

Änderungsvorschlag für den OPS 2011

Hinweise zum Ausfüllen und Benennen des Formulars

Bitte füllen Sie dieses Vorschlagsformular **elektronisch** aus und schicken Sie es als E-Mail-Anhang an vorschlagsverfahren@dimdi.de. Aus Gründen der elektronischen Weiterverarbeitung der eingegebenen Formulare Daten können nur unveränderte digitale Kopien dieses Dokuments angenommen werden.

Bitte stellen Sie für inhaltlich nicht unmittelbar zusammenhängende Änderungsvorschläge getrennte Anträge!

Bitte fügen Sie die spezifischen Informationen an den folgenden, kursiv gekennzeichneten Textstellen in den Dateinamen ein. Verwenden Sie ausschließlich **Kleinschrift** und benutzen Sie **keine** Umlaute, Leer- oder Sonderzeichen (inkl. Unterstrich):

ops-kurzbezeichnungdesinhalts-namedesverantwortlichen.doc

Die *kurzbezeichnungdesinhalts* soll dabei nicht länger als ca. 25 Zeichen sein.

Der *namedesverantwortlichen* soll dem unter 1. (Feld „Name“ s.u.) genannten Namen entsprechen.

Beispiel: ops-komplexbcodefruehreha-mustermann.doc

Hinweise zum Vorschlagsverfahren

Das DIMDI nimmt mit diesem Formular Vorschläge zum **OPS** entgegen, die in erster Linie der Weiterentwicklung der Entgeltsysteme oder der externen Qualitätssicherung dienen.

Die Vorschläge sollen **primär durch die inhaltlich zuständigen Fachverbände** (z.B. medizinische Fachgesellschaften, Verbände des Gesundheitswesens) eingebracht werden, um eine effiziente Problemerkennung zu gewährleisten. Das Einbringen von Änderungsvorschlägen über die Organisationen und Institutionen dient zugleich der Qualifizierung und Bündelung der Vorschläge und trägt auf diese Weise zu einer Beschleunigung der Bearbeitung und Erleichterung der Identifikation relevanter Änderungsvorschläge bei.

Einzelpersonen, die Änderungsvorschläge einbringen möchten, werden gebeten, sich unmittelbar an die entsprechenden Fachverbände (Fachgesellschaften www.awmf-online.de, Verbände des Gesundheitswesens) zu wenden. Für Vorschläge, die von Einzelpersonen eingereicht werden und nicht mit den inhaltlich zuständigen Organisationen abgestimmt sind, muss das DIMDI diesen Abstimmungsprozess einleiten. Dabei besteht die Gefahr, dass die Abstimmung nicht mehr während des laufenden Vorschlagsverfahrens abgeschlossen werden kann. Diese Vorschläge können dann im laufenden Vorschlagsverfahren nicht mehr abschließend bearbeitet werden.

Vorschläge für die externe Qualitätssicherung müssen mit der BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH abgestimmt werden (www.bqs-online.de).

Erklärung zum Datenschutz und zur Veröffentlichung des Vorschlags

Ich bin/Wir sind damit einverstanden, dass alle in diesem Formular gemachten Angaben zum Zweck der Antragsbearbeitung gespeichert, maschinell weiterverarbeitet und ggf. an Dritte weitergegeben werden.

Bei Fragen zum Datenschutz wenden Sie sich bitte an den Datenschutzbeauftragten des DIMDI, den Sie unter dsb@dimdi.de erreichen.

Das DIMDI behält sich vor, die eingegangenen Vorschläge in vollem Wortlaut auf seinen Internetseiten zu veröffentlichen.

Ich bin/Wir sind mit der Veröffentlichung meines/unseres Vorschlags auf den Internetseiten des DIMDI einverstanden.

Im Geschäftsbereich des



Bundesministerium
für Gesundheit

Pflichtangaben sind mit einem * markiert.

1. Verantwortlich für den Inhalt des Vorschlags

Organisation *	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
Offizielles Kürzel der Organisation *	DGP
Internetadresse der Organisation *	www.pneumologie.de
Anrede (inkl. Titel) *	Herr Dr. med
Name *	Bischoff
Vorname *	Helge
Straße *	Amalienstr. 5
PLZ *	69126
Ort *	Heidelberg
E-Mail *	helge.bischoff@thoraxklinik-heidelberg.de
Telefon *	06221 396 8304

2. Ansprechpartner (wenn nicht mit 1. identisch)

Organisation *	
Offizielles Kürzel der Organisation *	
Internetadresse der Organisation *	
Anrede (inkl. Titel) *	.
Name *	
Vorname *	
Straße *	
PLZ *	
Ort *	
E-Mail *	
Telefon *	

3. Mit welchen Fachverbänden ist Ihr Vorschlag abgestimmt? * (siehe Hinweise am Anfang des Formulars)

Dem Antragsteller liegt eine/liegen schriftliche Erklärung/en seitens der beteiligten Fachgesellschaft/en über die Unterstützung des Antrags vor.

4. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlag (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) *

Dosisabhängiger OPS-Code: Therapie der SIADH-assoziierten Hyponatriämie mit Tolvaptan

5. Art der vorgeschlagenen Änderung *

- Redaktionell (z.B. Schreibfehlerkorrektur)
- Inhaltlich
 - Neuaufnahme von Schlüsselnummern
 - Differenzierung bestehender Schlüsselnummern
 - Textänderungen bestehender Schlüsselnummern
 - Neuaufnahmen bzw. Änderungen von Inklusiva, Exklusiva und Hinweistexten
 - Zusammenfassung bestehender Schlüsselnummern
 - Streichung von Schlüsselnummern

6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags * (inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Inklusiva, Exklusiva, Texte und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)**Hintergrund**

Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH) wird nach Synthese im Hypothalamus in neurosekretorischen Granula der Neurohypophyse gespeichert und als Reaktion auf eine Erhöhung der Plasmaosmolalität ausgeschüttet. Vasopressin reguliert die renale Wasserausscheidung durch Bindung an die V2-Rezeptoren entlang der basolateralen Membran der Sammelrohr-Hauptzellen. Dies erhöht die Permeabilität und fördert die Rückresorption von Wasser. Konsekutiv erhöht sich der Körperwassergehalt und die Plasmaosmolalität verringert sich. Tolvaptan bindet selektiv an Vasopressin V2-Rezeptoren und blockiert damit die Vasopressin-Wirkung. Folge ist eine verringerte Wasser-Rückresorption sowie eine Erhöhung der freien Wasserausscheidung (Aquarese). Es resultiert ein erhöhtes Harnvolumen, eine verringerte Harnosmolalität und eine erhöhte Serum-Natriumkonzentration.

Das Syndrom der inadäquaten Sekretion von ADH (SIADH)

Das SIADH ist durch die inadäquate Sekretion von Vasopressin bzw. die inadäquate Reaktion auf Vasopressin charakterisiert, was klinisch zu einer übermäßigen Wasserretention und damit einer Verdünnungshyponatriämie führt. SIADH ist eine häufige Ursache der euvolämischen Hyponatriämie. Die zitierten klinischen Studien untersuchten, ob durch eine Behandlung mit Tolvaptan die Natriumkonzentrationen bei Patienten mit Hyponatriämie verschiedener Ursachen (z.B. chronische Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons - SIADH) zu korrigieren und aufrechtzuerhalten sind.

Studienlage zur Anwendung von Tolvaptan

Die Anwendung von Tolvaptan wurde in mehreren, hochrangig publizierten klinischen Studien untersucht (Literaturverzeichnis siehe unten).

Bei den SALT1- und SALT2-Studien (Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatraemia 1 und 2) handelt es sich um Phase III-Pivotalstudien, auf denen die Zulassung von Tolvaptan (Samsca) basiert (Schrier et al., NEJM 2006). Es waren identische, prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien. Das Studiendesign war ausgelegt auf die Evaluierung von Wirksamkeit und Sicherheit von Tolvaptan bei 448 Patienten mit euvolämischer oder hypervolämischer Hyponatriämie, die

mit chronischer Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, SIADH und anderen Ursachen assoziiert ist. Sie wurden randomisiert zu Tolvaptan oder Placebo für 30 Tage. Das SIADH war in beiden Studien die häufigste Ursache der Hyponatriämie. Etwa die Hälfte aller Patienten hatte demnach bei Baseline eine (mittel-)schwere Hyponatriämie. Das durchschnittliche Serum-Natrium bei Studienantritt betrug 129 mmol/l. Alle Patienten wurden am ersten Studientag hospitalisiert, um die Titrierung der Dosis zu ermöglichen; der Großteil wurde bis Tag 4 entlassen. Serumkonzentrationen wurden bei Baseline, acht Stunden nach der ersten Gabe des Studienmedikaments, an Tag 2, 3, 4 und dann im wöchentlichen Abstand bis Tag 30 gemessen. Der Effekt nach Absetzen wurde an Tag 37 beurteilt.

