Methadonhydrochlorid	3
Holoxan [®]	Ifosphamid	3
Hydal [®]	Hydromorphonhydrochlorid	3
Hydrosan [®]	Chlortalidon	1
Hypren [®]	Ramipril	2
Hypren plus [®]	Ramipril, Hydrochlorthiazid	1+2
Ibuprofen [®]	Ibuprofen-Natriumdihydrat	3
Indobene [®]	Indometacin, Aluminiumglycinat	3
Indocid [®]	Indometacin	3
Inhibace [®]	Cilazepril	2
Inhibace plus [®]	Cilazepril, Hydrochlorthiazid	1+2
Inspra [®]	Eplerenon	2
Irocopar [®]	Carbasalat-Calcium, Paracetamol, Codeinphosphat-H ₂ O	3
Ixel [®]	Milnacipran	3
Jumex [®]	Selegilinhydrochlorid	3
Kapanol CSR [®]	Morphinsulfatpentahydrat	3
Keppra [®]	Levetiracetam	3
Lamictal [®]	Lamotrigin	3
Lamotrigin [®]	Lamotrigin	3
Lannapril [®]	Ramipril	2
Lannapril plus [®]	Ramipril, Hydrochlorthiazid	1+2
Lanolept [®]	Clozapin	3
Lasilacton [®]	Furosemid, Spironolacton	1+2
Lasitace [®]	Ramipril, Furosemid	1+2
Lasix [®]	Furosemid-Natrium	1
Leponex [®]	Clozapin	3
Limbitrol [®]	Amitriptylinhydrochlorid, Chlordiazepoxid HCl	3
Lisihexal [®]	Lisinopril	2
Lisihexal comp [®]	Lisinopriildihydrat, Hydrochlorthiazid	1+2
Lisinocomp [®]	Lisinopriildihydrat, Hydrochlorthiazid	1+2
Lisinopril [®]	Lisinopriildihydrat	2
Lisinopril HCT [®]	Lisinopriildihydrat, Hydrochlorthiazid	1+2
Lisinostad [®]	Lisinopriildihydrat	2
Loradur [®]	Amiloridhydrochlorid 2.H ₂ O, Hydrochlorthiazid	1
Losec [®]	Omeprazol	4
Ludiomil [®]	Maprotilinhydrochlorid	3
Mannit [®]	Mannit	1
Maprotilin Hydrochlorid [®]	Maprotilinhydrochlorid	3
M-Dolor [®]	Morphinsulfat 5.H ₂ O	3
Mencord [®]	Olmesartanmedoxomil	2
Mencord plus [®]	Olmesartanmedoxomil, Hydrochlorthiazid	1+2
Mepiril [®]	Enalaprilmaleat	2
Meresa [®]	Sulpirid	3
Metogastron [®]	Metoclopramidhydrochlorid	4
Metoprolol comp [®]	Metoprololtartrat, Hydrochlorthiazid	1
Micardis [®]	Telmisartan	2
Micardis plus [®]	Telmisartan, Hydrochlorthiazid	1+2
Minidab [®]	Glipizid	4
Minirin [®]	Desmopressinacetat	3
Moclobemid [®]	Moclobemid	3

Moduretic®	Hydrochlorthiazid, Amiloridhydrochlorid	1
Morapid®	Morphinsulfatpentahydrat	3
Morphinsulfatpentahydrat®	Morphinsulfatpentahydrat	3
Mundidol®	Morphinsulfatpentahydrat	3
Mutan®	Fluoxetinhydrochlorid	3
Nalbuphin®	Nalbuphinhydrochlorid	3
Neurotop®	Carbamazepin	3
Nexium®	Esomeprazol-Magnesiumtrihydrat	4
Nipolept®	Zotepin	3
Nocutil®	Desmopressinacetat	3
Noveril®	Dibenzepinhydrochlorid	3
Nozinan®	Levomepromazinhydrogenmaleat	3
Nubain®	Nalbuphinhydrochlorid	3
Octostim®	Desmopressinacetat	3
Olmotec®	Olmesartanmedoxomil	2
Olmotec plus®	Olmesartanmedoxomil, Hydrochlorthiazid	1+2
Omec®	Omeprazol	4
Omeprazol®	Omeprazol	4
Oncovin®	Vincristinsulfat	3
Oramorph®	Morphinsulfat 5.H ₂ O	3
Orap®	Pimozid	3
OxyContin®	Oxycodonhydrochlorid	3
OxyNorm®	Oxycodonhydrochlorid	3
Paracetamol®	Paracetamol	3
Paracodin®	Dihydrocodeinhydrogentartrat	3
Parlodel®	Bromocriptinmesilat	4
Parocetan®	Paroxetinhydrochlorid	3
Paroxat®	Paroxetinhydrochlorid	3
Paroxetin®	Paroxetinhydrochlorid	3
Paspartin®	Metoclopramidhydrochlorid	4
Positivum®	Fluoxetinhydrochlorid	3
Pram®	Citalopramhydrobromid	3
Preterax®	Perindopril tert. Butylamin, Indapamid	1+2
Quadropril®	Spiraprilhydrochlorid	2
Ramicomp®	Ramipril, Hydrochlorthiazid	1+2
Ramipharm®	Ramipril	2
Ramipril®	Ramipril	2
Ramipril HCT®	Ramipril, Hydrochlorthiazid	1+2
Rapifen®	Alfentanilhydrochlorid	3
Renistad®	Enalaprilmaleat	2
Renitec®	Enalaprilmaleat	2
Renitec plus®	Enalaprilmaleat, Hydrochlorthiazid	1+2
Risperdal®	Risperidon	3
Risperidon®	Risperidon	3
Rivacor plus®	Bisoprololhemifumarat, Hydrochlorthiazid	1
Sali-Aldopur®	Spirololacton, Bendroflumethiazid	1+2
Saroten®	Amitriptylinhydrochlorid, Chlordiazepoxid HCl	3
Sedacoron®	Amiodaronhydrochlorid	3
Selecturon®	Celiprololhydrochlorid, Chlortalidon	1
Selegilin®	Selegilinhydrochlorid	3
Seractil®	Dexibuprofen	3
Seropram®	Citalopramhydrobromid	3
Seroquel®	Quetiapin	3
Seroxat®	Paroxetinhemihydrat	3
Sertalin®	Sertalinhydrochlorid	3

Sinequan [®]	Doxepinhydrochlorid	3
Solian [®]	Amisulpirid	3
Spasmoplus [®]	Propyphenazon, Drofenin HCl, Codeinphosphat	3
Spirobene [®]	Spironolacton	2
Spirohexal [®]	Spironolacton	2
Spirono [®]	Spironolacton	2
Spirono comp [®]	Spironolacton, Furosemid	1+2
Spironolacton [®]	Spironolacton	2
Substitol [®]	Morphinsulfatpentahydrat	3
Subutex [®]	Buprenorphinhydrochlorid	3
Syntocinon [®]	Oxytocin	3
Tegretol [®]	Carbamazepin	3
Temgesic [®]	Buprenorphinhydrochlorid	3
Tenoretic [®]	Atenolol, Chlortalidon	1
Teveten plus [®]	Eprosartanmelisat, Hydrochlorthiazid	1+2
Torasemid [®]	Torasemid	1
Tradolan [®]	Tramadolhydrochlorid	3
Tramabene [®]	Tramadolhydrochlorid	3
Tramadol [®]	Tramadolhydrochlorid	3
Tramador [®]	Tramadolhydrochlorid	3
Tramal [®]	Tramadolhydrochlorid	3
Tramastad [®]	Tramadolhydrochlorid	3
Tramundal [®]	Tramadolhydrochlorid	3
Transtec [®]	Buprenorphin	3
Tresleen [®]	Sertalin	3
Triamteren [®]	Triamteren ,Hydrochlorthiazid	1
Triastad HCT [®]	Triamteren ,Hydrochlorthiazid	1
Tricodein [®]	Codeinphosphat	3
Trileptal [®]	Oxcarbazepin	3
Triloc [®]	Metoprololtartrat, Hydrochlorthiazid	1
Tritace [®]	Ramipril	2
Tritazide [®]	Ramipril, Hydrochlorthiazid	1+2
Trittico [®]	Trazodonhydrochlorid	3
Truxal [®]	Chlorprothixenhydrochlorid	3
Tryptizol [®]	Amitryptilinhydrochlorid	3
Ultiva [®]	Remifentanilhydrochlorid	3
Umprel [®]	Bromocriptinmesilat	3
Velcade [®]	Bortezomib Mannitol-Borester	3
Vendal [®]	Morphinhydrochlorid	3
Veracapt [®]	Verapamilhydrochlorid, Captopril	2
Vincristin [®]	Vincristinsulfat	3
Xilopar [®]	Selegilinhydrochlorid	3
Yentreve [®]	Duloxetinhydrochlorid	3
Zaldiar [®]	Tramadolhydrochlorid, Paracetamol	3
Zeldox [®]	Ziprasidonhydrochloridmonohydrat	3
Zyprexa [®]	Olanzapin	3

Tabelle 2: Medikamente welche eine Hyponatriämie induzieren können (Arbeitsbehelf 2)

(Mutschler et al 2001, Ellison und Berl 2007, Furlanos und Greenberg 2003, Yeates et al. 2004, Androgué und Medias 2000, Bicket 2002, Norman et al. 2004, Luippold 2007, Shavit und Sherer 2007, Munger 2007, Jasek 2006, Schulz 2006, Masche 2001)

4. Ergebnisse

Fall 1:

Alter : 83 Jahre

Geschlecht: Weiblich

Aufnahmegrund: Sturz

Diagnose: nicht Hyponatriämie

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 132 mmol/l

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Acetylsalicylsäure	Thrombo ASS [®]	100mg	1-0-0-0 (seit 7d)
Ginsengoside, Vitamine, Spurenelemente und Mineralien	Geriatric Pharmacon [®]		Unbekannt
Natriumchondroitinsulfat	Condrosulf [®]	800mg	Unbekannt
Oligomere Procyanidine	Weißdorn Kapseln [®]		Unbekannt
Simvastatin	Simvastatin [®]	20mg	Unbekannt

Therapie und Entlassungsmedikation nicht bekannt.

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Thrombo ASS[®]

Fall 2:

Alter: 80 Jahre

Geschlecht: Weiblich

Aufnahmegrund: Verschlechterter Allgemeinzustand, COPD

Diagnose: nicht Hyponatriämie

Serum- Natrium bei der Aufnahme: 132mmol/l

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Allopurinol	Allopurinol [®]	300mg	1-0-1-0 alle 48h
Enalaprilmaleat	Mepril [®]	10mg	0-0-1-0
Fenoterolhydrobromid, Ipratropiumbromid- monohydrat	Berodual DA [®]		1-1-1-0
Hydromorphonhydrochlorid	Hydal retard [®]	8mg	1-0-1-0
Lansoprazol	Lansobene [®]	30mg	Bei Bedarf
Montelukast-Natrium	Singulair [®]	10mg	0-0-1-0
Theophyllin	Unifyl retard [®]	400mg	0-0-1-0
Trospiumchlorid	Spasmolyt [®]		0-0-1-0
Verapamilhydrochlorid	Isoptin [®]	40mg	0-0-1-0

Therapie und Entlassungsmedikation nicht bekannt.

