

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.

Insbesondere 2 Studien haben den Langzeiteffekt von Tolvaptan berechnet ^{4,5}. Ein Vergleich von > 1000 behandelten mit unbehandelten Personen zeigte einen durchschnittlich langsameren GFR Verlust von 1ml/min/Jahr über einen 5-Jahreszeitraum ⁵. Die zweite Studie berechnet den Zeitgewinn bis zum Eintritt des Nierenversagens abhängig vom CKD Stadium und der Nierengrösse bei Beginn von Tolvaptan ⁴. Der maximale Zeitgewinn ist zu erwarten bei einem Beginn im Stadium CKD 1 (GFR > 90 ml/min) und einer Mayo Klasse 1C: Unter Tolvaptan ist das Nierenversagen nach 25 Jahren zu erwarten, ohne Tolvaptan nach knapp über 20 Jahren (Zeitgewinn 4,7 Jahre). Am anderen Ende des Spektrums (CKD3 – GFR 30-60 ml/min) beträgt der Zeitgewinn für Mayo 1E 1,5 Jahre (6,7 Jahre bis zum Nierenversagen) und für Mayo 1C 2,6 Jahre (12,1 Jahre bis zum Nierenversagen). Über alle Stadien verteilt beträgt die Verlängerung der Zeit bis zum Nierenversagen 18-28%. Dieser Effekt betrifft Frauen und Männer gleichermassen. Ein Nachteil der Studien ist, dass es sich um Berechnungen und nicht um reale Verläufe handelt. Bei späterem Beginn von Tolvaptan (niedrigere GFR) muss von geringerem Zeitgewinn ausgegangen werden

Die wichtigste Nebenwirkung ist die Polyurie, und damit verbunden die Gefahr der Dehydratation. Daher ist auch die Berufsanamnese zu berücksichtigen. Das Ausmass der Polyurie ist abhängig von der Nierenfunktion. Bei normaler Nierenfunktion muss in der Anfangsphase mit 8-10L Urinvolumen pro Tag gerechnet werden ^{6,7}. Mittelfristig beträgt die tägliche Urinmenge 4-8 Liter ⁸. Die Urinmenge kann durch Thiaziddiuretika verringert werden ^{9,10}. Bislang gibt es keine Hinweise, dass dies die Wirkung von Tolvaptan schmälert.

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 ⁵. Weitere Nebenwirkungen: insbs. Gicht (verminderte Harnsäure-ausscheidung), Hyperglykämie (bei Diabetikern), Anaphylaxie. Es gibt Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die zu berücksichtigen sind. Einige Beispiele sind Ketoconazol, Fluconazol, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren, Amiodaron, Diltiazem oder Verapamil. Für eine ausführliche Liste sei auf die Fachinformation verwiesen.

Screening Indikation:

- Sichere Diagnose einer ADPKD
- Nierenfunktion: GFR optimal > 45 ml/min/1,73m², (zugelassen bis 15 ml/min.)
- hohes Progressionsrisiko, z.B.:
 - Mayo Classification 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 <20 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)
- Berufliche Exposition ggb. Hitze oder Höhenexposition im Freien

* 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.

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

- Transaminasen oder Bilirubin zu irgendeinem Zeitpunkt > 3-faches der Norm.

Wenn keine Normalisierung der Leberwerte, dann konsiliarische
Beteiligung der Leberambulanz.

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. *N Engl J Med* **367**, 2407-2418 (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. *Nephrol Dial Transplant* **33**, 477-489 (2018).
3. Torres, V.E. *et al.* Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* **377**, 1930-1942 (2017).
4. Mader, G. *et al.* A disease progression model estimating the benefit of tolvaptan on time to end-stage renal disease for patients with rapidly progressing autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol* **23**, 334 (2022).
5. Zhou, X. *et al.* Pooled Data Analysis of the Long-Term Treatment Effects of Tolvaptan in ADPKD. *Kidney Int Rep* **7**, 1037-1048 (2022).
6. Kim, S.R. *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of tolvaptan, a novel, oral, selective nonpeptide AVP V2-receptor antagonist: results of single- and multiple-dose studies in healthy Japanese male volunteers. *Cardiovasc Drugs Ther* **25 Suppl 1**, S5-17 (2011).
7. 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).
8. 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).
9. Kramers, B.J. *et al.* Effects of Hydrochlorothiazide and Metformin on Aquaresis and Nephroprotection by a Vasopressin V2 Receptor Antagonist in ADPKD: A Randomized Crossover Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **17**, 507-517 (2022).
10. Uchiyama, K., Kitayama, C., Yanai, A. & Ishibashi, Y. The effect of trichlormethiazide in autosomal dominant polycystic kidney disease patients receiving tolvaptan: a randomized crossover controlled trial. *Sci Rep* **11**, 17666 (2021).