Ergebnisse der SALT-Studien

In SALT-1 schlossen 79 (77,5%) der 102 Tolvaptan-Patienten und 65 (63,1%) der 103 Placebo-Patienten die 30-tägige Studie und das 7-tägige Follow-up ab. In SALT-2 schlossen 92 (74,8%) der 123 Tolvaptan-Patienten und 89 (74,2%) der 120 Placebo-Patienten die Studie ab. Die beiden primären Endpunkte waren die Veränderung der durchschnittlichen täglichen Fläche unter der Kurve (AUC) der Serum-Natriumkonzentrationen seit Baseline bis Tag 4 und seit Baseline bis Tag 30. Sekundäre Endpunkte waren u.a. die Veränderung der AUC der Serum-Natriumkonzentration bei Patienten mit (mittel-)schwerer Hyponatriämie; der prozentuale Anteil der Patienten, deren Serum-Natriumkonzentration sich an Tag 4 bzw. an Tag 30 normalisiert hat und die Veränderung der Baseline-Scores des Patientenfragebogens "Medical Outcomes Study 12 item Short-Form General Health Survey (SF-12 Health Survey)". Die Ergebnisse der SALT-1 und SALT-2-Studien zeigten zusammenfassend:

- Die Zunahme der durchschnittlichen AUC der Serum-Natriumkonzentration seit Tag 4 und seit Baseline bis Tag 30 war unter Tolvaptan signifikant größer als in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$ für alle Vergleiche).
- Die Serum-Natriumkonzentrationen waren bei mit Tolvaptan behandelten Patienten größer als in der Placebo-Gruppe, und zwar über die gesamte Behandlungsdauer von 30 Tagen ($p < 0,001$ für alle Vergleiche zwischen Tolvaptan und Placebo).
- Signifikant mehr Tolvaptan-Patienten hatten sowohl an Tag 4 als auch an Tag 30 normwertige Serum-Natriumkonzentrationen im Vergleich zu der Placebo-Gruppe.
- Signifikant weniger Patienten in Tolvaptan-Gruppe hatten an Tag 4 und an Tag 30 eine (mittel-)schwere Hyponatriämie verglichen mit der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$).
- Die Differenz zwischen der Urinproduktion und der Flüssigkeitsaufnahme an Tag 1 war in der Tolvaptan-Gruppe signifikant größer als in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$).
- Mit Tolvaptan behandelte Patienten benötigten seltener Flüssigkeitsrestriktion verglichen mit Placebo ($p = 0,08$).
- Die Scores der psychischen Komponente des SF-12 Fragebogens verbesserten sich in der Tolvaptan-Gruppe in SALT-1 signifikant, die Scores der physischen Komponente des SF-12 Fragebogens wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den behandelten Gruppen auf.

Subgruppen-Analyse der SIADH-Patienten

Myers Adler et al. beurteilen in einer Subgruppen-Analyse der SALT-Studien die Wirksamkeit und Sicherheit von Tolvaptan bei Patienten mit chronischer Hyponatriämie und SIADH. In den SALT-Studien waren 179 Patienten mit SIADH eingeschlossen (Tolvaptan=86, Placebo= 90, 3=ohne Behandlung). Die Ergebnisse zeigten für die SIADH-Subgruppe

Überlegenheit von Tolvaptan im Vergleich zu Placebo in folgenden Punkten:

- Veränderung der mittleren täglichen AUC der Serum-Natriumkonzentration seit Baseline bis Tag 4 und bis Tag 30.
- Mittlere Veränderung des Serum-Natrium zu jedem Zeitpunkt
- Zeit bis zur Normalisierung der Serum-Natriumkonzentration.
- Prozentualer Anteil der Patienten mit normwertigen Serum-Natriumwerten an Tag 4 und Tag 30 (jeweils $p < 0,001$).

Die maximale mittlere Veränderung des Serum-Natrium seit Baseline betrug 8,5 mmol/l an Tag 30 für Tolvaptan und 2,9 mmol/l für Placebo ($p=0,001$); Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nach Absetzen von Tolvaptan bestanden nicht mehr (Tag 37). Weniger Patienten der Tolvaptan-Gruppe (5%) als in der Placebo-Gruppe (22%) benötigten Flüssigkeitsrestriktion ($p=0,001$). Daraus konnte der Schluss gezogen werden, dass Tolvaptan gut verträglich war und zu einer schnellen, anhaltenden und klinisch relevanten Korrektur des Serum-Natrium bei Patienten mit chronischer Hyponatriämie auf dem Boden eines SIADH führte; nach Beendigung der Therapie war dieser Effekt reversibel.

