

Tolvaptan (Jinarc®)

Die erste krankheitsmodifizierende Therapie bei Zystennieren

Der Krankheitsverlauf bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD), Faktoren mit Einfluss auf die Krankheitsprogression sowie die innovative neue Behandlungsoption Tolvaptan waren Thema eines Symposiums bei der diesjährigen ÖGHN-Jahrestagung.

Redaktion: Dr. Eva Maria Riedmann

Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

Die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist das häufigste erbliche Nierenleiden weltweit und in bis zu 10 % der Fälle die Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz.¹ Die Prävalenz in Europa wird auf 3,6 pro 10.000 Einwohner geschätzt.² Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz (Graz) besprach den natürlichen Krankheitsverlauf der ADPKD und Faktoren mit Einfluss auf die Krankheitsprogression.

Krankheitsverlauf: ADPKD zeichnet sich durch die Ausbildung von Zysten im Nierenparenchym aus, deren Größe und Anzahl im Laufe des Lebens zunehmen. Dies führt zu einer Vergrößerung der Nieren sowie einer sukzessiven Verdrängung des normalen Nierengewebes und endet meistens in Nierenversagen, so dass eine Nierenersatztherapie notwendig ist. ADPKD ist eine multisystemische Erkrankung mit renalen (z. B. Bluthochdruck, Hämaturie, Polyurie, Nykturie, Nierensteine und rezidivierende Harnwegsinfektionen) und extrarenalen (z. B. Leber- und Pankreaszysten, beidseitige Leistenhernien, kardiovaskuläre Abnormalitäten und Hirnbasisaneurysmen) Manifestationen.³

Die Nierenfunktion bleibt in der Regel über einige Jahrzehnte hinweg normal und ist deshalb in der frühen Phase der ADPKD für die Prognose in vielen Fällen nicht aussagekräftig. Nierenzysten als erste Manifestation bei ADPKD treten viele Jahre vor Veränderungen in der Nierenfunktion auf. Anzahl, Verteilung und Wachstumsrate der Zysten sind ausschlaggebend für den Zeitpunkt des Auftretens und die Schwere von ADPKD-assoziierten klinischen Zielgrößen wie Flankenschmerzen, Bluthochdruck, Harnwegs- und Zysteninfektionen, Nierensteinen, Hämaturie und reduzierter glomerulärer Filtrationsrate (GFR). Das Alter, in welchem die renalen und systemischen Komplikationen einsetzen, gibt Auskunft über das Ausmaß der ADPKD-Morbidität.³ Mit durchschnittlich 30 Jahren treten die ersten klinischen Symptome (Hypertonie, Hämaturie, Harnwegsinfektionen und sel-

tener Nierensteine) bei ADPKD-Patienten auf.⁴ Bezüglich des klinischen Ausgangs zeigte sich in den letzten Jahrzehnten kein wesentlicher Fortschritt: Seit den 1990er-Jahren hat sich das durchschnittliche Alter für den Beginn einer Nierenersatztherapie nicht markant verändert (1991–1995: 56,6 Jahre; 2006–2010: 58,1 Jahre), was den dringenden Bedarf für eine krankheitsmodifizierende Therapie unterstreicht.⁵

Risikofaktoren für Progression: Bis zu 60 % der ADPKD-Patienten weisen einen erhöhten Blutdruck auf, noch bevor ein Abfall der GFR zu beobachten ist.³ Frühe Hypertension gilt als einer der Risikofaktoren für eine schnelle Progression des Krankheitsverlaufs. Daten zeigen, dass ein erhöhter Blutdruck vor dem 35. Lebensjahr mit schneller Progression einhergeht, so dass entsprechende Patienten im Durchschnitt mit 53,5 Jahren dialysepflichtig sind. Setzt die Hypertension nach dem 35. Lebensjahr ein, kommen die Patienten im Durchschnitt mit 67,9 Jahren an die Dialyse. Ein ähnliches Bild zeigt sich für die Symptome Flankenschmerz, Zysteninfektion und makroskopische Hämaturie: je früher sie auftreten, desto schlechter die Prognose.⁶

Auch die Art der des betroffenen Gens und der zugrunde liegenden Mutation haben einen Effekt auf die Krankheitsprogression. Mutationen im PKD1-Gen (Polycystic Kidney Disease 1) – und hier besonders Nonsense-Mutationen – sind mit einem schwereren Verlauf assoziiert, PKD2-Mutationen mit mildereren Verlaufsformen.³

