

Zulassung von Tolvaptan in der Schweiz bei ADPKD

PD Dr. med. Andreas D. Kistler^a, Prof. Dr. med. Olivier Bonny^b, Prof. Dr. med. Daniel Fuster^c, Prof. Dr. med. Pierre-Yves Martin^d, Prof. Dr. med. Olivier Devuyst^e für die Arbeitsgruppe genetische Nierenerkrankungen (WGIKD) der Schweizerischen Gesellschaft für Nephrologie

^a Klinik für Innere Medizin, Abteilung Nephrologie, Kantonsspital, Frauenfeld; ^b Département de Pharmacologie et de Toxicologie et Service de Néphrologie, Département Médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV); ^c Universitätsklinik für Nephrologie, Hypertonie und Klinische Pharmakologie, Inselspital, Bern; ^d Service de Néphrologie, Département Médecine, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG); ^e Physiologisches Institut, Universität, Zürich



Einleitung

Seit Herbst 2016 ist Tolvaptan (Jinarc[®]) zur Behandlung der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD; «adulte Zystennieren») in der Schweiz verfügbar. Es handelt sich dabei um das erste Medikament, das spezifisch die Progression dieser erblichen Nierenerkrankung hemmt. Das Paradigma in der Behandlung von ADPKD-Patienten wird sich damit grundsätzlich ändern: beschränkte sich diese bis anhin auf die Therapie von Komplikationen und schliesslich die Planung eines Nierenersatzverfahrens, so wird nun eine frühzeitige Risikostratifikation notwendig sein, um eine Therapieindikation bei den geeigneten Patienten rechtzeitig stellen zu können. Im Folgenden fassen wir für Allgemeinpraktiker und Internisten die wichtigsten Aspekte zusammen und formulieren Empfehlungen zur Indikationsstellung für Tolvaptan bei der ADPKD in der Schweiz.

Epidemiologie, Klinik und Verlauf der ADPKD

Die ADPKD betrifft mehrere Organsysteme, die renalen Manifestationen stehen aber meist im Vordergrund. Die Prävalenz wurde lange mit 1:1000 bis 1:500 angegeben, scheint nach neueren Untersuchungen aber in Europa etwas tiefer um 1:2500 zu liegen [1]. Dennoch handelt es sich um die häufigste genetische Nierenerkrankung. Durch kontinuierliches Wachstum unzähliger Zysten kommt es zu einer progressiven Vergrösserung beider Nieren. Mögliche frühe Manifestationen beinhalten eine arterielle Hypertonie, Flankenschmerzen, Harnwegs- und Zysteninfekte, Makrohämaturien sowie Nierensteine. Die Nierenfunktion bleibt erstaunlich lange recht gut erhalten. Meist erst wenn die Nieren massiv vergrössert sind, kommt es zu einer progredienten Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und schliesslich zu einer terminalen Nierenin-

suffizienz. Das Durchschnittsalter bei Dialysepflichtigkeit beträgt 55–60 Jahre, variiert aber sowohl inter- als auch intrafamiliär stark.

Bisherige Therapieoptionen bei ADPKD

Die Behandlung von Patienten mit ADPKD hat sich bisher auf die Therapie von Komplikationen beschränkt: antibiotische Therapie von Zysteninfekten, Analgetika, später Behandlung von Folgeerscheinungen der Niereninsuffizienz und schliesslich Nierenersatztherapie. Eine wichtige Bedeutung kommt der Therapie der arteriellen Hypertonie zu. Nebst der Prävention hypertensiver Endorganschäden scheint eine strikte Blutdruckkontrolle mit ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptor-Blockern auch das Zystenwachstum zu verlangsamen und könnte so zu einer Verzögerung der Nierenfunktionsverschlechterung beitragen [2]. Diese sollte selbstverständlich auch unter Therapie mit Tolvaptan weitergeführt werden.