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Mepril[®]
- Hydral retard[®]

Fall 3:

Alter: 68 Jahre

Geschlecht: Männlich

Aufnahmegrund: Fieberhafter Infekt

Tachykardie (HF 127/ min)

Diagnose: Gastroenteritis

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 131mmol/l

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Acetylsalicylsäure	Thrombo ASS [®]	100mg	0-1-0-0
Candesartancilexetil	Blopress [®]	8mg	1-0-0-0
Clopidogrelhydrogensulfat	Plavix [®]	75mg	1-0-0-0
Epoetin-alfa	Erypo [®]	10.000I.E./ml	1x Woche
Furosemid	Lasix [®]	40mg	½-0-½-0
Insulin-Aspart-Protamin-Kristall	Novo Mix [®]	30	10-0-8-0
Simvastatin	Simvastatin [®]	20mg	0-0-0-1
Xipamid	Aquaphoril [®]		1-0-0-0

Therapie und Entlassungsmedikation nicht bekannt.

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Thrombo ASS[®]
- Blopress[®]
- Lasix[®]
- Aquaphoril[®]

Mögliche Erkrankungen, die Hyponatriämie ausgelöst haben könnten:

Der Patient litt an einer Gastroenteritis, die zu starkem Erbrechen und Durchfall führt. Dies könnte möglicherweise der Grund für das Auftreten einer Hyponatriämie gewesen sein (Hildebrandt 1994, Androgué und Medias 2000).

Fall 4:

Alter: 67Jahre

Geschlecht: Männlich

Aufnahmegrund: Gerontopsychiatrischer Grund

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 107 mmol/l

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Amlodipinbesilat	Norvasc [®]	5mg	0-0-2-0
Bethanecholchlorid	Myocholine [®]	25mg	½-0-½-0
Escitalopramoxalat	Cipralex [®]	10mg	½-0-0-0
Pyridostigminbromid	Mestinon [®]		1-1-1-0
Tamsulosinhydrochlorid	Alna retard [®]	0,4mg	0-0-1-0
Telmisartan	Micardis [®]	80mg	0-0-1-0
Telmisartan, Hydrochlorothiazid	Micardis plus [®]	80/12,5mg	1-½-0-0

Therapie und Entlassungsmedikation nicht bekannt.

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Cipralex[®]
- Micardis plus[®]
- Micardis[®]

Fall 5:

Alter: 71 Jahre

Geschlecht: Weiblich

Gewicht: 75kg

Aufnahmegrund: Geschwollene Beine seit einem Tag, Dyspnoe in Ruhe,
Hyperkaliämie (8,5mmol/l), Bradykardie (HF 46/min)

Diagnose: Kardiale Dekompensation mit Pleuraergüssen

Grunderkrankung: Diabetes mellitus Typ 2 und chronisches Vorhofflimmern

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 117mmol/l

GFR (Glomuläre Filtrationsrate) bei der Aufnahme: 36ml/min

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Atorvastatin-Calcium	Sortis [®]	10mg	0-0-1-0
Gabapentin	Neurontin [®]	300mg	1-1-1-1
Insulin-Aspart-Protamin-Kristall	Novo Mix [®]	30	14-0-8-0
Lisinopril, Hydrochlorothiazid	Acecomb semi [®]		1-0-0-0
Lisinoprildihydrat	Acemin [®]	10mg	0-0-½-0
Metoprololsuccinat	Seloken retard [®]	95mg	½-0-½-0
Nicorandil	Dancor [®]	10mg	1-0-1-0
Phenprocoumon	Marcoumar [®]	3mg	Laut Pass

Therapie:

Die Patientin wurde am ersten Tag mit Natriumchlorid Tabletten (1-1-1-0) und Lasix 40mg (1-½-0-0) behandelt. Die Hyperkaliämie wurde als ACE-Hemmer und Spironolakton verursacht diagnostiziert und medikamentös behandelt. Am zweiten Tag betrug das Gewicht der Patientin 73,4kg und das Serum-Natrium betrug nur 113mmol/l. Darauf bekam die Patientin 500ml 0,9%-ige und 100ml 10%-ige Natriumchlorid-Infusion und die Natriumchlorid-Tabletten wurden abgesetzt. Die nächsten drei Tage bekam die Patientin täglich Natriumchlorid-Infusionen, worauf das Serum-Natrium am sechsten Tag bei 139mmol/l und das Gewicht der Patientin (durch die Diuretika Therapie) bei 70,5kg lag.

Darüber hinaus wurde die ACE-Hemmer-Therapie aufgrund einer wiederkehrenden Hyperkaliämie gegen einen niedrig dosierten Angiotensin-2-Rezeptor-Antagonisten ausgetauscht und der Patientin wurde aufgetragen 3x täglich Natriumchlorid-Tabletten zu nehmen.

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Acecomb semi[®]
- Acemin[®]

Mögliche Erkrankungen, die Hyponatriämie ausgelöst haben könnten:

Bei der Patientin wurde die Hyperkaliämie als ACE-Hemmer und Spironolakton induziert diagnostiziert. Dies könnte die Ursache der Hyponatriämie sein, jedoch könnte die kardiale Dekompensation mit Pleuraergüssen und die eingeschränkte Nierenfunktion (GFR=36ml/min) auch einiges zur Entstehung einer Hyponatriämie beigetragen haben (Androgué und Medias 2000).

Fall 6:

Alter: 91 Jahre

Geschlecht: Weiblich

Aufnahmegrund: Status post aus dem Bett gerutscht, danach Sprachstörung, kardiale Dekompensation, Verdacht auf Harnwegsinfekt, Beinödeme

Diagnose: Hyponatriämie und Hypoosmolalität

Frühere Erkrankungen: Euthyreote Schilddrüsenfunktion mit latenter Hypothyreose

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 126mmol/l

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Clopidogrelhydrogensulfat	Plavix [®]	75mg	1-0-0-0
Pantoprazol-Natrium-sesquihydrat	Pantoloc [®]	40mg	1-0-0-0
Valsartan	Diovan [®]	160mg	1-0-0-0

Therapie:

Nach gründlicher Untersuchung der Patientin fand sich darüber hinaus eine pulmonale Stauung 2.Grades mit beidseits geringen Pleuraergüssen, einen Harnwegsinfekt (HWI) und einen erniedrigten Hämoglobin-und Hämatokritwert. Am ersten Tag bekam die Patientin Tavanic[®] 500mg (1-0-0-0) und eine Infusion mit 500ml 0,9%-iger und 100ml 10%-iger Natriumchloridlösung. Zusätzlich bekam die Patientin zwei Transfusionen von Erykonzentraten, welche zu einem normalen Hämoglobin-und Hämatokritwert führten. Der Natriumwert lag am zweiten Tag bei 133mmol/l und die Patientin bekam täglich Natriumchlorid-Infusionen, zusätzlich wurde sie zunächst intravenös mit Lasix[®] 40mg, dann auch oral mit Lasix[®] 40mg entwässert. Darüber hinaus wurde am dritten Tag von Tavanic[®] 500mg auf Zinnat[®] 250mg wegen zunehmender Verwirrtheit umgestellt. Die Patientin wurde mit einem Natriumwert von 133mmol/l nach Hause entlassen.

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Ceturoximaxetil	Zinnat [®]	250mg	1-0-1-0 (noch 3 Tage)
Clopidogrelhydrogensulfat	Plavix [®]	75mg	1-0-0-0
Furosemid	Lasix [®]	40mg	1-0-0-0
Valsartan	Diovan [®]	160mg	1-0-0-0

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Diovan[®]

Mögliche Erkrankungen, die Hyponatriämie ausgelöst haben könnten:

Diese Patientin hatte eine euthyreote Schilddrüsenfunktion mit latenter Hypothyreose, eine pulmonale Stauung 2.Grades und eine kardiale Dekompensation was auf eine Herzinsuffizienz hindeuten könnte. Dies könnten möglicherweise die Gründe für das Auftreten einer Hyponatriämie sein (Hildebrandt 1994, Androgué und Medias 2000).

Fall 7:

Alter: 76 Jahre

Geschlecht: Weiblich

Aufnahmegrund: Sturz, keine Bewusstlosigkeit, in letzter Zeit oft Schwindel, Hypokaliämie

Diagnose: Hyponatriämie und Hypoosmolalität

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 128mmol/l

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Bisoprololfumarat	Concor [®]	5mg	½-0-0-0
Bisoprololfumarat, Hydrochlorothiazid	Concor plus [®]		½-0-0-0
Diclofenac-Natrium, Thiaminhydrochlorid, Pyridoxinhydrochlorid, Cyanocobalamin	Diclovit [®]		1-1-1-0
Natriumpicosulfat	Agaffin Abführgel [®]	MI	2-0-0-0
Pantoprazol-Natrium- sesquihydrat	Pantoloc [®]	40mg	1-0-0-0
Thiaminhydrochlorid, Pyridoxinhydrochlorid, Cyanocobalamin	Neuromultivit [®]		1-0-0-0

Therapie:

Laborchemisch fiel eine Hyponatriämie und eine Hypokaliämie auf, die als diuretikainduziert interpretiert wurden. Die Patientin erhielt parenterale Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution (0,9%-ige Natriumchlorid-Infusionen und KCl-Zyma[®]). Die Patientin wurde nach fünf Tagen mit einem Serum-Natrium von 133mmol/l am dritten Tag entlassen.

Weiters wurde die Entlassungsmedikation auf Agaffin-Abführgel[®] und Concor[®] beschränkt.

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Bisoprololfumarat	Concor [®]	5mg	½-0-½-0
Natriumpicosulfat	Agaffin Abführgel [®]	MI	2-0-0-0

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Concor plus[®]
- Diclovit[®]

Fall 8:

Alter: 92 Jahre

Geschlecht: Weiblich

Aufnahmegrund: Harnwegsinfekt

Schwindel

Unwohlsein

Bradykardie (HF 50)

Diagnose: Hyponatriämie und Hypoosmolalität

Grunderkrankung: Hypothyreose

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 129mmol/l

GFR (Glomeräre Filtrationsrate) bei der Aufnahme: 42ml/min

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Acetylsalicylsäure	Thrombo ASS [®]	100mg	0-1-0-0
Amlodipinbesilat	Amlodipin [®]	5mg	0-0-1-0
Carvedilol	Carvedilol [®]	25mg	½-0-½-0
Citalopramhydrobromid	Citalopram [®]	20mg	1-0-0-0
Fosinopril-Natrium	Fosicomb [®]		1-0-0-0
Levothyroxin-Natrium	Euthyrox [®]	50µg	1-0-0-0
Pantoprazol-Natrium-sesquihydrat	Pantoloc [®]	40mg	1-0-0-0
Pivmecillinamhydrochlorid	Selexid [®]	200mg	2-0-2-0

Therapie:

Die Patientin wurde mit Natriumchlorid-Infusionen (500ml 0,9%) 3x täglich behandelt, weiters wurde Citalopram[®] gegen Mirtabene[®] 30mg (0-0-1-0) ausgetauscht und Fraxiparin[®] 0,3µg 0-0-1-0, Novalgin[®] Tropfen (20 Tropfen) und ½ Tablette Noctamid[®] bei Bedarf wurden außerdem verordnet. Einen Tag vor der Entlassung betrug das Serum-Natrium 132 mmol/l.