Psychische Verfassung

Verbalis et al. führten eine Subanalyse der SALT-Studien durch, in der die Wirkungen von Tolvaptan anhand einer Selbst-Einschätzung der psychischen und physischen Gesundheit bei Patienten mit chronischer Hyponatriämie beurteilt wurden. Bei Baseline und an Tag 30 beantworteten die Patienten einen SF-12 Fragebogen sowie eine krankheitsspezifische Befragung über Hyponatriämie, die den psychischen (Konzentration, Rechenleistung, Sprachkenntnisse und Gedächtnis) und physischen (Ausdauer, Kraft und Koordination) Zustand beurteilte. Verbesserungen der Serum-Natriumkonzentration korrelierten positiv mit den Verbesserungen der Scores in der psychischen Komponente des SF-12 (Mental Component Summary, MCS), die in der kombinierten Auswertung der SALT-1 und -2 Studien beobachtet wurden ($r=0,17$, $p=0,001$). Die Autoren folgerten, dass Patienten der Tolvaptan-Gruppe, die an Tag 30 eine (mittel-) schwere Hyponatriämie aufwiesen, ausgeprägtere Verbesserungen in der Konzentration ($p=0,002$), im Gedächtnis ($p=0,034$) und in der Rechenleistung ($p=0,015$) zeigten. Nach Absetzen verschwanden diese Effekte.

Erweiterungsstudie der SALT-Studien

Die SALT-Studien wurden in der open-label Erweiterungsstudie SALTWATER (Safety and sodium Assessment of Long-term Tolvaptan With hyponatraemia: A year long, open-label Trial to gain Experience under Real world conditions) fortgeführt. In dieser klinischen Studie wurden Daten zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Tolvaptan über bis zu 106 Wochen an Patienten mit Hyponatriämie jeder Ursache erhoben, die zuvor eine der Pivotalstudien beendet hatten (SALT-1 und -2). Insgesamt begannen 111 Patienten die Tolvaptan-Behandlung (15, 30 oder 60 mg täglich) in der open-label Verlängerungsstudie, unabhängig von ihrer vorherigen Randomisierung (56 hatten in den SALT-Studien Tolvaptan, 55 Placebo erhalten).

Bereits am ersten Tag wurden verbesserte Serum-Natriumwerte beobachtet; eine Beobachtung die während der Behandlung bis Woche 106 anhielt. Die mittleren Serum-Natriumkonzentrationen stiegen in SALTWATER in den Normbereich und erreichten in etwa das gleiche Niveau wie bei denjenigen Patienten, die zuvor in SALT-1 und SALT-2 mit Tolvaptan behandelt worden waren. Die Wirkung von Tolvaptan auf die Serum-

Natriumkonzentrationen hielt über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren an, offensichtlich ohne dabei an Wirksamkeit einzubüßen. Mit Absetzen der Behandlung fielen die Serum-Natriumkonzentrationen wieder auf die Ausgangswerte ab, trotz Wiederaufnahme einer Standardtherapie.

