

Tolvaptan zur Therapie der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung – aktueller Stand

Laura Rotar^a, Andreas L. Serra^{a,b}, Katja Petzold^a

^a Institut für Physiologie, Universität Zürich

^b Klinik für Nephrologie, UniversitätsSpital Zürich

Tolvaptan (Samsca®) fördert die renale Ausscheidung von freiem Wasser und wird deshalb als Aquaretikum bezeichnet. Die chemische Struktur von Tolvaptan besteht aus einem $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ -Molekül und ordnet sich in die neue Arzneimittelklasse «Vaptan und Aquaretika» ein.

Wirkmechanismus

Das First-in-class-Medikament blockiert selektiv den Vasopressin-2-(V2-)Rezeptor im distalen Sammelrohr und hebt somit die physiologische Wirkung von Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH) auf. Die Aktivierung des V2-Rezeptors durch Vasopressin führt über cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) zur vermehrten Translation von Aquaporinen, welche die Tubuluszellen wasserdurchlässig machen. Tolvaptan verhindert diesen Prozess, und somit bleiben die Tubuluszellen für Wasser undurchlässig, und die Rückresorption von Wasser aus dem Primärharn ins Blut wird verhindert. Es kommt entsprechend zu einer starken Polyurie, insbesondere bei normaler Nierenfunktion. Im Gegensatz zu einem konventionellen Diuretikum verursacht Tolvaptan keinen Elektrolytverlust.

Indikationen

Tolvaptan ist zur Behandlung von kardial bedingten Ödemen und des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) von der *European Medicines Agency* (EMA) und der *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen [1]. Ein Zulassungsantrag an die Swissmedic für diese beiden Indikationen wurde bisher nicht gestellt.

Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

Die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) ist eine monogene vererbte Erkrankung, welche durch die Entwicklung vieler Zysten in beiden Nieren gekennzeichnet ist. Häufig werden betroffene Patienten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr nierenersatzpflichtig. Bei ADPKD-Patienten ist bereits in frühen Stadien die Fähigkeit der Niere zur Konzentration des Urins eingeschränkt, mit begleitend erhöhten Vasopressinpiegeln [1]. Vasopressin erhöht die Konzentration

von cAMP, das pro-proliferative Signalwege und die chloridabhängige Flüssigkeitssekretion in die Zysten stimuliert. Der verstärkten Aktivierung des V2-Rezeptors bei ADPKD wird somit eine kausale Rolle in der Krankheitsprogression zugeschrieben.

Studienresultate von Tolvaptan zur Therapie der ADPKD

Die Therapieeffizienz von Tolvaptan zur Behandlung von ADPKD wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III-Studie (TEMPO 3:4) geprüft, in die 1445 ADPKD-Patienten im Alter von 18 bis 50 Jahren eingeschlossen wurden. Der primäre Endpunkt war das prozentuale Nierenwachstum; der kombinierte sekundäre Endpunkt war die Verschlechterung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate, der Albuminurie, der Hypertonie sowie die Inzidenz von behandlungsbedürftigen Nierenschmerzen.

Über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren zeigte die Studie eine Zunahme des Nierenvolumens pro Jahr von 2,8% in der Tolvaptangruppe verglichen mit 5,5% in der Plazebogruppe. Tolvaptan senkte somit die Wachstumsrate des Nierenvolumens um 2,7% pro Jahr (95% CI von -3,3 bis -2,1). Zudem wurde der Nierenfunktionsverlust in der Tolvaptangruppe im Vergleich zur Plazebogruppe vermindert. Weiterhin konnte in der Tolvaptangruppe ein schützender Effekt der ADPKD-assoziierten Komplikationen wie Nierenschmerzen, Infektionen der Harnwege und Blut im Urin aufgezeigt werden (Hazard ratio 0,87; 95% CI 0,78–0,97) [2].

Als unerwünschte Nebenwirkung, die auf den Wirkmechanismus von Tolvaptan zurückzuführen ist, wurde in der Tolvaptangruppe bei 38,3% eine Polyurie beobachtet (versus 17,2% in der Plazebogruppe). Als weitere gehäufte unerwünschte Nebenwirkungen in der Tolvaptangruppe wurde über Pollakisurie (23,2 versus 5,4%), Nykturie (29,1 versus 13,0%) und Durst (55,3 versus 20,5%) berichtet. Überraschenderweise zeigte sich in der Tolvaptangruppe eine Häufung von Leberenzym erhöhungen (0,9 versus 0,4% in der Plazebogruppe), wovon 4,7% klinisch bedeutsam waren und vorwiegend in den ersten 18 Studienmonaten auftraten.