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Acetylsalicylsäure	Thrombo ASS [®]	100mg	0-1-0-0
Amlodipinbesilat	Amlodipin [®]	5mg	0-0-1-0
Carvedilol	Carvedilol [®]	25mg	½-0-½-0
Fosinopril-Natrium	Fosicomb [®]		1-0-0-0
Levothyroxin-Natrium	Euthyrox [®]	50µg	1-0-0-0
Mirtazapinhemihydrat	Mirtabene	30mg	0-0-1-0
Pantoprazol-Natrium sesquihydrat	Pantoloc [®]	40mg	1-0-0-0
Pivmecillinamhydrochlorid	Selexid [®]	200mg	2-0-2-0

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Thrombo ASS[®]
- Citalopram[®]
- Fosicomb[®]
- Selexid[®] (theoretisch)

Mögliche Erkrankungen, die Hyponatriämie ausgelöst haben könnten:

Diese Patientin hatte Hypothyreose als Grunderkrankung, welche die Ursache der aufgetretenen Hyponatriämie darstellen kann (Androgué und Medias 2000). Da leider keine Daten zur Schilddrüsenfunktion vorhanden waren, konnte auch nicht festgestellt werden, ob die Patientin richtig eingestellt war.

Fall 9:

Alter: 68 Jahre

Geschlecht: Weiblich

Aufnahmegrund: Verwirrtheit, Status post Insult

Diagnose: Hyponatriämie und Hypoosmolalität

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 124mmol/l

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Alendronat-Natrium-trihydrat	Fosamax [®]	70mg	1x Woche
Bisoprololfumarat	Concor [®]	5mg	1-0-0-0
Enalaprilmaleat	Enalapril [®]	5mg	1-0-0-0
Trazodonhydrochlorid	Trittico retard [®]	75mg	0-0-1-0
Triazolam	Halcion [®]	0,25mg	0-0-1-0

Therapie:

Die Patientin wurde noch am gleichen Tag psychiatrisch begutachtet, wobei ein Verdacht auf vaskuläre Demenz festgestellt wurde. Bei anamnestisch bekannten, komplex fokalen Anfällen sowie während des jetzigen Aufenthaltes festgestellter erhöhter Natriumausscheidung im Harn wurde ein MRT des Schädels durchgeführt, welches jedoch keinen Hinweis für einen Hirnstamminsult oder einen Hypophysen-Tumor ergab. Nach parenteraler Natriumsubstitution stieg das Serum-Natrium und die Substitution wurde dann peroral durchgeführt.

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Acetylsalicylsäure	Thrombo ASS [®]	100mg	1-0-0-0
Alendronat-Natrium-trihydrat	Fosamax [®]	70mg	1x Woche
Bisoprololfumarat	Concor [®]	5mg	1-0-0-0
Enalaprilmaleat	Enalapril [®]	5mg	1-0-0-0
Natriumchlorid	NaCl-Tabletten [®]	0,5mg	1-0-0-0
Trazodonhydrochlorid	Trittico retard [®]	75mg	0-0-1-0
Triazolam	Halcion [®]	0,25mg	0-0-1-0

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Enalapril[®]
- Trittico retard[®]

Fall 10:

Alter : 68Jahre

Geschlecht: Weiblich

Aufnahmegrund: Reduzierter Allgemeinzustand

Phantomschmerzen nach Unterschenkel-Amputation beidseits

Diagnose: Hyponatriämie und Hypoosmolalität

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 120mmol/l

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Buprenorphinhydrochlorid	Temgesic [®]	0,2mg	Unbekannt
Citalopramhydrobromid	Seropram [®]	2mg	Unbekannt
Diazepam	Psychopax Tropfen [®]		Unbekannt
Dosuleptinhydrochlorid	Harmomed forte [®]		Unbekannt
Flunitrazepam	Rohypnol [®]	1mg	Unbekannt
Hydroxyanthrazen-Derivate	Bekunis Dragee [®]		Unbekannt
Lisinoprildihydrat	Acemin [®]	10mg	Unbekannt
Nicergolin	Ergotop [®]	30mg	Unbekannt
Phenprocoumon	Marcoumar [®]	3mg	Laut Pass
Piracetam	Nootropil [®]	1,2mg	Unbekannt
Quinaprilhydrochlorid, Hydrochlorothiazid	Accuzide [®]		Unbekannt
Tamsulosinhydrochlorid	Alna retard [®]	0,4mg	Unbekannt

Therapie:

Die Patientin wurde zunächst intravenös mit Natrium substituiert und danach wurde die Blutdrucktherapie umgestellt. Ursache der Hyponatriämie war am ehesten die Therapie mit Thiaziddiuretika.

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Amlodipinbesilat	Norvasc [®]	5mg	1-0-1-0
Amoxicillin 3.H ₂ O Kalium-clavulanat	Augmentin [®]	1g	1-0-1-0 (noch 2 d)
Diazepam	Psychopax Tropfen [®]		0-0-1-0
Hydromorphonhydrochlorid	Hydal retard [®]	4mg	1-0-1-0
Phenprocoumon	Marcoumar [®]	3mg	Laut Pass
Pregabalin	Lyrica [®]	75mg	1-1-1-0
Trazodonhydrochlorid	Trittico retard [®]	150mg	0-0-0- ¹ / ₃ , nach 2 Wochen auf 2/3 steigern

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Temgesic[®]
- Seropram[®]
- Harmomed forte[®]
- Acemin[®]
- Accuzide[®]

Fall 11:

Alter: 76 Jahre

Geschlecht: Weiblich

Aufnahmegrund: Schwindel und Taumel

Kollaps

Diagnose: Hyponatriämie und Hypoosmolalität

Grunderkrankung: Hypothyreose

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 119mmol/l

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Bisoprololfumarat	Concor Cor [®]	1,25mg	1-0-0-0
Calciumcarbonat, Vit. D3	Cal-D-Vita [®]		1-0-1-0
Eisen(II)sulfat, Folsäure	Ferrograd Fol [®]		1-0-0-0
Fosinopril-Natrium	Fosicomb [®]		½-0-0-0
Furosemid	Lasix [®]	40mg	½ Mo, Mi, Fr
Levothyroxin-Natrium	Thyrex [®]	0,16mg	½-0-0-0
Pantoprazol-Natrium-sesquihydrat	Pantoloc [®]	40mg	1-0-0-0
Phenprocoumon	Marcoumar [®]	3mg	Laut Pass
Risedronat-Natrium	Actonel [®]		1x Tag

Therapie und Entlassungsmedikation nicht bekannt.

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Fosicomb[®]
- Lasix[®]

Mögliche Erkrankungen, die Hyponatriämie ausgelöst haben könnten:

Auch diese Patientin litt an Hypothyreose, welche eine Hyponatriämie auslösen kann (Androgué und Medias 2000). Da leider auch hier die Daten zu Schilddrüsenfunktion nicht vorhanden waren, konnte nicht festgestellt werden, ob die Patientin richtig eingestellt worden war.

Fall 12:

Alter: 93 Jahre

Geschlecht: Weiblich

Aufnahmegrund: Exsikkose

Diagnose: Hyponatriämie und Hypoosmolalität

Grunderkrankung: Hypothyreose

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 117mmol/l

GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) bei der Aufnahme: 64ml/min

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Acetylsalicylsäure	Thrombo ASS [®]	100mg	1-0-0-0
Bisoprololhemifumarat	Biscor [®]	5mg	1-0-0-0
Digitoxin	Digimerck [®]	0,07mg	1-0-0-0
Glimepirid	Amaryl [®]	2mg	1-0-0-0
Levothyroxin-Natrium	Euthyrox [®]	1,25µg	1-0-0-0
Metforminhydrochlorid	Glucophage [®]	500mg	0-0-1-0
Ramipril, Hydrochlorothiazid	Ramicomp [®]		1-0-0-0

Therapie:

Die Patientin wurde mit 0,9%-igen NaCl-Infusionen und NaCl-Tabletten behandelt. Vor der Entlassung konnte ein Natrium-Wert von 128mmol/l erreicht werden. Statt Ramicomp[®], welches die Patientin bei der Eingangsmedikation hatte, bekam sie bei der Entlassungsmedikation nun Tritazide[®]. Weiters wurde der Patientin aufgetragen in Zukunft Speisen mehr zu salzen.

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Acetylsalicylsäure	Thrombo ASS [®]	100mg	1-0-0-0
Bisoprololhemifumarat	Biscor [®]	5mg	1-0-0-0
Digitoxin	Digimerck [®]	0,07mg	1-0-0-0
Glimepirid	Amaryl [®]	2mg	1-0-0-0
Levothyroxin-Natrium	Euthyrox [®]	1,25µg	1-0-0-0
Metforminhydrochlorid	Glucophage [®]	500mg	0-0-1-0
Ramipril, Hydrochlorothiazid	Tritazide [®]	5mg/25mg	1-0-0-0

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Thrombo ASS[®]
- Digimerck[®] (theoretisch)
- Amaryl[®]
- Ramicomp[®]

Mögliche Erkrankungen, die Hyponatriämie ausgelöst haben könnten:

Die Patientin litt laut Krankenakte an einer Hypothyreose. Dies könnte möglicherweise die Ursache der aufgetretenen Hyponatriämie gewesen sein (Androgué und Medias 2000). Da auch hier keine Labordaten zur Schilddrüsenfunktion vorhanden waren, konnte leider nicht festgestellt werden, ob die Patientin richtig eingestellt worden war.

Fall 13:

Alter: 67 Jahre

Geschlecht: Männlich

Aufnahmegrund: Sturz (Patient war antikoaguliert, Thrombotest nicht im therapeutischen Bereich)

Diagnose: Hyponatriämie und Hypoosmolalität und makrozytäre Anämie

Grunderkrankung: Kardiomyopathie und chronisch venöse Insuffizienz

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 120mmol/l

GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) bei der Aufnahme: 20ml/min

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Acenocoumarol	Sintrom [®]		½-0-0-0
Bisoprololfumarat	Concor [®]	5mg	½-0-0-0
Enoxaparin-Natrium	Lovenox [®]	40mg	0-0-1-0
Furosemid	Lasix [®]	40mg	1-0-0-0 alle 48h
Lisinoprildihydrat	Acemin [®]	5mg	1-0-1-0
Pantoprazol-Natrium-sesquihydrat	Pantoloc [®]	40mg	1-0-0-0
Spirolacton	Spiro [®]	50mg	½-0-0-0

Therapie:

Da der Thrombotest einen Wert im nicht therapeutischen Bereich zeigte, wurde zunächst die Sintromtherapie erhöht. Die Nierenfunktion besserte sich nach Flüssigkeitssubstitution. Bei der Entlassung betrug die GFR 54ml/min und das Serum-Natrium lag bei einem Wert von 138mmol/l.

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Acenocoumarol	Sintrom [®]		½-0-0-0
Bisoprololfumarat	Concor [®]	5mg	½-0-0-0
Furosemid	Lasix [®]	40mg	1-0-0-0 alle 48h
Lisinoprildihydrat	Acemin [®]	5mg	1-0-1-0
Pantoprazol-Natriumsesquihydrat	Pantoloc [®]	40mg	1-0-0-0
Spirolacton	Spiro [®]	50mg	½-0-0-0

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Acemin[®]
- Lasix[®]
- Spiro[®]

Mögliche Erkrankungen, die Hyponatriämie ausgelöst haben könnten:

Der Patient könnte möglicherweise aufgrund seiner Grunderkrankung (Kardiomyopathie und chronisch venöse Insuffizienz) eine Hyponatriämie entwickelt haben. Seine GFR betrug bei der Aufnahme nur 20ml/min, was auf eine Niereninsuffizienz hindeuten könnte und auch die Ursache der Hyponatriämie gewesen sein könnte, jedoch besserte sie sich nach Flüssigkeitssubstitution auf 54ml/min (Androgué und Medias 2000). Offenbar hatte diese Patientin zu wenig Flüssigkeit zu sich genommen.

