

Pressemitteilung

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN)

Dr. Bettina Albers

14.09.2015

<http://idw-online.de/de/news637491>

Forschungs- / Wissenstransfer, Wissenschaftliche Tagungen
Ernährung / Gesundheit / Pflege, Medizin
überregional

Erste zielgerichtete Therapie gegen Zystennieren: Meilenstein, aber die Forschung muss weitergehen

Seit August ist der V₂-Rezeptor-Antagonist Tolvaptan, die erste zielgerichtete Therapie gegen Zystennieren, bei Erwachsenen verordnungsfähig. Laut DGfN eignet sich die Substanz aber nur für ausgewählte Patienten, die umfassend beraten und in einem Zentrum mit Erfahrung in der ADPKD mitbetreut wurden. „Tolvaptan wirkt progressionshemmend, aber ist nicht für alle Patienten mit Zystennieren eine Option. Die Forschung an zielgerichteten Therapien gegen Zystennieren muss weitergehen“, erklärt Prof. Dr. Thomas Benzing (Köln), Kongresspräsident der DGfN-Jahrestagung 2015. Derzeit wird auch ein Register zur Langzeitbeobachtung von Tolvaptan-behandelten Zystennierenpatienten initiiert.

Die autosomal-dominante polyzystische Nierendegeneration (ADPKD), auch oft als „familiäre Zystennieren“ bezeichnet, ist eine erbliche Erkrankung, die in Deutschland schätzungsweise über 50.000 und weltweit über 12 Millionen Menschen betrifft [1]. Die Inzidenz beträgt 1:500 bis 1:1000 [2]. Im Allgemeinen wird die Erkrankung erst im dritten und vierten Lebensjahrzehnt symptomatisch, davor wird sie entweder im Rahmen einer bildgebenden Untersuchung als Zufallsbefund entdeckt oder auch gezielt diagnostiziert, wenn die Erkrankung eines Elternteils bekannt wird. Die Krankheitsprogression sowie das Erreichen des terminalen Nierenversagens können stark variieren, letztendlich werden aber die meisten Patienten im Laufe ihres Lebens dialysepflichtig (die Hälfte der Patienten muss im Mittel mit 58 Jahren an die Dialyse [3]). Bei ungefähr 7% aller Dialysepatienten ist eine ADPKD die Ursache der terminalen Niereninsuffizienz [4].

Zur Zystenbildung kommt es durch bestimmte Genmutationen, bei mindestens 80% der Patienten ist das PKD₁-Gen auf Chromosom 16 betroffen. Eine genetische Diagnostik wird aber in der Regel nicht durchgeführt. Es kommt zur Fehlfunktion von Nierenzellen mit einer starken Flüssigkeitssekretion und zystischen Erweiterung der Harnkanälchen (Tubuli). Während eine gesunde Niere ungefähr 160 g wiegt, erreichen Zystennieren ein Gewicht von mehreren Kilogramm. Im Endstadium bestehen die Nieren nur noch aus flüssigkeitsgefüllten Zysten, normales Nierengewebe ist kaum noch vorhanden.

Erste Symptome sind oft das Auftreten von Blut im Urin und rezidivierende Harnwegsinfektionen, aber auch Rücken-, Flanken- oder Bauchschmerzen sowie merkliche Zunahme des Bauchumfangs. Bei 60-70% der Patienten kommt es zu einem Bluthochdruck, auch Nierensteine sind möglich.

Lange Zeit konnte die Progression nur durch die medikamentöse Blutdrucksenkung und nephroprotektive Maßnahmen (Verzicht auf Nikotinkonsum und auf nierenschädigende Medikamente) verlangsamt werden. Auch heute ist die ADPKD – abgesehen von einer Nierentransplantation – nicht heilbar. Im Terminalstadium sichert die Dialyse und vor allem die Nierentransplantation das Überleben der Betroffenen.

Neue zielgerichtete Therapieansätze bei Zystennieren – „trial and error“

Die Erforschung der genetisch-molekularbiologischen Grundlagen der Pathophysiologie der Erkrankung zeigte verschiedene zelluläre Mechanismen und Signalwege auf, die bei der Zystenentstehung beteiligt sind. Basierend auf der

Erkenntnis, dass durch die ADPKD-verursachenden Genmutationen unter anderem das Protein mTor („mammalian Target of Rapamycin“) verstärkt exprimiert wird, wurde den letzten Jahren die medikamentöse Therapie mit mTOR-Inhibitoren evaluiert (z. B. Everolimus, bekannt aus der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation). Leider konnte im Ergebnis nur das Zystenwachstum gehemmt werden, nicht jedoch der progrediente Nierenfunktionsverlust [5].

