

Tolvaptan (Jinarc®) zeigte bei Patienten mit ADPKD, vornehmlich im Stadium 1 und 2 (GFR >60ml/min), und grossen Nierenvolumina (Durchschnittsvolumen 980 ml/m) eine signifikant geringere Zunahme des Nierenvolumens und Abnahme der Nierenfunktion über den Zeitraum von 3 Jahren ¹. Der überwiegende Anteil des Effekts geschah im ersten Jahr. In einer Verlängerungsstudie zeigt sich, dass Der Unterschied über 2 weitere Jahre gehalten wird, sich aber mglw. abschwächt ². Eine weitere Studie bei Patienten mit höher eingeschränkter Nierenfunktion (3a-4) über ein Jahr zeigt, dass das Medikament im Vgl. zu Placebo, den Nierenfunktionsverlust auch bei GFR < 60 ml/min verlangsamt, wobei der Effekt im Stadium 3a am grössten ist ³. Die FDA berechnet anhand der Daten in frühen Stadien, dass das Medikament den Zeitpunkt der terminalen Niereninsuffizienz um 4 Jahre hinauszögert ⁴. Berechnungen des Herstellers gehen von einer Verzögerung von 6,6 Jahren bei CKD Stadium 1 (GFR > 90 ml/min), 4,7 Jahren bei CKD Stadium 2 (GFR 60-90 ml/min) und 2,7 bei CKD Stadium 3 (GFR 30-60 ml/min) aus ⁵. Diese Berechnungen beruhen auf Patienten mit Mayo-Bildgebungs-kategorie 1C-E. Berechnungen für das Stadium 4 existieren nicht, es ist aber von einem noch kleineren Nutzen als bei Stadium 3 auszugehen.

Die wichtigste Nebenwirkungen ist die Polyurie, und damit verbunden die Gefahr der Dehydratation. Diese ist abhängig von der Nierenfunktion. Bei normaler Nierenfunktion muss in der Anfangsphase mit > 9L Urinvolumen pro Tag gerechnet werden ⁶. Mittelfristig beträgt die tägliche Urinmenge 4-8 Liter ⁷. Eine wichtige Nebenwirkung ist die akute Leberschädigung, welche auch nach mehrmonatigem Verlauf auftreten kann (geschätztes Risiko: 1:3000). In der Reprise-Studie wurde die Hepatotoxizität am genauesten untersucht ³. Hier wurde bei 5,6% eine Transaminasenerhöhung über das Dreifache festgestellt (Placebo 1,2%). Ein Fall von Leberversagen unter Tolvaptan mit konsekutiver Lebertransplantation ist beschrieben ⁸. Weitere Nebenwirkungen: insbs. Gicht (verminderte Harnsäureausscheidung), Hypertension (bei Diabetikern), Anaphylaxie.

Screening Indikation:

- Sichere Diagnose einer ADPKD
- Nierenfunktion: GFR optimal > 45 ml/min/1,73m², (zugelassen bis 15 ml/min.)
- hohes Progressionsrisiko:
 - Mayo Klassifikation 1 C, D oder E (bei 1C v.a. bei PKD1 Mutation)
 - Nierenlänge > 16,5 cm
 - schnelles Größenwachstum im Verlauf (derzeit noch nicht definiert)
 - Weitere Faktoren: Familienanamnese für schnelle Progression, männliches Geschlecht, rezidivierende Makrohämaturie.

zurückhaltende Indikation bei GFR <30 ml/min, Mayo Klasse 1A, B.

Screening Kontraindikationen:

absolute KI:

- Schwangerschaft und Stillen
- Lebererkrankung*
- Diabetes mellitus
- Mangelnder Zugang zu Toiletten und Wasseraufnahme
- Allergie gg. Maisstärke, Hydroxypropylzellulose, Laktosemonohydrat, Magnesiumstearat, Cellulose, Indigokarmin, Aluminiumlack

relative KI

- Gicht
- Harnabflussstörungen z.B. durch Prostatahyperplasie
- Laktose- und Galaktoseintoleranz
- Störungen im Durstempfinden bei neurol. oder psychiatrischen Erkrankungen.
- CYP3A-Hemmer (z.B. Ketokonazol)

* eine Lebererkrankung besteht bei bereits etablierter Diagnose (z.B. NASH oder Zirrhose), bei Virusreplikation (HepB, HepC) oder bei erhöhten Transaminasen. Leberzysten im Rahmen der ADPKD stellen keine Kontraindikation dar.