Fall 14:

Alter: 78 Jahre

Geschlecht: Weiblich

Aufnahmegrund: Sturz, Hypertensive Entgleisung, Kopfschmerzen, Erbrechen,

HF 55/min, Status post Tumornephrektomie

Diagnose: Hyponatriämie und Hypoosmolalität, Subcap Humerusfraktur

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 129mmol/l

GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) bei der Aufnahme: 46ml/min

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Acetylsalicylsäure	Thrombo ASS [®]	100mg	0-1-0-0
Atenolol	Atehexal [®]	50mg	1-0-1-0
Enalaprilmaleat, Hydrochlorothiazid	Co- Renitec [®]		1-0-0-0
Verapamilhydrochlorid	Isoptin retard [®]	120mg	1-0-1-0

Therapie:

Die genaue Therapie ist nicht bekannt.

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Acetylsalicylsäure	Thrombo ASS [®]	100mg	0-1-0-0
Amoxicillin 3.H ₂ O, Kalium-clavulanat	Augmentin [®]	1g	1-0-1-0 (7 d)
Atenolol	Atehexal [®]	50mg	0-0-1-0
Enalaprilmaleat	Renitec [®]	20mg	0-0-1-0
Enalaprilmaleat, Hydrochlorothiazid	Co- Renitec [®]		1-0-1-0
Enoxaparin-Natrium	Lovenox [®]	40mg	0-0-1-0
Famotidin	Ulcusan [®]	40mg	0-0-1-0

Metamizol-Natrium 1.H ₂ O	Novalgin Tr. [®]		20-0-20-0
Verapamilhydrochlorid	Isoptin retard [®]	120mg	1-0-1-0

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Thrombo ASS[®]
- Co- Renitec[®]

Mögliche Erkrankungen, die Hyponatriämie ausgelöst haben könnten:

Bei der Patientin ist der Grund für die eingeschränkte Nierenfunktion (GFR=46ml/min) mit hoher Wahrscheinlichkeit die Tumornephrektomie und in Folge dessen die eingeschränkte Funktion zur Natriumrückresorption.

Fall 15:

Alter: 82 Jahre

Geschlecht: Männlich

Aufnahmegrund: Schmerzen im Unterbauch bei Retentio (BPH)

Reduzierter Allgemeinzustand

Unterschenkelödeme

Diagnose: Hyponatriämie und Hypoosmolalität

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 118mmol/l

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Atenolol	Tenormin [®]	25mg	½-0-0-0
Fosinopril-Natrium	Fositens [®]	10mg	1-0-0-0
Hydromorphonhydrochlorid	Hydal retard [®]	4mg	1-0-1-0
Metamizol-Natrium 1.H ₂ O	Novalgin Tropfen [®]		20-20-20-0
O-(β-Hydroxyethyl)rutosid	Venoruton [®]	300mg	1-0-0-0
Pantoprazol-Natriumsesquihydrat	Pantoloc [®]	40mg	1-0-0-0
Prothipendylhydrochloridmono- hydrat	Dominal forte [®]	80mg	0-0-½-0
Tamsulosinhydrochlorid	Alna retard [®]	0,4mg	1-0-0-0
Trazodonhydrochlorid	Trittico retard [®]	150mg	0-0-⅓-0

Therapie:

Durch die Substitution mittels Infusionen kam es zu einem Anstieg des Natrium Wertes.

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Atenolol	Tenormin [®]	25mg	½-0-0-0
O-(β-Hydroxyethyl)rutosid	Venoruton [®]	300mg	1-0-0-0
Hydromorphonhydrochlorid	Hydal retard [®]	4mg	1-0-1-0
Metamizol-Natriummonohydrat	Novalgin Tr. [®]		20-20-20-0
Prothipendylhydrochloridmono- hydrat	Dominal forte [®]	80mg	0-0-½-0
Fosinopril-Natrium	Fositens [®]	10mg	1-0-0-0
Pantoprazol-Natriumsesquihydrat	Pantoloc [®]	40mg	1-0-0-0
Trazodonhydrochlorid	Trittico retard [®]	150mg	0-0-⅓-0
Tamsulosinhydrochlorid	Alna retard [®]	0,4mg	1-0-0-0
Enoxaparin-Natrium	Lovenox [®]	40mg	0-0-1-0

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Fositens[®]
- Hydral retard[®]
- Dominal forte[®]
- Trittico retard[®]

Fall 16:

Alter: 84 Jahre

Geschlecht: Weiblich

Aufnahmegrund: Schwindel und Taumel

Diagnose: Hyponatriämie und Hypoosmolalität

Serum-Natrium bei der Aufnahme: 118mmol/l

Eingangsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Stärke	Dosis
Acetylsalicylsäure	Thrombo ASS [®]	100mg	1-0-0-0
Amlodipinbesilat	Norvasc [®]	5mg	unbekannt
Carbamazepin	Tegretol [®]	200mg	1-1-1-0
Lisinoprildihydrat	Acemin [®]	10mg	unbekannt
Pantoprazol-Natriumsesquihydrat	Pantoloc [®]	40mg	1-0-0-0
Rilmenidindihydrogenphosphat	Iterium [®]	1mg	0-0-1-0

Therapie und Entlassungsmedikation nicht bekannt.

Medikamente bei der Eingangsmedikation, die eine Hyponatriämie verursacht haben könnten:

- Thrombo ASS[®]
- Tegretol[®]
- Acemin[®]

5. Diskussion

Von 16 Patienten waren 12 weiblich und 4 männlich. Obwohl das Patientenkollektiv klein war, lässt sich mit großer Wahrscheinlichkeit sagen, dass Frauen offenbar ein höheres Risiko haben an einer Hyponatriämie zu erkranken als Männer (siehe auch Abbildung 8).

Der Grund für dieses erhöhte Risiko bei Frauen könnte möglicherweise an der hohen Estradiolkonzentration im Plasma und/oder im Gewebe liegen. Durch Estradiol sind Frauen anfälliger ernsthafte Symptome einer Hyponatriämie (z.B.: Gehirnschäden, Tod) zu entwickeln. Estradiol senkt den Schwellenwert für das Durstempfinden und die ADH-Freisetzung während körperlicher Betätigung (z.B.: Sport). Um dies auch wissenschaftlich zu bestätigen wurde im Jahre 2006 eine Studie (The Effects of Estradiol and Progesterone on Arginine Vasopressin Regulation and Serum Sodium Concentration), die bis Dezember 2008 dauert, in Auftrag gegeben. Die Hauptaufgabe dieser Studie ist es zu bestätigen, dass bei Frauen (bei denen schon Hyponatriämie in der Krankengeschichte vorkommt) Estradiol den Schwellenwert für das Durstempfinden und die ADH-Freisetzung senkt, wodurch es zu einer Erhöhung der Flüssigkeitsretention und einer Senkung des Blutnatriums, während längerer körperlicher Belastung (Sport) bei hohen Temperaturen, kommt. Weiters ist es Ziel dieser Studie zu bestätigen, dass Progesteron in Verbindung mit Estradiol, jene Effekte des Estradiols, die Einfluss auf die Regulation des Durstes und ADH-Freisetzung haben, abmindert und somit zu einer Normalisierung der Flüssigkeitsretention und die Serumnatriumkonzentration, während längerer körperlicher Belastung (Sport) bei hohen Temperaturen führt. Bei Frauen, bei denen Hyponatriämie nicht in der Krankengeschichte vorkommt, wird angenommen, dass die Applikation von Estradiol (während längerer körperlicher Belastung, z.B.: Sport, bei hohen Temperaturen) den Schwellenwert für das Durstempfinden und die ADH-Freisetzung senkt, jedoch ohne die Flüssigkeitsretention zu erhöhen bzw. die Blutnatriumkonzentration zu senken. Dabei wird auch angenommen, dass eine Applikation von Progesteron bei diesen Frauen zwar den Estradioleffekt auf Durst und ADH abmindert, jedoch keinen Effekt auf die Flüssigkeitsretention noch auf die Serumnatriumkonzentration hat (Stachenfeld und John B Pierce Laboratory 2008).

Dies wurde, jedoch nur im Rattenmodell, schon bestätigt. So hatte eine Gonadektomie bei männlichen Ratten keinen Effekt auf den antidiuretischen Effekt von Vasopressin, bei weiblichen Ratten führte dies jedoch zu einer erniedrigten Urinausscheidung und einer Erhöhung der Urinosmolarität. Bei weiblichen Ratten führte weiters eine Infusion mit hypertonischer Kochsalzlösung zu einer größeren Erhöhung der Urinexkretion von ADH als bei männlichen Ratten. Dadurch wird vermutet, dass Frauen eine höhere osmotische

Sensitivität auf die ADH-Freisetzung haben. Weiters ist bei Männern die basale ADH-Plasmakonzentration, genauso wie die 24-Stunden urinäre ADH-Freisetzung, höher als bei Frauen. Dadurch wird indirekt bestätigt, dass bei Frauen die ADH-Sensitivität höher ist als bei Männern. Weitere Unterschiede zwischen Frauen und Männer, die meisten derzeit nur im Rattenmodell bestätigt, gibt es auch bei der Totalen Körper- und Blutserumnatriumkonzentration, der Kochsalzaufnahme, der Salzempfindlichkeit, der urinären Natriumexkretion, der intrazellulären Natriumkonzentration und dem intrazellulären Natriumtransport, wodurch bei Frauen das Risiko an einer Hyponatriämie zu erkranken steigt (Grikiniené et al. 2004).

Ein geringer Body Mass Index (BMI) ist auch ein Risikofaktor, dieser wird jedoch als unabhängig von Geschlecht und Alter der Patienten beschrieben (Egger und Stuppäck 2006). Leider war selten bei den Patienten das Gewicht und die Größe in die Patientenakte eingetragen, wodurch es auch nicht möglich war den Body Mass Index auszurechnen und die Aussage von Egger und Stuppäck zu bestätigen.

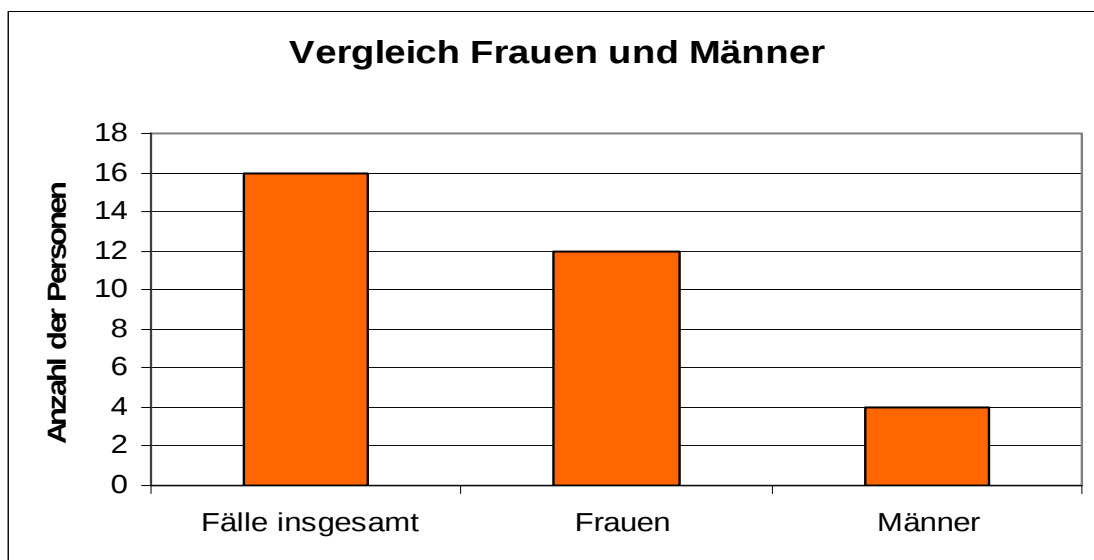


Abbildung 8: Vergleich Frauen und Männer

Darüber hinaus wurden nur 11 von 16 Patienten mit der eindeutigen Diagnose einer Hyponatriämie aufgenommen. Diese 11 Fälle traten innerhalb von ungefähr zehn Monaten auf. Bei den restlichen 5 Fällen war die Diagnose nicht Hyponatriämie, obwohl eine Hyponatriämie eigentlich vorlag. Diese 5 Fälle traten innerhalb von 2 Monaten auf. Vergleicht man nun die Fälle mit eindeutiger Hyponatriämie als Diagnose mit den anderen Fällen, so kommt man zu dem Schluss, dass Hyponatriämie eine nicht so häufig gestellte Aufnahmediagnose ist. Dies könnte möglicherweise an den zum Teil sehr unspezifischen Symptomen (z. B.: Kopfschmerzen oder Lethargie) liegen (Munger 2007, Androgué und

Medias 2000). So war ein Sturz mitunter der Aufnahmegrund bei 5 von 16 Patienten. Ein verschlechterter Allgemeinzustand wurde bei 3, Schwindel bei 3 und ein anderer Aufnahmegrund bei 5 Patienten festgestellt (siehe auch Abbildung 9). So können aufgrund der neuropsychiatrischen Symptome besonders bei Patienten mit psychischen Störungen die Symptome einer Hyponatriämie als Verschlechterung der Grunderkrankung fehlinterpretiert werden (Egger und Stuppäck, 2006).