Phase II-Studie zur Flüssigkeitsrestriktion

Gheorghiadu et al verglichen die Wirkung von Tolvaptan mit der einer Flüssigkeitsrestriktion auf die Serum-Natriumkonzentration bei hospitalisierten Patienten mit einem Serum-Natrium < 135 mmol/l. Diese multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte open-label-Studie der Phase II mit Dosistitration schloss 28 hyponatriämische Patienten (definiert als Natriumkonzentration < 135 mmol/l) ein. Sie wurden im Verhältnis 2:1 zu entweder Tolvaptan ohne Flüssigkeitsrestriktion oder Flüssigkeitsrestriktion plus Placebo randomisiert; aufgrund von Studienabbrüchen noch vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation erhielten 15 Patienten Tolvaptan und acht Patienten Placebo. Die Hyponatriämie war bei 14 Patienten mit Herzinsuffizienz (50%), bei vier Patienten mit Leberzirrhose (14%) und bei zehn Patienten mit SIADH (36%) assoziiert. Die mittlere (\pm SD) Serum-Natriumkonzentration bei Baseline (Ausgangswert) betrug 129 ± 3 und 129 ± 4 mmol/l in den Tolvaptan- bzw. Flüssigkeitsrestriktions-Gruppen. Tolvaptan wurde mit 10 mg/Tag begonnen und dann gegebenenfalls auf bis zu 60 mg/Tag erhöht, um normwertige Serum-Natriumkonzentrationen zu erreichen. Patienten im Flüssigkeitsrestriktions-Arm durften zu Beginn 1200 ml/Tag Flüssigkeit plus Placebo zu sich nehmen. Die Flüssigkeitsrestriktion wurde nach Ermessen des Prüfarztes angepasst, um normwertige Serum-Natriumkonzentrationen zu erzielen. Nach einer anfänglichen stationären Phase wurde die Behandlung ambulant fortgesetzt, wenn sich die Serum-Natriumkonzentrationen normalisiert hatten. Nach der letzten Dosis am Tag 27 wurden die Patienten am Tag 28, 35 und 65 erneut untersucht.

Primärer Endpunkt war die Normalisierung der Serum-Natriumkonzentrationen, definiert als Serum-Natriumkonzentration > 135 mmol/l oder Zunahme $\geq 10\%$ seit Baseline bis zur letzten Beurteilung während der stationären Behandlung. Bei der letzten Visite während des stationären Aufenthalts war die Serum-Natriumkonzentration um $5,7 \pm 3,2$ mmol/l in der Tolvaptan- Gruppe und um $1,0 \pm 4,7$ mmol/l in der Placebo-Gruppe angestiegen ($P=0,0065$). Unerwünschte Ereignisse waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Die wichtigsten Ergebnisse waren die signifikant größeren Zunahmen der Serum-Natriumkonzentrationen seit Baseline in der Tolvaptan-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit Flüssigkeitsrestriktion. Die Autoren folgerten, dass Tolvaptan gut verträglich und für die Behandlung der Hyponatriämie effektiver als Flüssigkeitsrestriktion ist.

Dauer der Therapie und Dosierung

Die Behandlung mit Tolvaptan muss mit einer Dosis von 15 mg einmal täglich im Krankenhaus eingeleitet

werden. Die Dosis kann je nach Verträglichkeit auf maximal 60 mg einmal täglich erhöht werden, um den gewünschten Natriumspiegel im Serum zu erreichen. In der Titrationsphase sind die Patienten auf Serumnatrium und Volumenstatus zu überwachen. Falls sich der Serumnatriumspiegel nicht ausreichend bessert, sind andere Behandlungsoptionen statt Tolvaptan oder zusätzlich zu Tolvaptan in Erwägung zu ziehen. Bei Patienten mit angemessenem Anstieg des Serumnatriumspiegels sind die Grunderkrankung und der Serumnatriumspiegel regelmäßig zu überwachen, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung mit Tolvaptan bewerten zu können. Bei Hyponatriämie hängt die

Behandlungsdauer von der Grunderkrankung und ihrer Behandlung ab. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Tolvaptan andauert, bis die Grunderkrankung angemessen behandelt wurde oder bis die Hyponatriämie kein klinisches Problem mehr darstellt.

Tolvaptan kann Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Wasserverlust verursachen, wie z.B. Durst, Mundtrockenheit und Dehydration. Deshalb sollten die Patienten Zugang zu Wasser haben und in der Lage sein, Wasser in ausreichender Menge zu trinken. Wenn Patienten mit Flüssigkeitsrestriktion mit Tolvaptan behandelt werden, ist extra große Vorsicht geboten, um sicherzustellen, dass die Patienten nicht zu stark dehydrieren. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Die SALT-Studien haben zur Zulassung von Samsca(TM) in o.g. Indikation geführt, schlossen aber auch Patienten mit Herzinsuffizienz und Leberzirrhose mit ein. Die Everest-Studien (Kurz- und Langzeit-Outcome) untersuchten Tolvaptan bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz; diese Phase III-Studien wurden aufgrund der Ergebnisse der ACTIV in CHF-Studie (Gheorghiu, Gattis et al), einer Phase II-Feasibility-Studie, entwickelt und durchgeführt.

Aus dem bisher Geschriebenen ergibt sich, dass die Gabe von Tolvaptan eine eigenständige therapeutische Vorgehensweise darstellt, deren Kodierung auf dem Boden des G-DRG-Abrechnungssystem fachlich unverzichtbar erscheint.