Tolvaptan bei ADPKD: Pathophysiologie und klinische Wirksamkeit

Die Funktion der für ADPKD verantwortlichen Gene ist bis heute unvollständig geklärt. Seit längerem aber ist bekannt, dass in zystischen Tubulusepithelzellen die Konzentration des «second messengers»-cAMP erhöht ist, was einerseits die Proliferation dieser Zellen fördert und andererseits die Flüssigkeitssekretion in die Zysten begünstigt. Die cAMP-Produktion im distalen Nephron wird vorwiegend durch Vasopressin (ADH) über den hier selektiv exprimierten V2-Rezeptor stimuliert und dessen Blockade konnte in verschiedenen Tiermodellen das Zystenwachstum und die Progression der Niereninsuffizienz hemmen (Abb. 1). Der selektive V2-Rezeptorantagonist Tolvaptan wurde in der Zulassungsstudie während 3 Jahren an 1445 ADPKD-Patienten im Alter von 18–50 Jahren mit totalem Nierenvolumen



Andreas D. Kistler

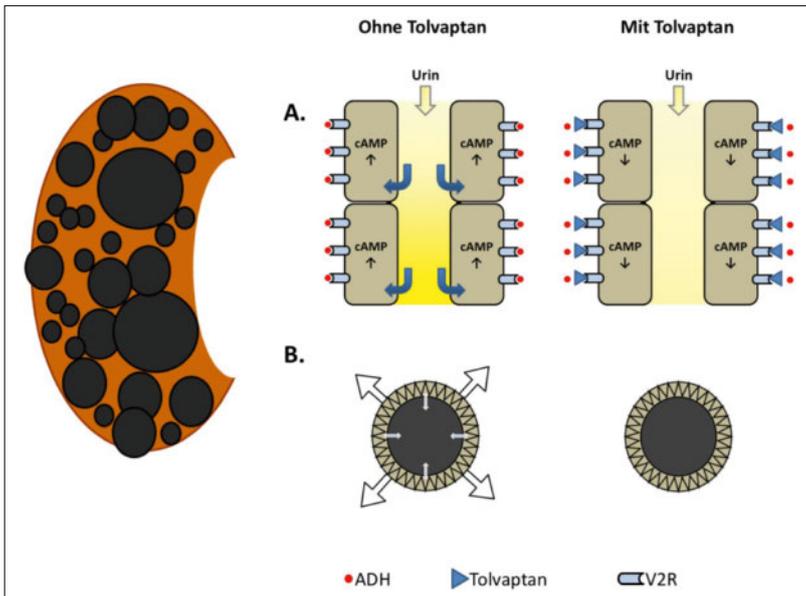


Abbildung 1: Tolvaptan hemmt die ADH-Rezeptoren Typ 2 (V2R) in den Nieren (A) und reduziert die intrazelluläre cAMP-Konzentration. Dadurch kommt es im normalen Tubulusepithel zu einer verminderten Urinkonzentrationsfähigkeit und Polyurie (A) und in den Zysten zu einem verminderten Wachstum (B).

(s.u.) von über 750 ml und einer Kreatininclearance von über 60 ml/min mit Placebo verglichen. Dabei konnte die jährliche Zunahme des Nierenvolumens von 5,5 auf 2,8% und die jährliche GFR-Abnahme von 3,70 auf 2,72 ml/min/1,73 m² reduziert werden [3]. Dieser Effekt war vergleichbar bei Patienten mit normaler bzw. mässig eingeschränkter Nierenfunktion [4], für Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion liegen noch keine Daten vor. Einen positiven Effekt hatte die Behandlung auch auf die Inzidenz von Nieren- und Rückenschmerzen sowie auf Hämaturie und Harnwegsinfekte (relative Risikoreduktion von 23, 25, 45 bzw. 34%). Keinen Effekt zeigte die Therapie auf die arterielle Hypertonie und Proteinurie [3]. Da der V2-Rezeptor nur in den Nieren exprimiert ist, wirkt Tolvaptan ferner nicht auf extrarenale Manifestationen der ADPKD wie Leberzysten und Hirnbasisaneurysmata. Sowohl Daten zur Langzeittherapie (Extensionsstudie) als auch zur Wirksamkeit bei stärker reduzierter Nierenfunktion werden in naher Zukunft erwartet.