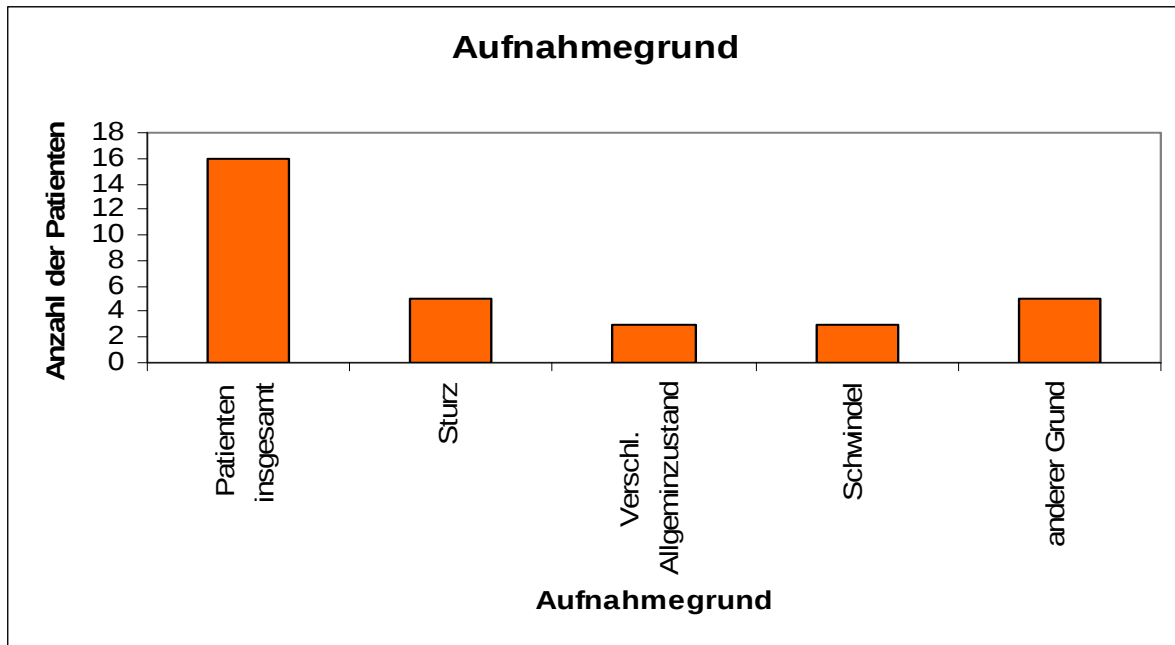


Abbildung 9: Aufnahmegrund

Weiters fällt auf, dass Hyponatriämie vor allem bei älteren Patienten ab dem sechzigsten Lebensjahr vorkommt, da keiner der evaluierten Patienten jünger als 60 Jahre alt war. Die meisten der Patienten waren 60-69 Jahre alt, vier waren 70-79 Jahre, weitere vier 80-89 Jahre und drei Patienten waren älter als 90 Jahre alt. Dies ist in Abbildung 10 dargestellt.

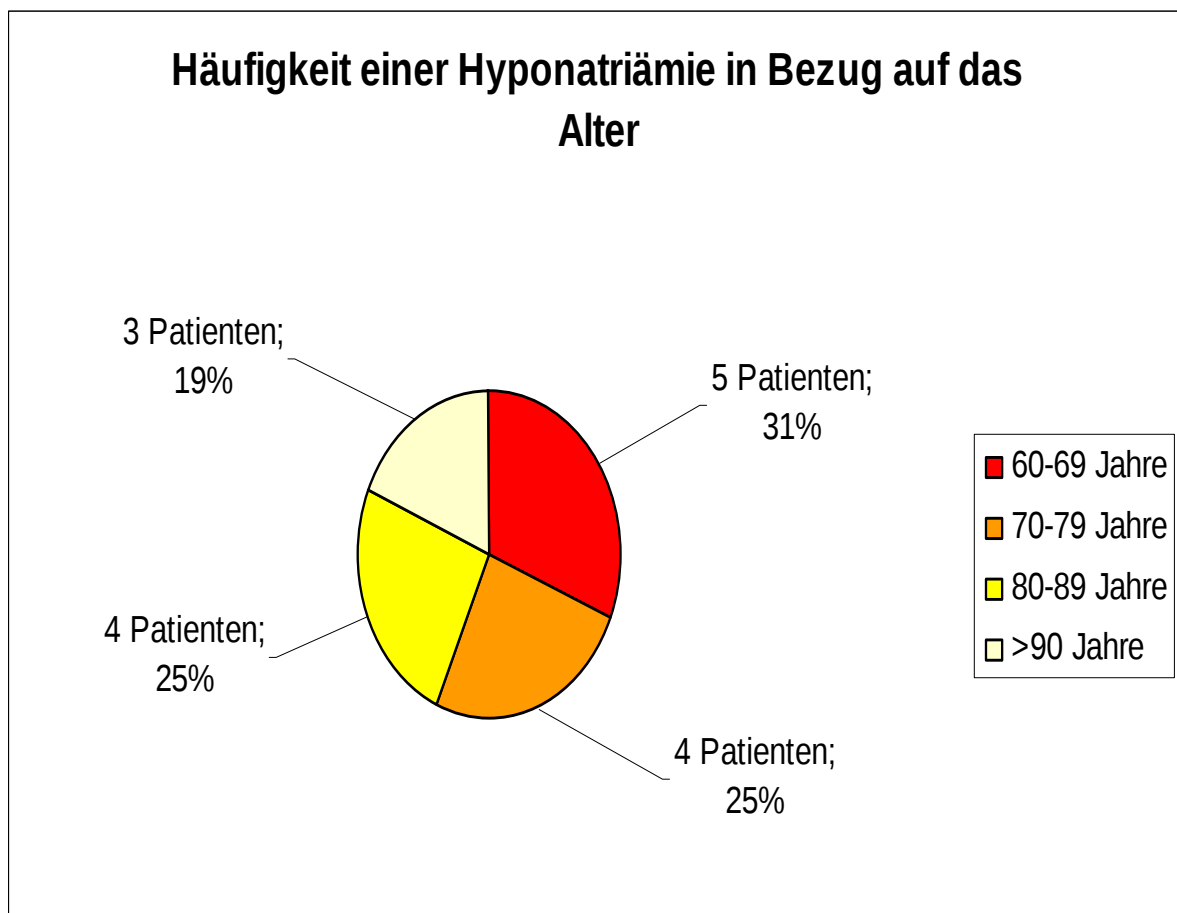


Abbildung 10: Häufigkeit einer Hyponatriämie in Bezug auf das Alter

Im Alter lässt das Durstgefühl nach, auch die Nierenfunktion und in Folge dessen die Fähigkeit Natrium zu rückresorbieren. Außerdem kommt es zu einer Veränderung in der Hormonsekretion (z.B. Rückgang an Plasminogen-Aktivität und Aldosteron-Sekretion). Dadurch kann es zu einer Dehydratation und eingeschränkter Homöostase des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes kommen. Bei älteren Menschen kommen außerdem noch Altersleiden wie Diabetes, Herzinsuffizienz, etc., welche eine komplexe Pharmakotherapie benötigen, hinzu. Viele ältere Personen werden mit Diuretika (z.B. bei Hypertonie) behandelt, wodurch das Risiko an einer Hyponatriämie zu erkranken erhöht wird (Volkova und Simons 2003, Lia 2006).

Ein weiterer Grund für das Auftreten einer Hyponatriämie bei älteren Patienten ist wahrscheinlich auch die hohe Anzahl von Medikamenten bei der Aufnahme. So hatten 3 Patienten 3-5 Medikamente, 12 Patienten 6-10 Medikamente und nur ein Patient hatte mehr als 10 Medikamente. Die graphische Darstellung dazu sieht man in Abbildung 11. Bei älteren Patienten steigt das Risiko einer Komorbidität, wodurch auch der Natriumhaushalt erniedrigt werden kann (Widdess-Walsh et al. 2007).

