

Zur Person



OA Dr. Thomas Post
 Universitätsklinik für Psychiatrie
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstrasse 35
 6020 Innsbruck
 E-Mail: thomas.post@tirol-kliniken.at

Behandlungsrahmen

Von Bedeutung ist nicht zuletzt, den Behandlungsrahmen zu erweitern. Für Behandlungskontinuität mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen und Erinnerungsmodalitäten zu sorgen, nahe Angehörige miteinzubeziehen und interdisziplinäre Behandlungsmöglichkeiten synergetisch zu nutzen, sind nachweislich erfolgsversprechende Strategien.

Klinisch-psychologische Interventionen dienen hierbei dem Aufbau und der

Aufrechterhaltung eines gesundheitsfördernden Lebensstils. Sie sollen dem Patienten Zusammenhänge zwischen psychosozialen Belastungen bzw. negativen Affekten und Bluthochdruck verdeutlichen, die Wichtigkeit einer ausgewogenen Ernährungsweise, der Salzkonsum-Reduktion und der regelmäßige körperliche Bewegung darlegen. Weiters sollte man den Patienten hinsichtlich einer Nikotinkarenz unterstützen und Schlafhygiene in den Alltag zu implementieren. Mittels moderner Entspan-

nungsmethoden wie dem autogenen Training nach J. H. Schultz, der progressive Muskelentspannung nach E. Jacobson oder meditativer Atemtechniken können die Patienten lernen, Stress selbst zu reduzieren und Emotionen zu regulieren. Eine Kombination mit Bio-Feedback, bei dem den Patienten Stress-assoziierte physiologische Vorgänge am Bildschirm rückgemeldet werden, erleichtert eine solche bewusste Beeinflussung und hilft, die Kontrolle zurück zu erlangen und körperliche Erregungszustände abzubauen.

Fazit

So kann es dem Arzt unter Zuhilfenahme psychosozialer Interventionen noch besser gelingen, die medikamentöse Therapie hinsichtlich Dosierung und Nebenwirkungen zu optimieren, die Zusammenarbeit zu stärken, und in weiterer Folge die Adhärenz und Lebensqualität seines Patienten entscheidend zu verbessern. ■

Andreas Serra, Zürich, Schweiz

Neuigkeiten zur Therapie der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD)

Erstmalig eine wirksame Therapie

Die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (Englisch autosomal dominant polycystic kidney disease: ADPKD) ist eine monogene vererbte Erkrankung, welche durch die Entwicklung von einer Vielzahl von Zysten in beiden Nieren gekennzeichnet ist. Das Krankheitsbild ist klar charakterisiert, einschliesslich den extrarenalen Manifestationen und den möglichen Komplikationen. Die Diagnose kann im Kontext einer positiven Familienanamnese meist sehr einfach mittels Ultraschalluntersuchung der Nieren gestellt werden.

Charakteristisch für ADPKD ist die lange oligo- oder asymptotische Phase. Die Niereninsuffizienz manifestiert sich erst in einem späteren Stadium, verläuft dann aber rasch progredient. Das lebenslange Zystenwachstum mit der begleitenden parenchymalen Entzündung und Fib-

rose zerstört kontinuierlich und irreversibel die funktionelle Nierenreserve, und nach deren Erschöpfung fällt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) innert wenigen Jahren rasch ab, so dass schliesslich ein Nierenersatzverfahren in der 5. bis 6. Lebensdekade notwendig wird. Somit besteht ein therapeutisches Fenster von mehreren Jahr-

zehnten, welches bisher in Ermangelung einer krankheitsmodifizierenden Therapie, ungenutzt blieb.

Neue Therapieoption bei ADPKD

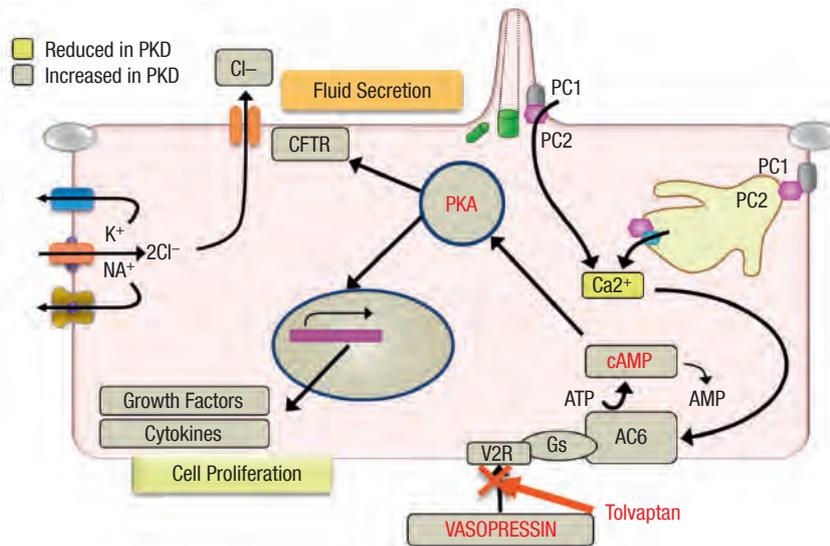
Therapeutisch standen bisher die Blutdruckkontrolle und die Behandlung der