Tolvaptan bei ADPKD: Nebenwirkungen und Preis

Leider haben die positiven Effekte von Tolvaptan ihren Preis. Zu den Therapiekosten von 25700 CHF pro Jahr kommen zwei wichtige Nebenwirkungen:

- Als Folge der ADH-Hemmung tritt ein iatrogener Diabetes insipidus auf mit ausgeprägter Polyurie und Nykturie. Entsprechend wichtig ist es, dass be-

handelte Patienten eine ausreichende Trinkmenge einhalten und die Medikation pausieren bei Gefahr einer Dehydratation (Diarrhoe usw.).

- Bei 4,9% der Tolvaptan-behandelten Patienten (vs. 1,2% unter Placebo) trat eine reversible aber klinisch potentiell relevante Erhöhung der Transaminasen auf, in zwei Fällen fanden sich laborchemisch Risikofaktoren für eine schwere Lebertoxizität (welche aber in keinem Fall eintrat). Entsprechend sind während der ersten 18 Therapiemonate monatliche und anschliessend vierteljährliche Leberenzymkontrollen notwendig.

Weitere, seltenere bzw. weniger relevante Nebenwirkungen waren eine leichte Erhöhung des Serumnatriums (eine Hybernatriämie >150 mmol/l trat bei 4,0% unter Tolvaptan vs. 1,4% unter Placebo auf) sowie eine Hyperurikämie mit symptomatischer Gicht in 2,9 vs. 1,4%. Nach Therapiebeginn kommt es zu einem akuten, reversiblen leichten Anstieg des Serumkreatinins, was wahrscheinlich auf einem hämodynamisch-prärenalen Effekt beruht. Überdies wird Tolvaptan über CYP3A und P-gp metabolisiert und interagiert mit diversen Pharmaka. Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan mit starken CYP3A- und P-gp-Induktoren (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut) ist zu vermeiden, bei Komedikation mit einem Inhibitor (z.B. Ciprofloxacin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil, Ketoconazol, Clarithromycin) ist die Tolvaptan-Dosis zu reduzieren.

Diese Aspekte sind umso relevanter, da es sich um eine Dauertherapie handelt, die über viele Jahre bis Jahrzehnte eingenommen werden muss. Während bei Patienten mit einem milden Erkrankungsverlauf (die unabhängig von einer Therapie vielleicht nie eine Dialysepflichtigkeit erreichen würden) Preis und Nebenwirkungen der Therapie kaum zu rechtfertigen wären, sollte bei Patienten mit einer rasch progredienten Erkrankung frühzeitig eine Therapie initiiert werden, um einen maximalen progressionsmindernden Effekt zu erzielen.

Wie kann die Prognose bei Patienten mit ADPKD abgeschätzt werden?

Die GFR und das Serum-Kreatinin bleiben wie eingangs erwähnt lange durch kompensatorische Mechanismen im Normbereich, daher ist die GFR im frühen Stadium kein guter Biomarker, zumal ihre Schätzung (eGFR) im oberen Bereich ungenau ist. Als bester Surrogatmarker für die Krankheitsprogression im Frühstadium gilt das totale Nierenvolumen (rechte + linke Niere [englisch «total kidney volume» = TKV]). Mittels

repetitiver exakter Messung des TKV kann die Progression direkt quantifiziert werden, was aber aufwändig und fehleranfällig ist.

Alternativ erlaubt das einmalige Bestimmen des auf die Körpergrösse normierten TKV («height-adjusted TKV» [htTKV]) in Relation zum Patientenalter ein Abschätzen der Prognose: liegt dieses über dem median für das entsprechende Alter, so ist von einer überdurchschnittlich raschen Progression auszugehen und umgekehrt.