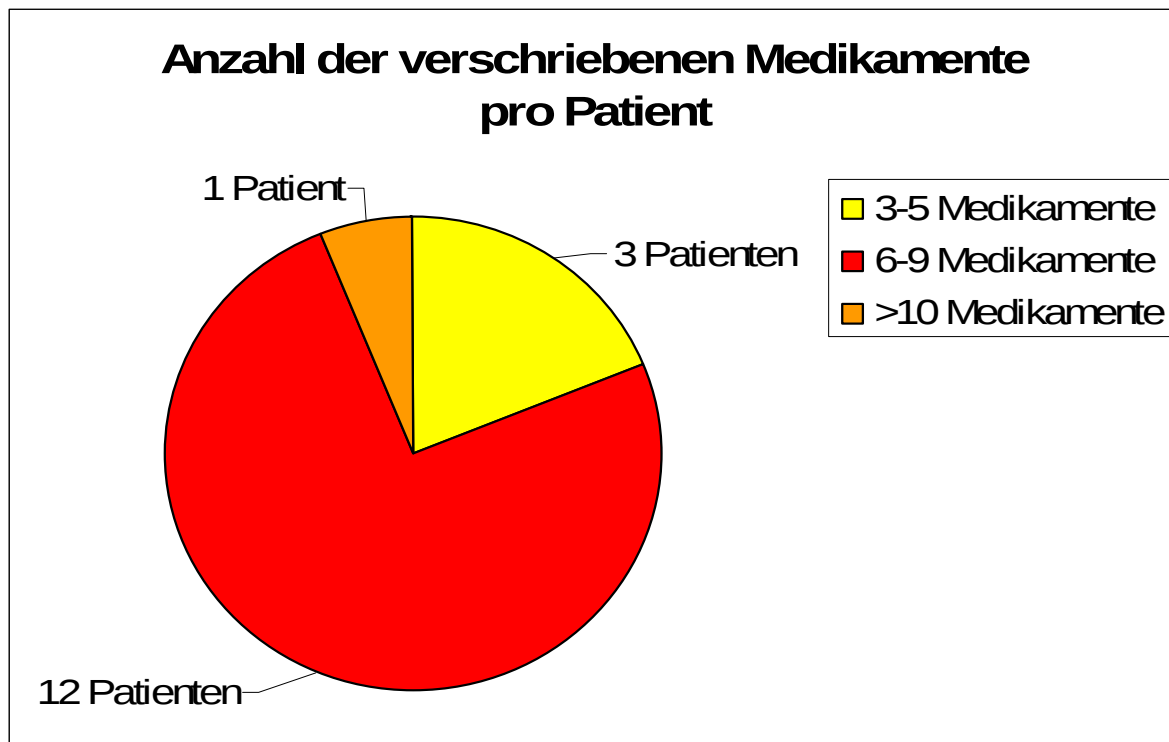


Abbildung 11: Anzahl der verschriebenen Medikamente als Eingangsmedikation

Weiters fiel auf, dass bei der Eingangsmedikation sehr viele Medikamente verschrieben waren, von denen bekannt ist, dass sie eine Hyponatriämie verursachen können. In einem Artikel von Egger und Stuppäck wird beschrieben, dass Thiaziddiuretika die häufigste Ursache für eine durch Medikamente induzierte Hyponatriämie darstellen (Egger und Stuppäck 2006). Beim untersuchten Patientenkollektiv ist dies jedoch nicht der Fall, da ACE-Hemmer insgesamt 9mal und somit am häufigsten verschrieben wurden. PPI wurden 8mal, NSAR wurden 7mal und SSRI 5mal verschrieben. Weiters wurde ein Kombinationspräparat von ACE-Hemmer und Thiaziddiuretika 4mal verschrieben. Opiate, Sartane und Schleifendiuretika wurden jeweils 3mal verschrieben. Ein Antikonvulsivum wurde 2mal verschrieben. Je einmal wurden ein Antibiotikum, ein Digitalispräparat und ein Ergotpräparat (die theoretisch eine Hyponatriämie verursachen können), ein Antipsychotikum, ein β -Blocker in Kombination mit Thiaziddiuretikum, ein Sartan in Kombination mit einem Thiaziddiuretikum, ein Spironolakton, ein Sulfonylharnstoff, ein trizyklisches Antidepressivum in Kombination mit einem Benzodiazepin und ein Thiaziddiuretikum verschrieben. Die Auflistung der Arzneistoffgruppen befindet sich in Abbildung 12.

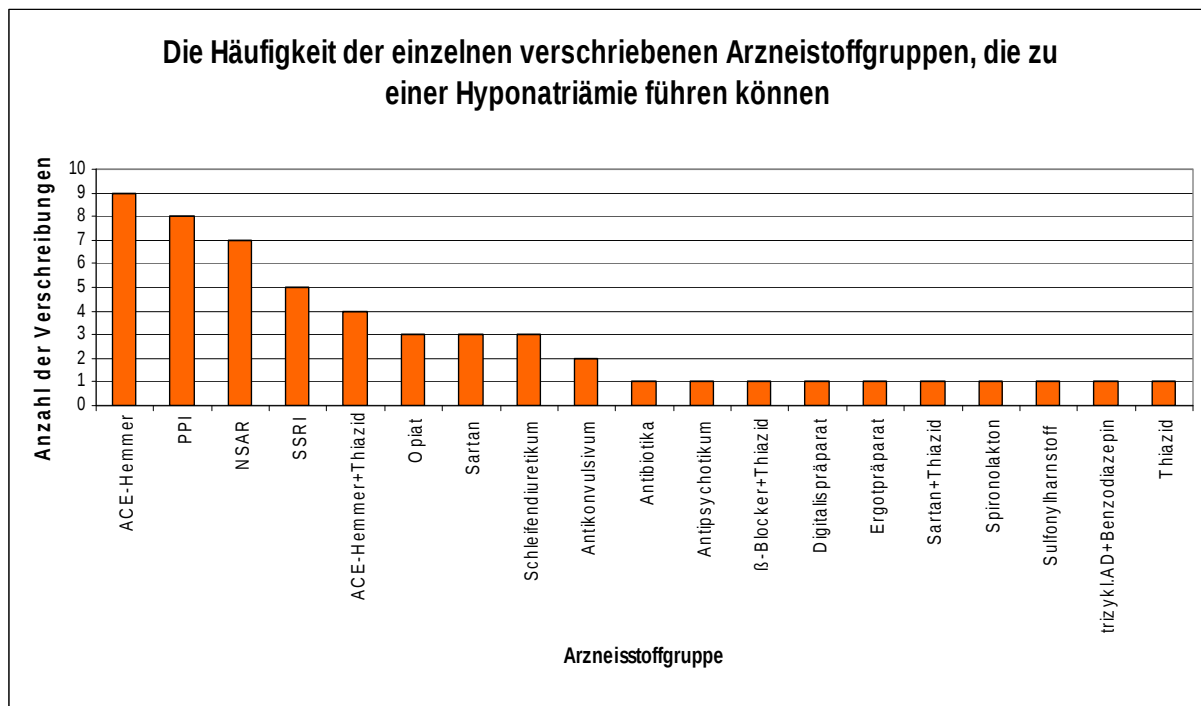


Abbildung 12: Die Häufigkeit der einzelnen verschriebenen Arzneistoffgruppen, die zu einer Hyponatriämie führen können

Auffallend war auch, dass jeder der 16 Patienten mindestens ein Medikament, welches eine Hyponatriämie verursachen könnte, bei Eingangsmedikation verschrieben hatte. Die Abbildung 13 zeigt eine graphische Darstellung der Anzahl der Interventionen (Änderung der Medikation bzw. sogar absetzen des Medikamentes) pro Patient bei der Eingangsmedikation. Von den 16 Patienten hatte nur einer eine Intervention, 2 Patienten hatten zwei, 7 Patienten hatten drei, jeweils 3 Patienten hatten 4 bzw. 5 und ein Patient hatte sogar acht Interventionen.

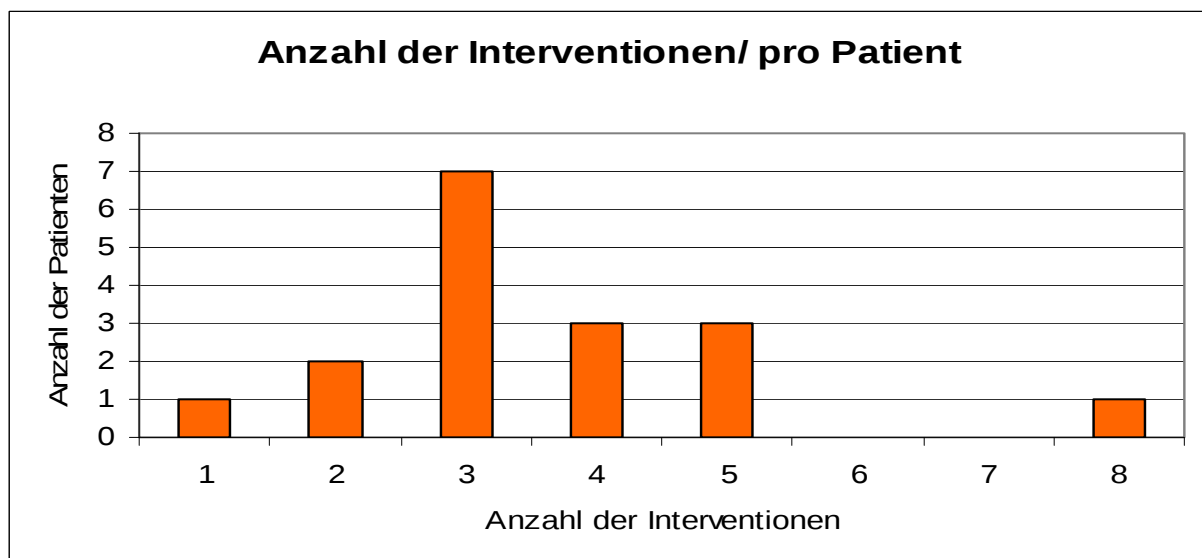


Abbildung 13: Anzahl der Interventionen pro Patient (Eingangsmedikation)

Weiter fällt auf, dass acht von sechzehn Patienten bei der Aufnahme an einer Grunderkrankung, von der bekannt ist, dass sie eine Hyponatriämie auslösen kann, litten. Wie unter Punkt 1.3 schon beschrieben kann Hyponatriämie durch verschiedenen Erkrankungen ausgelöst werden. Zu diesen Erkrankungen zählen unter anderem Hypothyreose, Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz. So ist es auch nicht überraschend, dass diese Patienten auch eine Hyponatriämie entwickelt haben. Bei der Therapie der durch eine Hyponatriämie, die durch eine Grunderkrankung ausgelöst wurde, sollte auch die Grunderkrankung und nicht nur die Hyponatriämie behandelt werden (Androgué und Medias 2000).

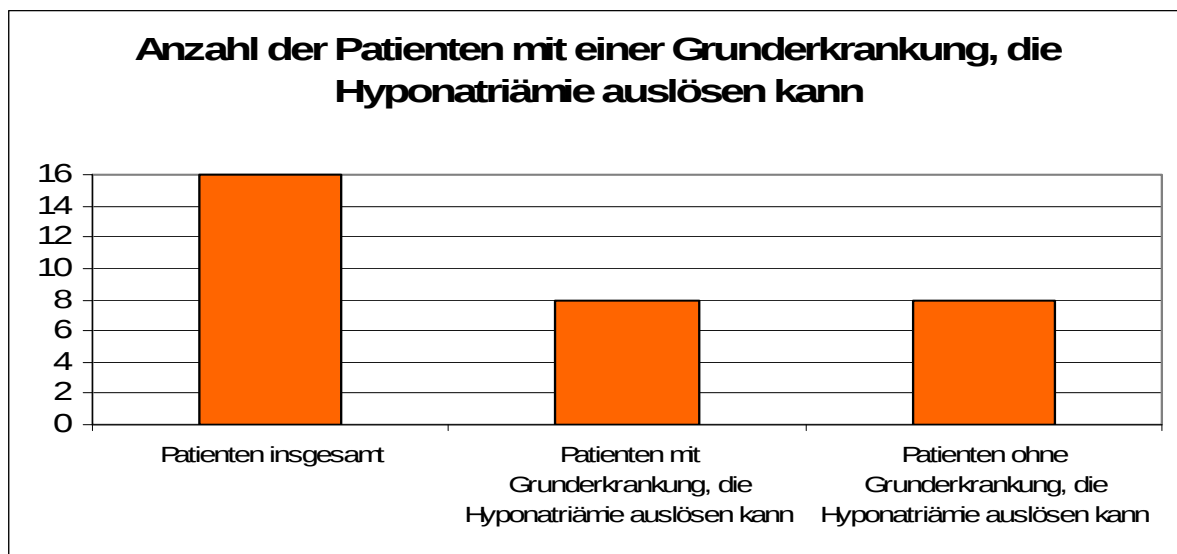


Abbildung 14: Anzahl der Patienten mit einer Grunderkrankung, die Hyponatriämie auslösen kann

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Risikofaktoren für Hyponatriämie unter anderem weibliches Geschlecht, Menschen über dem sechzigsten Lebensjahr, die Einnahme von mehreren Medikamenten (vor allem ACE-Hemmer alleine oder in Kombination mit Thiaziddiuretika) und eine Grunderkrankung, welche eine Hyponatriämie begünstigen kann, sind.