Zur Person



Prof. Dr. med. Andreas Serra MPH
 Medizinisches Kompetenzzentrum für ADPKD
 Suisse ADPKD, Klinik Hirslanden
 Witellikerstrasse 40
 8032 Zürich
 Schweiz
 E-Mail: andreas.serra@hirslanden.ch

Rationale for Tolvaptan in ADPKD



- Consistently reduces disease severity in pre-clinical animal models
- Reduces ADPKD cell proliferation and secretion in human ex vivo cysts
- Restricted localization of V2R limits the potential for side effects

Abb. 1: Tolvaptan reduziert cAMP assoziierte Flüssigkeitssekretion, Zellproliferation, Zystenbildung und -wachstum bei ADPKD (© Otsuka Pharmaceutical European Ltd. GmbH)

Komplikationen (Zysteninfekte, Zystenblutungen) im Vordergrund. Verschiedene Substanzen haben in präklinischen Studien eine hervorragende Wirkung gezeigt, jedoch in den klinischen Studien enttäuscht: mTOR-Hemmer-Therapie, Somatostatine und Statine haben sich als wirkungslos herausgestellt oder ein möglicher klinischer Einsatz ist in den nächsten Jahren nicht zu erwarten. Somit stand bis heute keine, den Krankheitsverlauf modifizierende Therapie zur Verfügung.

Tolvaptan

Tolvaptan fördert die renale Ausscheidung von freiem Wasser und wird deshalb als Aquaretikum bezeichnet. Die chemische Struktur von Tolvaptan besteht aus einem C₂₆H₂₅CIN₂O₃ Molekül und ordnet sich in die neue Arzneimittelklasse genannt Vaptane und Aquaretika ein. Das first-in-class Medikament blockiert selektiv den Vasopressin-2 (V2) Rezeptor im distalen Sammelrohr und hebt somit die physiolo-

gische Wirkung von Vasopressin (Synonym Antidiuretisches Hormon [ADH]) auf. Die Aktivierung des V2-Rezeptors durch Vasopressin führt über zyklischem 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 in das Blut wird verhindert (Abb.1). Es kommt entsprechend zu einer starken Polyurie, insbesondere bei normaler Nierenfunktion. Im Gegensatz zu einem konventionellen Diuretikum, verursacht Tolvaptan keinen Verlust von Elektrolyten.

ADPKD-Patienten zeigen bereits in frühen Stadien eine eingeschränkte Urinkonzentrationsfähigkeit der Niere mit begleitend erhöhten Vasopressinspiegeln. Vasopressin erhöht die Konzentration von cAMP, welches 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.

Die Therapieeffizienz von Tolvaptan zur Behandlung von ADPKD wurde in einer multizentrischen doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (TEMPO 3:4) geprüft, in welcher 1445 ADPKD-Patienten im Alter von 18 bis 50 Jahren eingeschlossen wurden. Der primäre Endpunkt war das prozentuale Nierenwachstum und als kombinierter sekundärer Endpunkt: die Verschlechterung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate,

TABELLE 1

Tolvaptan führt in circa 5 % der Patienten zu einer idiosynkratischen reversiblen Erhöhung der Serum Alanin und Aspartat Aminotransaminase und selten zu einem begleitenden Anstieg des totalen Bilirubins

Störung der Leberwerte	Tolvaptan			Placebo		
	Anzahl Studienteilnehmer	Von der Störung betroffene Studienteilnehmer	%	Anzahl Studienteilnehmer	Von der Störung betroffene Studienteilnehmer	%
ALT > 3x ULN	958	42	4,4	484	5	1,0
ALT > 3x ULN und Bilirubin >2 x, aber ALP < 2 x ULN (Hy's Kriterien)	957	2	0,2	484	0	0
Tod oder Leberversagen		0	0		0	0

ALP, Alkalische Phosphatase; ALT, Alanin Aminotransaminase, ULN, upper limit of normal
 1. JINARC SmPC May 2015
 2. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf> (accessed 17 December 2014)

der Albuminurie, der Hypertonie sowie der Inzidenz von behandlungsbedürftigen Nierenschmerzen. Über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren zeigten die Ergebnisse der Studie eine Zunahme des Nierenvolumens von 2,8 % pro Jahr in der Tolvaptan-Gruppe verglichen zu der Placebo-Gruppe von 5,5 % pro Jahr. 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 Tolvaptan-Gruppe, im Vergleich zur Placebo-Gruppe, vermindert. Weiterhin konnte in der Tolvaptan-Gruppe ein schützender Effekt der ADPKD-assoziierten Komplikationen, wie Nierenschmerzen, Infektion der Harnwege und Blut im Urin (Hazard ratio: 0,87; 95 % CI, 0,78–0,97) aufgezeigt werden.

