

Tolvaptan bij ADPKD (autosomaal dominante polycysteuze nierziekte).

Commentaar op de (updated) ERA Working group on Inherited Kidney Disorders, ERKNET and PKD international consensus statement

Wijzigingen

- Update 2018: indicatiegebied voor behandeling met tolvaptan aangepast.
- Juli 2019: een fout in tabel 2 blz 8 is gecorrigeerd.
4^e rij. Truncerende PKD mutatie moet zijn truncerende PKD1 mutatie = 4 punten
- September 2019: tolvaptan wordt nu ook vergoed in stadium 3b. Voetnoten op pagina 5 en 7 zijn daarom vervallen.
- Oktober 2019: blz 9. Levering van tolvaptan is nu mogelijk via iedere apotheek.
- Oktober 2022: nieuwe ERA WGIKD/ERKNeT Position statement 2021 consensus statement is opgenomen in hoofdstuk 3 (met versimpeling van het indicatie algoritme) en praktische aanbevelingen in hoofdstuk 6 zijn uitgebreid

INITIATIEF

Richtlijncommissie van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie

FINANCIERING

Nederlandse Federatie voor Nefrologie

Namens de richtlijncommissie verantwoordelijk voor de richtlijn:

drs.M J. Krol- van Straaten internist-nefroloog HAGA ziekenhuis

Deze tekst is opgesteld door Dr. D. Soonawala, internist-nefroloog HAGA ziekenhuis en LUMC en dr. E. Meijer, UMCG en aangepast en van commentaar voorzien door de richtlijncommissie van de NFN en door internist-nefrologen met expertise op het gebied van ADPKD, te weten:

Prof. dr. R.T. Gansevoort, UMCG, dr. F.W. Visser, ZGT, prof. dr. M.G. Vervloet, VUMC, prof. dr T. Nijenhuis, Radboudumc, prof. dr. E.J. Hoorn, dr. M. Salih, Erasmus MC.

Inhoud

1. Inleiding
2. Effectiviteit en bijwerkingen
3. Selecteren van patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met tolvaptan
4. Dosering
5. Kosten
6. Het informeren van de patiënt
7. Het starten van een behandeling met tolvaptan
8. Follow-up van de patiënt

Bijlage 1: An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. Muller ea, Nephrol Dial Transplant (2021) Nov 19.

Bijlage 2: Criteria voor het stellen van de diagnose ADPKD.

Bijlage 3: Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van tolvaptan.

1. Inleiding

1. Aanleiding:
Tolvaptan (Jinarc®) is door de European Medicines Agency (EMA) goedgekeurd voor behandeling van patiënten met ADPKD. Naar aanleiding van de beoordeling door Zorginstituut Nederland (ZiN), wordt het gebruik van tolvaptan vanaf februari 2017 in Nederland vergoed.
2. Doelstelling:
De richtlijn geeft klinisch praktische aanbevelingen voor de selectie van patiënten, die in aanmerking komen voor behandeling met tolvaptan en voor het monitoren van patiënten die worden behandeld met tolvaptan.
3. Afbakening en uitgangsvragen:
De richtlijncommissie heeft de uitgangsvragen en onderwerpen overgenomen, zoals geformuleerd in de 'position statement', die is uitgebracht door de ERA-EDTA Working Groups of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice (ERBP). Na verschijnen van de update van het consensus statement in 2021, zijn deze aangepast.
4. Richtlijngebruikers:
Alle internist-nefrologen die patiënten met ADPKD behandelen.
5. De richtlijn is gebaseerd op:
 - Position Statement van de ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice (Nephrol Dial Transplant 2016; 31(3):337-48)
 - An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. Muller ea, Nephrol Dial Transplant (2021) Nov 19.
6. Deze tekst is opgesteld door Dr. D. Soonawala, internist-nefroloog HAGA ziekenhuis en LUMC en dr. E. Meijer, UMCG en aangepast en van commentaar voorzien door de richtlijncommissie van de NFN en door internist-nefrologen met expertise op het gebied van ADPKD, te weten:
Prof. dr. R.T. Gansevoort, UMCG, dr. F.W. Visser, ZGT, prof. dr. M.G. Vervloet, VUMC, prof. dr T. Nijenhuis, Radboudumc, prof. dr. E.J. Hoorn, dr. M. Salih, Erasmus MC.
7. Implementatie:
De richtlijn is na aanname door de NFN beschikbaar op de website van de NFN en van Nefrovisie.
8. Juridische betekenis:
De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn dient te worden afgeweken.
9. Procedure herziening:
De richtlijn wordt na 2 jaar herzien. Indien er voor die termijn nieuwe

wetenschappelijke ontwikkelingen zijn die herziening noodzakelijk maken, zal de richtlijncommissie dat eerder laten plaatsvinden.