6. Zusammenfassung :

Hyponatriämie ist eine ernst zunehmende Elektrolytstörung, die schwerwiegende Folgen haben kann. Aufgrund zum Teil unspezifischer Symptome ist die Diagnose allerdings schwierig. Für die genaue Diagnose ist es wichtig zu wissen, wodurch die Hyponatriämie verursacht wurde. So können verschiedene Krankheiten (z.B.: maligne Erkrankungen oder Hypertriglyzeridämie) oder die Aufnahme von großen Flüssigkeitsmengen (isoton oder hyperton), die kein Natrium enthalten, aber auch Medikamente eine Hyponatriämie verursachen bzw. verstärken. Medikamente, wie zum Beispiel Diuretika (vor allem Thiaziddiuretika), Aldosteron-Antagonisten, ACE-Hemmer, Sartane, Opioide, NSAR und Zytostatika können eine Hyponatriämie über verschiedene Mechanismen verursachen bzw. verstärken.

Für die Therapie der Hyponatriämie ist eine genaue Differenzialdiagnose von großer Bedeutung. Dabei unterscheidet man zwischen hypertoner, isotoner, hypotoner und Pseudohyponatriämie. Weiters ist es auch wichtig zu wissen, wie lange eine Hyponatriämie schon vorliegt und inwieweit Symptome vorhanden sind. Bei der Therapie der Hyponatriämie spielen Vaptane eine wichtige Rolle und ihre Zulassung in der EU bzw. in Österreich würde die Behandlungsstrategie um einiges verbessern.

Um herauszufinden welche Faktoren am häufigsten eine Hyponatriämie begünstigen, wurden Krankengeschichten von Patienten des Krankenhauses SMZ-Ost herangezogen. Dazu wurden 11 Patienten mit der Diagnose Hyponatriämie und 5 ohne die Diagnose Hyponatriämie, obwohl eine Hyponatriämie vorlag, während meines Aufenthaltes im SMZ-Ost, evaluiert. Um eine medikamenteninduzierte Hyponatriämie auszuschließen bzw. um eine Hyponatriämie nicht mit Medikamenten auch noch zu verstärken, wurden 2 Arbeitsbehelfe erstellt. Arbeitsbehelf 1 enthält alle Medikamentengruppen und Arbeitsbehelf 2 enthält alle zurzeit verfügbaren Handelspräparate, die eine Hyponatriämie verursachen bzw. verstärken können.

Die Evaluierung der Patientendaten ergab, dass es 4 Risikofaktoren für eine Hyponatriämie gibt. Risikofaktoren für Hyponatriämie sind unter anderem weibliches Geschlecht, Menschen über dem sechzigsten Lebensjahr, die Einnahme von mehreren Medikamenten (vor allem ACE-Hemmer alleine oder in Kombination mit Thiaziddiuretika) und das Vorliegen einer Grunderkrankung, welche Hyponatriämie begünstigen kann (Hypothyreose, Niereninsuffizienz,...).

Hyponatriämie ist eine gefährliche Elektrolytstörung, die ohne Behandlung zum Tod führen kann.

7. Literaturverzeichnis:

Ali F, Guglin M, Vaitkevicius P, Ghali JK (2007) Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists. *Drugs* 67: 847-58

Androgué HJ und Medias NE (2000) Hyponatremia. *N Engl J Med* 342: 1581-1589

Bennett WM (2005) V2 receptor Antagonists in Cystic Kidney Diseases: An Exciting Step towards a Practical Treatment. *J Am Soc Nephrol* 16: 838-839

Bicket DP (2002) Using ACE Inhibitors Appropriately. *American Family Physician*, Vol 66/No3: 462, Table2

Brookes L und Udelson JE (2005) METEOR: Multicenter Evaluation of Tolvaptan Effect on Remodelling, Medscape
<http://www.medscape.com/viewarticle/514117>

Brouard R, Bossmar T, Fournié-Lloret D, Chassard D, Akerlund M (2000) Effect of SR49059, an orally active V1a vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhoea, *BJOG* 107(5): 614-9

CardioKine Inc (2008) THE BALANCE Study: Treatment of Hyponatrmia Based on Lixivaptan in NYHA Class III/IV Cardiac patient Evaluation. *ClinicalTrials.gov*
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00578695?term=the+balance&rank=3>

Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, Ouyang J, Zimmer CA, Orlandi C, Burnett JC Jr (2006) Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol*.290(2): F273-8

Decaux G (2007) V2-antagonists for the tratment of hyponatrmia. *Nephrology Dialysis Transplantation Advance Access* doi: 10.1093/ntd/gfm136
<http://ntd.oxfordjournals.org/cgi/content/full/gfm136v1>

Decaux G, Soupart A, Vassart G (2008) Non-peptide arginine-vasopressin antagonists. *Lancet* 371(9624): 1624-32

Douglas I (2006) Hyponatremia: Why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleveland Clinic Journal of medicine* Volume 73 Supplement 3: 4-12

Egger C und Stuppäck C (2006) Arzneimittelsicherheit: Antidepressiva & Natrium. MMA CliniCum psy
<http://www.clinicum.at/dynasite.cfm?dssid=4171&dsmid=72691&dspaid=561752>

Ellison DE und Berl T (2007) The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *N Engl J Med* 365;20: 2064- 2072

Fourlanos S und Greenberg P (2003) Managing drug-induced hyponatremia in adults. *Australian Prescriber* Vol.26 No. 5: 114-117

Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, Brooks-Asplund E, Fan K, Long WA, Smith N (2006) Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 91(6): 2145-52

Grikinienė J, Volbekas V, Stakišaitis D (2004) Gender differences of sodium metabolism and hyponatremia as an adverse drug effect. *Medicina (Kaunas)* 40(10): 935-942

Hayoz D, Bizzini G, Noël B, Depairon M, Burnier M, Fauveau C, Rouillon A, Brouard R, Brunner HR (2000) Effect of SR 49059, a V1a vasopressin receptor antagonist, in Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 39(10): 1132-8

Hildebrandt H (1994) *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, Walter de Gruyter & Co Berlin und New York, 257 Auflage: 518, 624

Jasek W (2006) *Austria-Codex Fachinformation 2006/2007*. Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H. Wien

Kaufmann D (2007) ECLIPSE Data on Effect of Otsuka's Investigational Novel treatment, Tolvaptan, on Advanced Heart failure Patients' Hemodynamics and Urine Output Featured in Heart Failure Society of America's Late Breaking trials. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

<http://otsuka.com/documents/pressrelease/HFSA%20ECLIPSE9-17-07%20letterhead.pdf>

Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C (2007). Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators: Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. JAMA 297(12): 1319-31

Krisper P (2004) Elektrolytstörungen: Die Hyponatriämie. MMA ärztetmagazin 42

<http://www.medical-tribune.at/dynasite.cfm?dssid=4169&dsmid=60295&dspaid=429409>

Lia (2006) Zu wenig Durst, falsche Salzrestriktion, Medikamente: Alte Menschen von Natriummangel bedroht. Medical Tribune Medizin Medien Austria 27

<http://www.medical-tribune.at/dynasite.cfm?dssid=4170&dsmid=74452&dspaid=579227>

Luippold G (2007) Hyponatriämie durch Antidepressiva ?. Arzneimitteltherapie 25. Jahrgang Heft 8: 306-307

Masche UP (2001) reboxetin. pharma-kritik Jahrgang 23 Nr. 03

<http://www.infomed.org/pharma-kritik/pk03b-01.html>

Munger MA (2007) New agents for managing hyponatremia in hospitalized patients.

Am J Health- Syst Pharm Vol 64: 253-265

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001) Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie 8. Auflage. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart: 337-357, 534-540, 575-581, 674-675, 684-695, 773-830

Norman NE, Sneed AM, Brown C, Ellis CA, Minard G, Brown RO (2004) Heparin-induced hyponatremia. Ann Pharmacother 38(3): 404-7

Phend C und Zaleznik DF (2008) The Vaptans Cast a Wide Net for Potential Therapeutic Uses. medical News:CHF

<http://www.medpagetoday.com/Cardiology/CHF/tb/9403>

Rossi J, Bayram M, Udelson JE, Lloyd-Jones D, Adams KF, Oconnor CM, Stough WG, Ouyang J, Shin DD, Orlandi C, Gheorghiade M (2007) Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial. *Acute Card Care* 9(2): 82-6

Russell SD, Selaru P, Pyne DA, Ghazzi MM, Massey KD, Pressler M, Serikoff A, Coats AJ (2003) Rationale for use of an exercise end point and design for the ADVANCE (A Dose evaluation of a Vasopressin ANtagonist in CHF patients undergoing Exercise) trial. *Am Heart J* 145(1): 179-86

Saito T, Ishikawa S, Abe K, Kamo K, Yamada K, Shimizu K, Saruta T, Yoshida S (1997) Acute aquaresis by the nonpeptide arginine vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Clin Endocrinol Metab* 82(4): 1054-7

Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C (2006) Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia. *N Engl J Med*, Number 20 Volume 355: 2099-2112

Schulz PR (2006) WARNUNG: Hyponatriämie/SIADH unter SSRI und SNRI. ADFD
<http://www.adfd.org/forum/viewtopic.php?t=2876>

Schürer C-C (2001) Die Dys-Balance von Wasser und Elektrolythaushalt. *PrimaryCare* 1: 640-641

Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Valette G, Garcia G, Pascal M, Maffrand JP, Le Fur G (2002) Nonpeptide vasopressin receptor antagonists: development of selective and orally active V1a, V2 and V1b receptor ligands. *Prog Brain Res* 139: 197-210

Shavit E und Sherer Y (2007) Hyponatremia induced by Amiodarone Therapy. IMAJ Vol 9: 564

Shimizu K (1995) Aquaretic effects of the nonpeptide V2 antagonist OPC-31260 in hydropenic humans. *Kidney Int* 48(1): 220-6.

Stachenfeld N und John B Pierce Laboratory (2008) The Effects of Estradiol and progesterone on Arginine Vasopressin regulation and serum Sodium Concentration.