Studienergebnisse basierend auf der CRISP-Kohorte (Consortium for Radiologic Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease) zeigten, dass das Gesamtnierenvolumen (TKV) ebenfalls früh im Krankheitsverlauf Auskunft über die Progressionsrate geben kann.³ Bei gleicher GFR haben Patienten mit höherem TKV eine schlechtere Prognose (kürzeres dialysefreies Überleben) als Patienten mit geringerem Nierenvolumen.⁷

Therapie der ADPKD

Derzeit evaluierte Therapeutika beeinflussen unterschiedliche Stadien der Zystenentstehung wie Proliferation (z. B. Statine, Soma-

tostatinanaloge, Tyrosinkinase-Inhibitoren oder mTOR-Inhibitoren) und Flüssigkeitssekretion (z. B. CFTR-Inhibitoren).⁸

Ein Defekt im PKD1- oder PKD2-Gen führt unter anderem zu einer Vasopressin-vermittelten Hochregulation des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP), wodurch es zu erhöhter Zellproliferation (Zystenbildung) und Flüssigkeitssekretion in die Zysten (Zystenwachstum) kommt. Selektive V₂-Rezeptor-Antagonisten, wie z. B. Tolvaptan, blockieren die Wirkung von Vasopressin am V₂-Rezeptor der renalen Tubuluszellen, es kommt zu einer Reduktion des intrazellulären cAMP-Spiegels. Die über cAMP gesteuerten Signalwege werden weniger stark aktiviert. Dies führt einerseits zu einer Verringerung der Zellproliferation, insbesondere der renalen Zystenbildung und des Zystenwachstums, andererseits zu einer verstärkten Wasserausscheidung (Aquarese), welche direkt im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus steht. Tolvaptan ist in verschiedenen geteilten Dosierungen erhältlich und sollte 2-mal täglich (morgens und abends) eingenommen werden. Die maximale Plasmakonzentration wird ~ 2 h nach oraler Gabe erreicht, die Halbwertszeit beträgt ~ 8 h.¹

Unabhängig von cAMP wirken mTOR-Inhibitoren. Defekte im PKD1-Gen sind für eine Überaktivierung des mTOR-Pathways bei ADPKD verantwortlich. Im Tiermodell konnten mTOR-Inhibitoren die Zellproliferation und das Zystenwachstum effektiv hemmen. In klinischen Studien bestätigte sich die Wirkung jedoch nicht.⁹

TEMPO-Studienprogramm: Prof. Dr. Andreas Serra MPH (Zürich) präsentierte die wichtigsten Studiendaten zu Tolvaptan. In zwei Open-Label-Studien der Phase II (156-04-250 [TEMPO 2:4] und 156-05-002)¹⁰ wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan (gemessen anhand von Veränderungen der Urinosmolarität, TKV und GFR) untersucht. Als maximal tolerierbare Tolvaptan-Dosis wurden 120 mg pro Tag (90 mg morgens und 30 mg abends) ermittelt. In den Studien zeigte sich ein reduziertes Zystenwachstum unter Tolvaptan verglichen mit einer historischen Kontrollgruppe (jährliche TKV-Zunahme +1,7 % vs. + 5,8 %) sowie ein verminderter Abfall der GFR (–0,71 ml/min vs. –2,1 ml/min) im Verlauf von 3 Jahren.¹⁰

In der multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie TEMPO 3:4 erhielten 1.445 ADPKD-Patienten Tolvaptan (n = 961) oder Placebo (n = 484) über 3 Jahre hinweg.¹¹ Primärer Studienendpunkt war die jährliche Änderungsrate des TKV. Einschlusskriterien waren ein Alter von 18–50 Jahre, eine GFR ≥ 60 ml/min (nach Cockcroft-Gault) sowie ein TKV ≥ 750 ml bei Studienbeginn. Über den Studienzeitraum hinweg zeigte sich ein signifikant verlangsamtes jährliches Nierenwachstum unter Tolvaptan verglichen mit Placebo. So nahm das TKV bei Tolvaptan-behandelten Patienten um 2,8 % pro Jahr zu, in der Placebogruppe dagegen um 5,5 % pro Jahr, was einer relativen Reduktion um fast 50 % entspricht (**Abb.**). Die jährliche Abnahme der Nierenfunktion (gemessen am reziproken Serum-Kreatinin-Wert) konnte durch Tolvaptan ebenfalls um mehr als 30 % verlangsamt werden (–2,61 [mg/