Das Nierenvolumen kann sonographisch grob abgeschätzt werden, was allerdings gerade bei deutlich vergrösserten Nieren sehr ungenau ist. Eine präzisere Bestimmung ist mittels Computertomographie oder besser (da ohne Strahlenbelastung) Magnetresonanztomographie möglich. Das Nierenvolumen kann entweder mittels Ellipsoidformel abgeschätzt werden (was für eine Prognoseabschätzung anhand einer einmaligen TKV-Bestimmung in Relation zum Alter ausreicht) oder mittels spezieller Software-gestützter volumetrischer Methoden bestimmt werden (was wesentlich genauer ist und zum Berechnen der Volumenprogression anhand repetitiver Volumetriemessungen bevorzugt werden sollte, allerdings in der klinischen Routine selten indiziert ist).

Zusätzliche prognostische Faktoren beinhalten die Familienanamnese (Alter bei Dialysepflichtigkeit der Verwandten), die Art der genetischen Mutation (wird aber selten analysiert) sowie klinische Charakteristika (männliches Geschlecht und frühes Auftreten einer arteriellen Hypertonie, Makrohämaturie, Flankenschmerzen oder Zysteninfekte).

Welche ADPKD-Patienten qualifizieren für eine Therapie mit Tolvaptan?

Die Europäische Nephrologische Gesellschaft (ERA-EDTA) hat in einem Positionspapier basierend auf den o.g. Kriterien einen Algorithmus definiert, um ADPKD-Patienten mit rascher Progression zu identifizieren [5]. Anhand der aktuellen Datenlage kann aber noch nicht abschliessend beurteilt werden, bei welchen Patienten und ob überhaupt eine Behandlung mit Tolvaptan kosteneffizient wäre bzw. um wie lange sich die Dialysepflichtigkeit pro Jahr Behandlung hinauszögern lässt. Schätzungen gehen von einer Verzögerung der Dialysepflichtigkeit um ein Jahr pro 3,5 bis 7 Jahre medikamentöser Therapie aus.

Nebst Überlegungen zur Kosteneffizienz ist natürlich auch entscheidend, ob jemand bereit ist, eine mit Nebenwirkungen behaftete Therapie über Jahre einzunehmen und die notwendigen Laborkontrollen wahrzunehmen. Schliesslich ist die Erfahrung bei fortgeschritte-

ner Niereninsuffizienz begrenzt. Tolvaptan ist daher nur bei einer eGFR >30 ml/min/1,73 m² zugelassen und ein Therapiebeginn wird nur bei einer eGFR >45 ml/min/1,73 m² empfohlen. Bei Kindern und Schwangeren ist Tolvaptan kontraindiziert, ebenso, wenn eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr nicht gewährleistet werden kann.

Im Schweizerischen Arzneimittelkompendium werden in Übereinstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als Indikation für Tolvaptan neben einem CKD-Stadium 1–3 «Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung» gefordert. Als Bedingung für eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse wurden in der Spezialitätenliste Kriterien für eine rasche Progression definiert. Diese lehnen sich weitgehend an die oben erwähnten ERA-EDTA-Kriterien an.

Wer soll die Indikation für eine Therapie mit Tolvaptan stellen und die Behandlung initiieren?

Wie oben ausgeführt, erfordert ein Therapieentscheid eine vorgängige Risikostratifikation, welche meist eine MRI-basierte Nierenvolumetrie beinhaltet. Eine qualifizierte Beratung der Patienten bedingt Expertise und Erfahrung in der Betreuung von ADPKD-Patienten und die Therapieüberwachung erfordert eine genaue Kenntnis der Wirkungen und Nebenwirkungen von Tolvaptan. Die Verordnung von Tolvaptan darf daher gemäss Spezialitätenliste ausschliesslich durch Spitäler mit einer nephrologischen Abteilung und durch einen Facharzt für Nephrologie erfolgen, welcher vom Hersteller Otsuka überdies speziell geschult wurde.

Wir empfehlen, dass ADPKD-Patienten zur Risikostratifikation und zur Indikationsstellung an ein nephrologisches Zentrum mit entsprechender Erfahrung und mit Zugang zu einer standardisierten MRI-basierten Methode zur Nierenvolumen-Bestimmung zugewiesen werden. Unter Einbezug aller prognostischen Informationen und nach ausführlicher Information des Patienten sollte ein Therapieentscheid gefällt werden. Nach der initial notwendigen Dosistitration können die monatlichen Laborkontrollen im Verlauf ggf. auch in der hausärztlichen Praxis erfolgen, wobei dann aber eine Übermittlung der Resultate an den verschreibenden Nephrologen erfolgen sollte (Tab. 1).