In der Studie wurden drei Hy's Law identifiziert (zwei während des Behandlungszeitraums). Die Feststellung von zwei oder mehr Hy's Law in einer klinischen Studie ist ein starker Indikator für eine mögliche medikamenteninduzierte Leberschädigung (drug-induced liver injury, DILI). Für die Identifikation eines Hy's-Law-Falls in einer klinischen Studie müssen die drei nachfolgenden

PD Dr. A. Serra ist als Berater für die Firma Otsuka tätig. Die anderen Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Kriterien zutreffen: erhöhte Aminotransferase >3-fach des oberen Normalwerts (upper limits of normal, ULN), alkalische Phosphatase >2fach des ULN sowie erhöhter Gesamtbilirubinwert >2fach des ULN. In den Hy's-Law-Fällen in dieser Studie kam es zu keinem lebensbedrohlichem Ereignis (Leberversagen, Transplantation oder Tod).

In der vorliegenden Studie schien ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) öfters bei der Behandlung mit Tolvaptan vorzukommen. Diese Tolvaptan-assoziierte Leberenzymhöhung wurde in vorgehenden klinischen Studien nicht beobachtet. In Nachfolgestudien und bei klinischer Anwendung ist daher ein enges Monitoring der Leberwerte erforderlich.

Stellenwert einer Tolvaptan-Therapie bezüglich der Kosteneffektivität

Die Kosteneffektivität einer Tolvaptan-Therapie bis zur Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens wurde in einem gesundheitsökonomischen Markov-Modell analysiert. Das Ziel der Studie war die Berechnung eines qualitätsadjustierten Lebensjahrs (QALY) mit Tolvaptan-Therapie bei unterschiedlichen ADPKD-Populationen. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Therapie – im Vergleich zu keiner Therapie – bei Patienten ab 40 Jahren und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von 80 ml/min/1,73 m² die mediane Zeit bis zur Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens auf 6,5 Jahre hinauszögert und die Lebenserwartung durchschnittlich um 2,6 Jahre erhöht. Ausgehend vom aktuellen Handelspreis (monatlich pro Patient 5760 \$) müssten, um ein QALY durch die Tolvaptan-Therapie zu gewinnen, nahezu 750 000 \$ pro Jahr investiert werden. Die Studie zeigt auf, dass eine Zulassung von Tolvaptan für die Therapie der ADPKD zum derzeitigen Handelspreis mit sehr hohen Kosten verbunden wäre [3]. Allerdings ist zu erwarten, dass bei einer Zulassung von Tolvaptan zur Behandlung der ADPKD das Preisniveau angepasst wird, da es sich um eine lebenslange Therapie handelt. Der momentane Preis wurde für eine andere Indikation festgelegt (Kurzzeittherapie des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH).

Aktuelle Entwicklung und Ausblick

Aufgrund von umfassenden Analysen von Krankenversicherungsdaten wurde für die ADPKD durch die FDA der Status «Orphan Disease» vergeben. Die FDA hat sich im August 2013 gegen die Zulassung von Tolvaptan zur Therapie der ADPKD ausgesprochen und weitere Daten und Analysen von Otsuka, dem Produzenten von Tolvaptan, sowie ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis gefordert [4]. Ende Dezember 2013 wurde der Zulassungsantrag für Tolvaptan in der Indikation ADPKD an die EMA übermittelt. Der EMA-Entscheid wird in einem Jahr erwartet. In Japan wird derzeit ebenfalls die Zulassung für Tolvaptan als Therapie für ADPKD geprüft; für das zweite Quartal 2014 ist die Freigabe geplant [5]. Otsuka Schweiz hat das Zulassungsdossier für Tolvaptan in der Indikation ADPKD im ersten Quartal 2014 bei Swissmedic eingereicht. Somit ist eine mögliche Marktzulassung von Tolvaptan in der Schweiz frühestens im Jahr 2015 zu erwarten.

Die von der FDA geforderte Nachfolgestudie ist in der Planungsphase (Outcome: Nierenfunktion); der Einschluss der ADPKD-Patienten soll ab Juni/Juli 2014 erfolgen. Die Studiendauer beträgt ein Jahr. Weltweit sollen rund 1000 ADPKD-Patienten eingeschlossen werden.

Korrespondenz:

Laura Rotar
Institut für Physiologie
Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zürich
[laura.rotar\[at\]uzh.ch](mailto:laura.rotar[at]uzh.ch)

Literatur

- 1 Serra, AL, Petzold, K: Aktuelle Therapiestudien für die Indikation zystische Nierenerkrankungen. *Nephrologie*. 2013;8:396–405.
- 2 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al.: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2407–18.
- 3 Erickson KF, Chertow GM, Goldhaber-Fiebert JD: Cost-Effectiveness of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Ann Intern Med*. 2013;159(6):382–9.
- 4 Beasley N, Thompson A: Briefing Document. Cardiovascular and Renal Drug Advisory Committee Meeting. FDA: August 5, 2013.
- 5 Otsuka Pharmaceutical Co., [homepage on the Internet] Ltd. December 27, 2013. [cited 2014 Feb 12]. Available from: www.otsuka.co.jp/en/company/release/2013/1227_01.html [letzter Zugriff: Februar 2014].