An einem anderen, die Proliferation und Sekretion der Zysten zellen fördernden Signalweg ist der intrazelluläre Botenstoff cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) maßgeblich beteiligt. Octreotid, ein Somatostatin-Analogen, wirkt cAMP-hemmend. Unter dem langwirksamen Octreotid-LAR konnte die mittlere Wachstumsrate des Nierenvolumens signifikant reduziert werden (46,2 ml vs. 143,7 ml) [6], ob jedoch auch der renale Funktionsverlust effektiv aufgehalten werden kann, konnte die Studie nicht zeigen.

Tolvaptan – der Durchbruch?

Die bei ADPKD hochregulierte cAMP-Bildung in den Zellen der Nierentubuli wird durch das Hormon Vasopressin über den Vasopressin₂-Rezeptor (V₂R) ausgelöst. V₂-Rezeptor-Antagonisten blockieren den Rezeptor und somit die Bildung von cAMP und können somit die Zystenbildung aufhalten. Dies wurde für den oralen V₂-Rezeptor-Antagonisten Tolvaptan in der Phase-III-Studie TEMPO 3:4 eindrucksvoll gezeigt. Über drei Jahre konnte die Wachstumsgeschwindigkeit des Nierenvolumens um 50% reduziert, der jährliche Nierenfunktionsverlust um 30% vermindert werden [7], was statistisch zu einer signifikanten Hinauszögerung der Dialysepflichtigkeit um median 6,5 Jahre führen sollte [8].

Seit Mai 2015 ist der V₂-Rezeptor-Antagonist Tolvaptan für die Therapie der ADPKD bei erwachsenen Patienten im CKD-Stadium 1-3 mit schnell fortschreitender Erkrankung in Europa zugelassen. Der Wirkstoff selbst ist nicht neu, seit einigen Jahren wird Tolvaptan zur Therapie des „Syndroms der inadäquaten Vasopressin-Sekretion“/SIADH eingesetzt. Für Deutschland liegt nun seit August die Verordnungsfähigkeit für die Indikation ADPKD vor.

Doch wo Licht ist, ist auch Schatten: Nebenwirkungen von Tolvaptan umfassen Durst, Polyurie, Pollakisurie, Nykturie; aber auch Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Erhöhung der Leberwerte. Auch wenn die hepatischen Nebenwirkungen bislang nur selten und reversibel waren, so scheint prinzipiell ein hepatotoxisches Potenzial zu bestehen [9], weshalb eine Überwachung der Leberwerte vor und während der Behandlung erforderlich ist.

Aus dem Wirkmechanismus (gesteigerte Ausscheidung von „freiem Wasser“) ergeben sich zudem signifikante Begleiterscheinungen der Therapie. Die hohe Menge an ausgeschiedenem unverdünntem Urin muss durch eine entsprechende Trinkmenge kompensiert werden. Die Substanz eignet sich aufgrund der Begleiterscheinungen und der Tatsache, dass die Substanz nur in den frühen Stadien der Erkrankung zugelassen ist, nur für ausgewählte Patienten, die umfassend beraten wurden. Am besten geschieht die initiale Beratung in einem in der Therapie der ADPKD erfahrenen Zentrum. Eignung bzw. Mitarbeit des Patienten sind wichtige Voraussetzungen für diese Therapie. Erwachsene ADPKD-Patienten können sich unter anderem in der Kölner Spezialambulanz für Zystennieren vorstellen, um abklären zu lassen, ob eine Behandlung mit Tolvaptan für sie in Frage kommt. Zudem initiiert Prof. Dr. Thomas Benzing von der Universität Köln derzeit ein Register, um Langzeitdaten der mit Tolvaptan behandelten Patienten zu erfassen. Das Registerprojekt wird von der DGfN unterstützt.

„Tolvaptan wirkt progressionshemmend, aber ist nicht für alle Patienten mit Zystennieren eine Option. Die Forschung an zielgerichteten Therapien gegen Zystennieren muss weitergehen“, so das Fazit von Prof. Dr. Thomas Benzing (Köln), Kongresspräsident der DGfN-Jahrestagung 2015.

Für Interviews/Hintergrundgespräche zum Thema steht Ihnen Prof. Dr. Benzing zur Verfügung. Kontakt über die DGfN-Pressestelle (Dr. Bettina Albers; presse@dgfn.eu , 0174/2165629).

Literatur

- [1] <http://www.pkdcure.de/index.php?page=adpkd>
- [2] Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350 (2): 151-64
- [3] Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 41 (5): 1311-9
- [4] Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland. *QuaSi-Niere Jahresbericht 2005/2006*
- [5] Walz G, Budde K, Mannaa M et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (9): 830-40
- [6] Caroli A, Perico N, Perna A et al.; ALADIN study group. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1485-95
- [7] 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
- [8] Torres VE, Harris PC et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367 (25): 2407-2418
- [9] Watkins PB, Lewis JH, Kaplowitz N et al. Clinical Pattern of Tolvaptan-Associated Liver Injury in Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Analysis of Clinical Trials Database. *Drug Saf*. 2015 Jul 19. [Epub ahead of print]

URL zur Pressemitteilung: <http://www.dgfn.eu>