ml]^{–1} pro Jahr vs. –3,81 [mg/ml]^{–1} pro Jahr). Des Weiteren senkte Tolvaptan das Risiko für Symptome der Krankheitsprogression signifikant: Das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion (≥ 25 % Reduktion reziproker Serum-Kreatinin-Wert) war um 61 %, das Risiko für klinisch relevante (d. h. behandlungspflichtige) renal bedingte Schmerzen um 36 % reduziert. Kein signifikanter Einfluss zeigte sich auf die Hypertonie und die Albuminurie. Obschon die Gesamtanzahl unerwünschter Ereignisse unter Tolvaptan (97,7 %) und Placebo (97,1 %) vergleichbar waren, traten unter Tolvaptan die für die Aquarese typischen Nebenwirkungen wie Durst, Polyurie und Nykturie häufiger auf; dagegen zeigten sich in der Placebogruppe häufiger ADPKD-assoziierte Nebenwirkungen wie Nierenschmerzen. Mehr Tolvaptan- als Placebo-Patienten hatten eine potenziell klinisch relevante ALT (Alanin-Aminotransferase) Erhöhung (4,9 % vs. 1,2 %), die jedoch in allen Fällen nach Beendigung der Therapie reversibel war. Die Leberfunktion muss vor Behandlungsbeginn, monatlich in den ersten 18 Monaten der Therapie sowie danach alle 3 Monate kontrolliert werden.¹¹

FAZIT: Die Vortragenden waren sich einig, dass die umfassenden und positiven Daten zur Verträglichkeit und Effektivität von Tolvaptan für dessen Einsatz bei ADPKD-Patienten sprechen – selbstverständlich nicht ohne engmaschige Kontrollen der bekannten Risiken. ■

Quelle: Otsuka Satelliten-Symposium: „Aktuelle Einblicke in das klinische Management der ADPKD“, ÖGHN 2015, Alpbach, 3. Oktober 2015

¹ Blair H.A. et al., Drugs 2015 [Epub ahead of print]

² Willey C. et al., WCN 2015; Poster-Abstract MON-047

³ Halvorson C.R. et al., Int J Nephrol Renovasc Dis 2010; 3: 69–83

⁴ Chapman A.B. et al., J Am Soc Nephrol 2010; 21 (Suppl. 384A): Abstract F-PO1198

⁵ Spithoven E.M. et al., Kidney Int 2014; 86 (6): 1244–52

⁶ Corneec-Le Gall E. et al., J Am Soc Nephrol 2015 [Epub ahead of print]

⁷ Perrone R. et al., National Kidney Foundation Spring Clinical Meeting 2014, Las Vegas, USA; Abstract 318

⁸ Chang M.Y. et al., Nephron Clin Pract 2012; 120 (1): c25–34

⁹ Xue C. et al., Nephron Clin Pract 2013; 124 (1–2): 10–6

¹⁰ Higashihara E. et al., Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6 (10): 2499–507

¹¹ Torres V.E. et al., NEJM 2012; 367: 2407–18

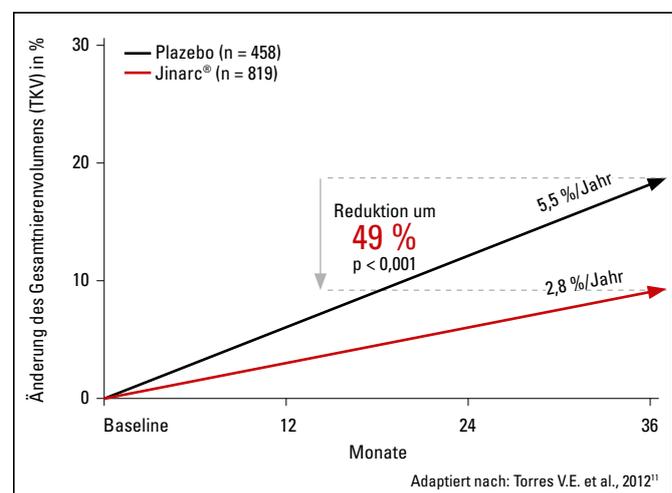


Abb.: Reduzierte Volumenzunahme der Niere