Was ändert sich mit Markteinführung von Tolvaptan für ADPKD-Patienten und deren Hausärzte?

Während bis anhin viele ADPKD-Patienten mangels therapeutischer Optionen erst bei Auftreten von Kom-

Tabelle 1: Zusammenfassung und Empfehlungen.

Mit Tolvaptan (Jinarc®) steht eine spezifische, progressionsmindernde Therapie der ADPKD zur Verfügung. Aufgrund von Preis und Nebenwirkungen qualifizieren aber nur Patienten mit rasch progredientem Krankheitsverlauf für diese Therapie.

Alle erwachsenen Personen mit einem genetischen Risiko für ADPKD (Familienanamnese) sollten über die Möglichkeit einer Therapie mit Tolvaptan aufgeklärt werden, um den Entscheid hinsichtlich einer Screening-Sonographie auf ADPKD zu erleichtern.

Alle Patienten mit ADPKD sollten hinsichtlich Therapie mit Tolvaptan evaluiert werden. Hierfür empfehlen wir die Zuweisung an ein spezialisiertes nephrologisches Zentrum.

Der Therapieentscheid ist individualisiert zu fällen und sollte sowohl das Ergebnis einer Risikostratifikation, die Limitatio gemäss Spezialitätenliste und die Empfehlungen der ERA-EDTA wie auch die Wünsche und Prioritäten des Patienten berücksichtigen.

Das Verschreiben von Tolvaptan erfordert spezielle Kenntnisse und Erfahrung bzw. Schulung bezüglich ADPKD und den Eigenschaften von Tolvaptan.

Auch Allgemeinpraktiker sollten die wichtigsten Kontraindikationen von Tolvaptan kennen (erhöhte Leberwerte; Hybernatriämie, Volumendepletion und Unfähigkeit Durst wahrzunehmen bzw. darauf zu reagieren; Schwangerschaft und Stillzeit) und die wichtigsten Nebenwirkungen (Polyurie, Nykturie, Dehydratation; potentielle Lebertoxizität).

pplikationen an einen Nephrologen zugewiesen wurden, sollte nun eine frühzeitige Risikostratifikation aller ADPKD-Patienten erfolgen. Hierfür ist eine nephrologische Zuweisung, idealerweise an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung, notwendig.

Über die nun bestehende therapeutische Option sollten auch erstgradig Verwandte von ADPKD-Patienten informiert werden. Die nun verfügbare Therapieoption stellt ein wichtiges Argument für ein präsymptomatisches sonographisches Screening dar.

Korrespondenz:

PD Dr. med.

Andreas David Kistler

Spital Thurgau

Nephrologie

CH-8501 Frauenfeld

Andreas.Kistler[at]stgag.ch

Schliesslich sollten Allgemeininternisten und Hausärzte die wichtigsten Nebenwirkungen von Tolvaptan (Polyurie, Leberenzymerrhöhung) und das Interaktionspotential kennen.

Disclosure statement

ADK ist für die Teilnahme an einem Advisory Board von Otsuka Pharmaceutical GmbH finanziell entschädigt worden. OB hat Honorare für die Teilnahme an Advisory Boards sowie für Vorträge von Otsuka Pharmaceutical GmbH erhalten. DF hat einen «unrestricted research grant» sowie Beraterhonorare von Otsuka Pharmaceutical GmbH erhalten. PYM ist für die Teilnahme an einem Advisory Board von Otsuka Pharmaceutical GmbH finanziell entschädigt worden. OD ist Mitglied des Lenkungsausschusses der TEMPO 3:4-Studie; er erhielt Forschungsgelder von Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc. (Princeton, NJ):

Literatur

- 1 Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, et al. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jun (Epub ahead of print).
- 2 Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2255–66.
- 3 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2407–18.
- 4 Torres VE, Higarashi E, Devuyst O, et al. Effect of Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(5):803–11.
- 5 Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):337–48.