Dosierung:

45 mg (nach dem Aufwachen) + 15 mg (8h später)
für 4 Wochen, dann bei guter Verträglichkeit
60 mg (nach dem Aufwachen) + 30 mg (8h später)
ggf. weitere Titrierung (4 Wochen)
90 mg (nach dem Aufwachen) + 30 mg (8h später)

Kontrollen:

Klinisch: monatlich für 3 Monate nach letzter Dosissteigerung
Bestimmung von Krea, Na und K

Leberenzymkontrollen: **GOT, GPT, AP, Bilirubin, INR**
Für 18 Monate: monatlich
Nach 18 Monaten: dreimonatlich

Rezept wird monatlich erst nach Sichtung der Leberwerte ausgestellt

Verhalten bei abnormalen Werten:

Wenn GOT/GPT, AP, Bili oder INR über die Norm erhöht:
Anwendung unterbrechen,
Wiederholungstest innerhalb von 48h, solange, bis Werte normal

Dauerhaftes Absetzen empfohlen.

Bearbeiter/in:	Version/Datum (letzte Änderung)	Seite
PD Dr. T. Schäfer, Prof. Dr. W. Kühn	1.0 12/2021	2 von 3

Therapieempfehlungen ohne Gewähr, Verantwortung liegt bei behandelnder Ärztin / Arzt !

Wiederbeginn auf Wunsch des Patienten möglich, **es sei denn:**

- initial GOT oder GPT > 280 U/l
- GOT oder GPT > 175 U/l für mehr als 2 Wochen
- GOT oder GPT > 105 U/l **und** Bilirubin (gesamt) > 1,8 mg/dl oder INR > 1,5
- wenn GOT/GPT, AP, Bili oder INR nicht zurück im Normalbereich, oder anderer Hinweis auf Leberschädigung.

Na 145-150 mmol/l: Wasseraufnahme diskutieren

Na > 150 mmol/l: Medikament dauerhaft absetzen

Kreatininanstieg > 25% zwischen 2 Ambulanzterminen:

Medikament pausieren.

Wenn erneut bei Re-Exposition: dauerhaft absetzen

Literatur:

1. Torres, V.E. *et al.* Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The New England journal of medicine* (2012).
2. Torres, V.E. *et al.* Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **32**, 1262 (2017).
3. Torres, V.E. *et al.* Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The New England journal of medicine* **377**, 1930-1942 (2017).
4. FDA Briefing Document. *Cardiovascular and Renal Drug Advisory Committee* <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM363343.pdf> (2013).
5. Bennett, H., McEwan, P., Hamilton, K. & O'Reilly, K. Modelling the long-term benefits of tolvaptan therapy on renal function decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: an exploratory analysis using the ADPKD outcomes model. *BMC Nephrol* **20**, 136 (2019).
6. Shoaf, S.E., Wang, Z., Bricmont, P. & Mallikaarjun, S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of tolvaptan, a nonpeptide AVP antagonist, during ascending single-dose studies in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* **47**, 1498-1507 (2007).
7. Hatano, T. & Endo, K. Short-term changes in micturition patterns with tolvaptan treatment for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Asian J Surg* **44**, 1332-1333 (2021).
8. Endo, M. *et al.* Role of Liver Transplantation in Tolvaptan-Associated Acute Liver Failure. *Kidney Int Rep* **4**, 1653-1657 (2019).

Bearbeiter/in:	Version/Datum (letzte Änderung)	Seite
PD Dr. T. Schäfer, Prof. Dr. W. Kühn	1.0 12/2021	3 von 3