ClinicalTrials.gov

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00589134>

Steinwall M, Bossmar T, Brouard R, Laudanski T, Olofsson P, Urban R, Wolff K, Le-Fur G, Akerlund M (2005) The effect of relcovaptan (SR 49059), an orally vasopressin V1a receptor antagonist, on uterine contractions in preterm labor. *Gynecol Endocrinol* 20(2): 104-9

Soupart A, Gross P, Legros J-J, Alföldi S, Annane D, Heshmati HM, Decaux G (2006) Successful Long-term Treatment of Hyponatremia in syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion with satavaptan (SR121463B), an Orally Active Nonpeptide Vasopressin V2-Receptor Antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1154-1160

Udelson JE, McGrew FA, Flores E, Ibrahim H, Katz S, Koshkarian G, O'Brien T, Kronenberg MW, Zimmer C, Orlandi C, Konstam MA (2007) Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 49(22): 2151-9

Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, Painchaud CA, Ghazzi M, Thomas I, Ghali JK, Selaru P, Chanoine F, Pressler ML, Konstam MA (2001) Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 104(20): 2417-23

Verbalis JG (2006) AVP receptor antagonists as aquaretics: Review and assessment of clinical data. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* Volume 73 Supplemet 3: 24-33

Volkova NB und Simons RJ (2003) International medicine board review manual, Case Studies in Hyponatremia, Hospital Physician International Medicine Volume 10 Part1: 1

Wang X, Gattone V 2nd, Harris PC, Torres VE (2005) Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. J Am Soc Nephrol 16(4): 846-51

Water KA (2007) Conivaptan: New treatment for hyponatremia. Am J Health- Syst Pharm Vol 64: 1385- 1386

Widdess-Walsh P, Sabhaewai V, Demirjian S, DeGeorgia M (2007) Neurologic effects of hyponatremia and its treatment. Cleveland Clinic Journal of Medicine Volume 74 Number 5: 377-383

Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ (2003) A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology 37(1): 182-91

Yeates KE, Singer M, Morton AR (2004) Salt and water: a simple approach to Hyponatremia. CMAJ 170 (3)
<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/170/3/365>

Zeltser D, Rosansky S, Van Rensburg H, Verbalis JG, Smith N; Conivaptan Study Group (2007) Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. Am J Nephrol. 27(5): 447-57

8. Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Formen der Hyponatriämie

Androgué HJ und Medias NE (2000) Hyponatremia. N Engl J Med, Number 21 Vol 342: 1581-1589, Table 1

Abbildung 2: Formen der hypotonen Hyponatriämie

Androgué HJ und Medias NE (2000) Hyponatremia. N Engl J Med, Number 21 Vol 342: 1581-1589, Figure 1

Abbildung 3: Differenzialdiagnose der Hyponatriämie

Douglas I (2006) Hyponatremia: Why it matters, how it presents, how we can manage it. Cleveland Clinic Journal of medicine Volume 73 Supplement 3: 4-12, Figure 1

Schürer C-C (2001) Die Dys-Balance von Wasser und Elektrolythaushalt. PrimaryCare 1: 640-641

Abbildung 4: Ursachen einer SIADH induzierten Hyponatriämie

Ellison DE und Berl T (2007) The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. N Engl J Med 365;20: 2066, Table 1

Fourlanos S und Greenberg P (2003) Managing drug-induced hyponatremia in adults. Australian Prescriber Vol.26 No. 5: 115, Table 2

Masche UP (2001) reboxetin. pharma-kritik Jahrgang 23 Nr. 03
<http://www.infomed.org/pharma-kritik/pk03b-01.html>

Schulz PR (2006) WARNUNG: Hyponatriämie/SIADH unter SSRI und SNRI. ADFD
<http://www.adfd.org/forum/viewtopic.php?t=2876>

Yeates KE, Singer M, Morton AR (2004) Salt and water: a simple approach to Hyponatremia. CMAJ 170 (3) Box 3
<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/170/3/365>

Abbildung 5: Therapie der Hyponatriämie mit einem SIADH

Ellison DE und Berl T (2007) The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis.

N Engl J Med 365;20: 2068 Figure 2

Abbildung 6: Vasopressin Rezeptor-Subtypen und ihre physiologischen Wirkungen

Ali F, Guglin M, Vaitkevicius P, Ghali JK (2007) Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists. Drugs 67: 847-58

Water KA (2007) Conivaptan: New treatment for hyponatremia.

Am J Health- Syst Pharm Vol 64: 1386 Table 1

Abbildung 7: Vasopressin- Rezeptor- Antagonisten

Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Valette G, Garcia G, Pascal M, Maffrand JP, Le Fur G (2002) Nonpeptide vasopressin receptor antagonists: development of selective and orally active V1a, V2 and V1b receptor ligands. Prog Brain Res 139: 197-210

Dcaux G (2007) V2-antagonists for the treatment of hyponatremia. Nephrology Dialysis Transplantation Advance Access, doi: 10.1093/ntd/gfm136
<http://ntd.oxfordjournals.org/cgi/content/full/gfm136v1>

Dcaux G, Soupart A, Vassart G (2008) Non-peptide arginine-vasopressin antagonists. Lancet, 371(9624):1624-32

Abbildung 8: Vergleich Frauen und Männer

Abbildung 9: Aufnahmegrund

Abbildung 10: Häufigkeit einer Hyponatriämie in Bezug auf das Alter

Abbildung 11: Anzahl der verschriebenen Medikamente bei Eingangsmediation

Abbildung 12: Die Häufigkeit der einzelnen verschriebenen Arzneistoffgruppen die zu einer Hyponatriämie führen können

Abbildung 13: Anzahl der Interventionen pro Patient (Eingangsmedikation)

Abbildung 14: Anzahl der Patienten mit einer Grunderkrankung, die Hyponatriämie auslösen kann

9. Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Medikamentengruppen die eine Hyponatriämie induzieren können

(Arbeitsbehelf 1)

Androgué HJ und Medias NE (2000) Hyponatremia. N Engl J Med, Number 21 Vol 342: 1581-1589

Bicket DP (2002) Using ACE Inhibitors Appropriately. American Family Physician, Vol 66/No3: 462, Table2

Ellison DE und Berl T (2007) The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. N Engl J Med 365;20: 2064- 2072

Fourlanos S und Greenberg P (2003) Managing drug-induced hyponatremia in adults. Australian Prescriber Vol.26 No. 5: 114-117

Jasek W (2006) Austria-Codex Fachinformation 2006/2007. Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H. Wien

Luippold G (2007)Hyponatriämie durch Antidepressiva ?. Arzneimitteltherapie 25.Jahrgang Heft 8: 306-307

Masche UP (2001) reboxetin. pharma-kritik Jahrgang 23 Nr. 03
<http://www.infomed.org/pharma-kritik/pk03b-01.html>

Munger MA (2007) New agents for managing hyponatremia in hospitalized patients. Am J Health- Syst Pharm Vol 64: 253-265

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001) Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie 8.Auflage. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart: 337-357, 534-540, 575-581, 674-675, 684-695, 773-830

Norman NE, Sneed AM, Brown C, Ellis CA, Minard G, Brown RO (2004) Heparin-induced hyponatremia. Ann Pharmacother 38(3): 404-7

Schulz PR (2006) WARNUNG: Hyponatriämie/SIADH unter SSRI und SNRI. ADFD
<http://www.adfd.org/forum/viewtopic.php?t=2876>

Shavit E und Sherer Y (2007) Hyponatremia induced by Amiodarone Therapy. IMAJ Vol 9:
564

Yeates KE, Singer M, Morton AR (2004) Salt and water: a simple approach to
Hyponatremia. CMAJ 170 (3)
<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/170/3/365>

Tabelle 2: Medikamente welche eine Hyponatriämie induzieren können (Arbeitsbehelf 2)
Androgué HJ und Medias NE (2000) Hyponatremia. N Engl J Med, Number 21 Vol 342:
1581-1589

Bicket DP (2002) Using ACE Inhibitors Appropriately. American Family Physician, Vol
66/No3: 462, Table2

Ellison DE und Berl T (2007) The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis.
N Engl J Med 365;20: 2064- 2072

Fourlanos S und Greenberg P (2003) Managing drug-induced hyponatremia in adults.
Australian Prescriber Vol.26 No. 5: 114-117

Jasek W (2006) Austria-Codex Fachinformation 2006/2007. Österreichische Apotheker-
Verlagsgesellschaft m.b.H. Wien

Luippold G (2007)Hyponatriämie durch Antidepressiva ?. Arzneimitteltherapie 25.Jahrgang
Heft 8: 306-307

Masche UP (2001) reboxetin. pharma-kritik Jahrgang 23 Nr. 03
<http://www.infomed.org/pharma-kritik/pk03b-01.html>

Munger MA (2007) New agents for managing hyponatremia in hospitalized patients.
Am J Health- Syst Pharm Vol 64: 253-265

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001) Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie 8.Auflage. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart: 337-357, 534-540, 575-581, 674-675, 684-695, 773-830

Norman NE, Sneed AM, Brown C, Ellis CA, Minard G, Brown RO (2004) Heparin-induced hyponatremia. Ann Pharmacother 38(3): 404-7

Schulz PR (2006) WARNUNG: Hyponatriämie/SIADH unter SSRI und SNRI. ADFD <http://www.adfd.org/forum/viewtopic.php?t=2876>

Shavit Eund Sherer Y (2007) Hyponatremia induced by Amiodarone Therapy. IMAJ Vol 9: 564

Yeates KE, Singer M, Morton AR (2004) Salt and water: a simple approach to Hyponatremia. CMAJ 170 (3) <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/170/3/365>

10. Abkürzungsverzeichnis

ACE	= Angiotensin Converting Enzym
ACTH	= Adrenocorticotropes Hormon
AD	= Antidepressiva
ADH	= Antidiuretisches Hormon (Vasopressin)
BMI	= Body Mass Index
BPH	= Benigne Prostatahyperplasie
BUN	= Blood urea nitrogen = Blut-Harnstoff-Stickstoff = Die dem Harnstoff entsprechende Stickstoffmenge im Blut
COPD	= Chronic obstruktive pulmonary disease = Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
CT	= Computertomographie
EZV	= Extrazelluläres Volumen
GFR	= Glomeruläre Filtrationsrate
HF	= Herzfrequenz
HWI	= Harnwegsinfekt
IZV	= Intrazelluläres Volumen
MAO	= Monoaminoxidase
MDMA	= 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin, Ecstasy
MRT	= Magnetresonanztomographie
NARI	= Noradrenalin Wiederaufnahme Hemmer
NSAR	= Nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	= New York Heart Association
PPI	= Protonen-Pumpen-Inhibitoren
RAAS	= Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SIADH	= Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SMZ	= Sozialmedizinisches Zentrum Ost
SNRI	= Serotonin Noradrenalin Wiederaufnahme Hemmer
SSRI	= Selektiver Serotonin Wiederaufnahme Hemmer
UAW	= Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UFH	= Unfraktioniertes Heparin
V	= Vasopressin

11. Curriculum vitae

Name: Blagojevic Susanna

Adresse: Dornbacherstrasse 49/3, 1170 Wien

Nationalität: Österreich

Geburtsdatum: 10.05.1982

Geburtsort: Wien

Familienstand: ledig

Muttersprache: Serbokroatisch

Mutter: Blagojevic Sladinka (Feinkostfachverkäuferin)

Vater: Blagojevic Vlastimir (Kellner)

Ausbildung:

2001: Beginn des Pharmaziestudiums an der Universität Wien

1993-2001: Bundesrealgymnasium Wien 7, Kandlgasse 39, 1070 Wien

1989-1993: Volksschule, Liebhartsgasse 19-21, 1160 Wien

Ferialpraktika:

August 2001/ 2002/ 2003/ 2004/ 2005/ 2006: Apotheke zur Mutter Gottes,
Gudrunstrasse 150, 1100 Wien

August 1997/ 1998/ 1999: Merkur Markt, Gablenzgasse 5-13, 1150 Wien

12. Danksagung

Als aller erster danke ich meinem guten Freund Philipp Buchner der gleichzeitig mit mir seine Diplomarbeit im Sozialmedizinischen Zentrum Ost geschrieben hat und mir immer mit guten Ratschlägen zur Seite stand.

Weiters danke ich Ao.Univ.Prof. Mag.pharm. Dr. Rosa Lemmens-Gruber für die Auswahl des Themas. Sie war stets um unser Wohlbefinden bemüht und hat uns immer ihre Hilfe angeboten hat.

Mag.pharm Martina Anditsch und Mag.pharm. Dr. Karin Nemec danke ich für die kompetente und liebevolle Betreuung im SMZ-Ost. Durch sie habe ich einen Einblick in die Krankenhauspharmazie und in die Aufgabenbereiche eines Spitalspharmazeuten bekommen.

Ebenfalls danke ich der Leiterin der Spitalsapotheke im SMZ-Ost Mag.pharm. Dr. Blatnek und der ganzen Belegschaft der Spitalsapotheke, die mich während meiner Diplomarbeit herzlich aufgenommen haben.

Als letzter danke ich meinen Eltern, ohne deren aufmunternde Worte und finanzieller Unterstützung während des ganzen Studiums ich wahrscheinlich das Studium der Pharmazie nicht hätte ausüben können.