Es wird daher vorgeschlagen, für die Gabe von Tolvaptan einen neuen OPS-Kode in die Klassifikation 2011 aufzunehmen:

6-005.8 Tolvaptan, oral

7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags *

a. Problembeschreibung

Für die Gabe von Tolvaptan existiert kein eigenständiger OPS-Kode, damit kann dieses Verfahren für die Weiterentwicklung des G-DRG-Systems nicht identifiziert und damit nicht sachgerecht kalkuliert werden.

b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant?

Der Vorschlag ist insofern für die Weiterentwicklung des G-DRG-Systems relevant, als Tolvaptan einen wesentlicher Kostenfaktor für die Behandlung des SIADH darstellen kann.

c. Verbreitung des Verfahrens

- Standard Etabliert In der Evaluation
 Experimentell Unbekannt

d. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens

Die Behandlung mit Tolvaptan muss mit einer Dosis von 15 mg einmal täglich im Krankenhaus eingeleitet werden. In der Regel wird eine Dosis von 15 - 30 mg ausreichend sein, die Dosis kann je nach Verträglichkeit auf maximal 60 mg einmal täglich erhöht werden, um den gewünschten Natriumspiegel im Serum zu erreichen. Der Preis für Tolvaptan liegt bei 880 € für 10 Tabletten, der Preis ist für die Wirkstärken 15 und 30 mg identisch.

Pro Tag entstehen damit Kosten für die Substanz zwischen 88 € und 176 €.

Folgende Dosisstufen werden vorgeschlagen:

- bis 30mg
- 30-60mg
- 60-90mg
- 90-120mg
- 120-150mg
- 150-180mg
- 180-210mg
- 210-240mg
- 240-270mg
- 270-300mg
- über 300mg

Darüber hinaus entstehen über das notwendige engmaschige Monitoring der Serum-Elektrolyte weitere Kosten.

Eine Auswirkung auf die stationäre Verweildauer kann nur schwer beschrieben werden, da die Dosis-Titration der Substanz im Krankenhaus begonnen werden muss und daher "neue" stationäre Fallkonstellationen erzeugt. Die Einleitung der Therapie unter stationären Bedingungen wird zu einem Aufenthalt von durchschnittlich 4 bis 5 Tagen führen, bis die Patienten ambulant geführt werden können. In Fällen, in denen andere Hauptdiagnosen vorliegen, kann über deren Therapiedauer hinaus auch von einer u.U. wesentlich längeren Gabe von Tolvaptan ausgegangen werden. Alles in allem kann von geschätzten Mehrkosten pro Fall von mindestens 500 bis 700 €, je nach Therapiedauer auch deutlich mehr, ausgegangen werden.

e. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt

Eine genaue Fallzahlaberschätzung ist kaum möglich, da die Substanz frisch zugelassen ist. Es kann für 2010 von einigen hundert Fällen ausgegangen werden.

f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern)

Der Vasopressin-Rezeptor-Antagonismus mit Tolvaptan stellt daher eine neue Methode dar, die keine etablierte Standardmethode ersetzt. Kostenunterschiede lassen sich daher nicht angeben.

g. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? (Vorschläge für die externe Qualitätssicherung müssen mit der BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH abgestimmt werden.)

Nicht relevant.

8. Sonstiges (z.B. Kommentare, Anregungen)

Literatur

1. Schrier R, Gross P, Gheorghide M et al. Tolvaptan, a selective oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia. *New Eng J Med* 2006;355:2099-2112
2. Myers Adler S, et al. Management of SIADH with tolvaptan: A Subanalysis from the SALT trials. *AACE Annual Meeting in Seattle, USA.2007:Abstract 368:Oral presentation.*
3. Verbalis JG et al. Serum sodium correction with tolvaptan improves self-reported mental health status in hyponatraemic patients: a subanalysis from the salt trials. *ENDO Toronto, Canada. 2007;Abstract S19-1:Oral presentation*
4. Data on file, Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd, Uxbridge, Großbritannien
5. Gheorghide M, et al. Vasopressin V2 receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatraemia. *Am J Cardiol.* 2006;97(7):1064-1067.
6. Mihai Gheorghide; Wendy A. Gattis; Christopher M. O'Connor; et al., Effects of Tolvaptan, a Vasopressin Antagonist, in Patients Hospitalized With Worsening Heart Failure - A randomized Controlled Trial *JAMA.* 2004;291(16):1963-1971