Als unerwünschte Nebenwirkungen, die auf den Wirkmechanismus von Tolvaptan zurückzuführen sind, wurde eine Polyurie in der Tolvaptan-Gruppe von 38,3 % versus 17,2 % in der Placebo-

Gruppe beobachtet. Als weitere gehäufte unerwünschte Nebenwirkungen in der Tolvaptan-Gruppe wurde Pollakisurie (23,2 % versus 5,4 %), Nykturie (29,1 % versus 13,0 %) und Durst (55,3 % versus 20,5 %) berichtet. Im Vergleich zu Tolvaptan war in der Placebo-Gruppe die Anzahl ADPKD-assoziierten Symptome erhöht. In der Tolvaptan-Gruppe zeigte sich eine Häufung von Leberenzym erhöhungen (0,9 % und 0,4 % Inzidenz in der Tolvaptan- und der Placebo-Gruppe), wovon 4,7 % klinisch bedeutsam waren und vorwiegend in den ersten 18 Studienmonaten auftraten. In der Studie wurden drei Hy's Law (zwei während des Behandlungszeitraum) identifiziert, jedoch ist es bei diesen Fällen zu keinem lebensbedrohlichen Ereignis gekommen (Leberversagen, Transplantation oder Tod). In der vorliegenden Studie scheint ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) öfters bei der Behandlung mit Tolvaptan vorzukommen. Diese Tolvaptan-assoziierte Le-

berenzymhöhung wurde in vorgehenden klinischen Studien nicht beobachtet.

Auf Grund der relativ langsamen, aber kontinuierlichen Krankheitsprogression und der Möglichkeit die Krankheitsprogression mittels Tolvaptan zu vermindern, ist ein frühzeitiger Therapiebeginn anzustreben. Der Verlust des funktionierenden Nierengewebes ist irreversibel und somit kann bei frühzeitigem Therapiebeginn den Therapieerfolg maximiert werden. In der klinischen Praxis wird auf Grund des Wirkprofils von Tolvaptan eine engmaschige klinische Betreuung notwendig sein, zumindest in den ersten 24 Monaten. Ein Monitoring der Leberenzyme wird somit im Rahmen der üblichen klinischen Betreuung einfließen.

Fazit

Zusammenfassend steht mit dem Tolvaptan erstmalig eine wirksame Therapie für die bisher nicht kausal behandelbare ADPKD-Erkrankung zur Verfügung. ■

Jürgen Tautz, Würzburg, Deutschland

BEE-onik

Was können wir von den Bienen lernen?

Bienen schaffen sich ihre eigene Welt und haben dabei eine Reihe genialer Erfindungen gemacht. Der selbsthergestellte Baustoff, das Wachs, die kristallartigen regelmäßigen Zellen der Waben und ihre physikalischen Eigenschaften, die Klimatisierung des Nestes, die Nachhaltigkeit ihrer Energiekreisläufe, all dies beinhaltet Details, deren eingehendes Studium sich lohnt und in vielen Fällen zum Vorbild für Problemlösungen beim Menschen eignet.

Vorbild für die Technik

Klassisches Beispiel sind die Waben im Bienennest. Honigbienen bauen ihre Waben in einer derart exakten Geometrie, dass ihnen von dem Astromomen Johannes Kepler sogar eine mathematische Begebung zugesprochen wurde. Es ist die hexagonale Wabenzellengeometrie, die eine lückenlose Aufteilung der Fläche bei minimalem Materialeinsatz ermöglicht und daher mittlerweile in der Technik auch als

Vorbild für den robusten, stabilen Leichtbau und für Optimierungsberechnungen dient.

Zunächst erzeugen die Bienen den genialen Baustoff Wachs mit vier Drüsenpaaren, die sich auf der Bauchseite ihres Hinterleibes befinden. Sitzen viele Bienen dabei nebeneinander, bauen sie keine Sechsecke, sondern weitgehend runde Hohlkörper. Während sie an diesen Rohlingen arbeiten, erwärmen sie das thermoplastische Wachs auf etwa 37-40 °C und fügen noch diverse Enzyme hinzu. Während dieser Bauaktivität fängt das Wachs an, hochviskos flüssig zu werden. Als Flüssigkeit ist es nun in der Lage, durch Formveränderung die energetisch günstigste Geometrie einzunehmen – die eines Sechseckes mit abgerundeten Kanten und Ecken. Sobald die Bienen das Wachs anschließend wieder auf etwa 29 abkühlen lassen, wird es wieder steif und im hexagonalen Wabenzellverband hochbelastbar. Indem die Honigbienen die physikali-



Abb. 1: Honigbienen-Arbeiterinnen auf einer Wabe, deren physikalische Eigenschaften und deren Entstehungsweise Vorbild für technische Systeme und Prozesse ist (Quelle: Helga R. Heilmann, HOBOS-Team)