2. Effectiviteit en bijwerkingen

Tolvaptan is een vasopressine 2 (V2) receptor antagonist. Uit de Tempo 3:4 trial (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1205511>) blijkt tolvaptan het verlies van nierfunctie door ADPKD te kunnen vertragen. Bij de studiepopulatie met een gemiddelde leeftijd van 39 jaar en een gemiddelde eGFR (CKD-EPI) van 81 ml/min/1.73m² en een behandelduur van 3 jaar was de snelheid van de achteruitgang in de eGFR jaarlijks 26% minder in de behandelgroep dan in de placebo groep. In de Reprise studie werd een vergelijkbaar effect gevonden bij patiënten met een eGFR tot 30 ml/min/1.73m² (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1710030>). Ook op langere termijn (Follow-up tot 11j, mediaan 4j) wordt een vergelijkbaar renoprotectief effect gezien van tolvaptan behandeling bij bijna 100 ADPKD patiënten in de Mayo Clinic in vergelijking met historische controles (Edwards ea, cJASN 2018). In de farmaco-economische analyses die voor het Zorg Instituut Nederland zijn uitgevoerd wordt werd ge-extrapoleerd dat 4 jaar behandeling 1 jaar uitstel van nierfunctievervangende therapie induceert. Een open-label extensie studie laat zien dat bij continuering van de behandeling het effect van tolvaptan op vermindering van de snelheid waarmee de eGFR daalt aanblijft na de eerste 3 jaar therapie.

Inherent aan het werkingsmechanisme is een reductie van het concentrerend vermogen van de nieren waardoor aquarese ontstaat met polyurie en dorst als gevolg. Bij de start van de behandeling is er een daling van de GFR, analoog aan hetgeen er gebeurt bij het starten van bijvoorbeeld een ACE-inhibitor. In de Tempo 3:4 trial stopte 23% voortijdig het gebruik van tolvaptan, circa 8% i.v.m. aquarese gerelateerde klachten (polyurie en polydipsie) en 15% i.v.m. andere redenen, veelal van logistieke aard. In de placebo groep was dit 13.8%. Daarnaast kan, met name in de eerste 18 maanden na start van de medicatie, een verhoging van de transaminasen optreden. In de tolvaptan groep gebeurde dit in 4.9% en in de placebo groep in 1.2% van de patiënten. Een zeer klein aantal patiënten ontwikkelde op tolvaptan naast een stijging in transaminase ook een stijging in serum bilirubine (N=2), hetgeen kan duiden op ernstige hepatotoxiciteit. Na staken van medicatie waren deze afwijkingen reversibel. Wel is dit reden dat er gedurende de eerste 18 maanden van gebruik leverenzymen gecontroleerd moeten worden. De bijsluiter van tolvaptan bevat specifieke adviezen wanneer medicatie (tijdelijk) gestaakt dient te worden in geval van afwijkende leverenzymwaarden.

3. Selecteren van patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met tolvaptan

De European Medicines Agency heeft tolvaptan goedgekeurd voor “adult ADPKD patients with CKD stages 1/3 and evidence of rapidly progressive disease”. De ERA working group on inherited kidney disorders (WGiKD) heeft samen met de European Rare Kidney disorders Network (ERKNet) en PKD international in 2021 een geüpdate ‘consensus statement’ opgesteld waarin deze indicatie wordt geoperationaliseerd en waarin wordt aangegeven welke patiënten met ADPKD het meest gebaat kunnen zijn bij een behandeling met tolvaptan. De richtlijncommissie heeft de uitgangspunten en aanbevelingen van dit document overgenomen.

<https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfab312/6431643?login=true>

(bijlage 1)

Aanbeveling 1: *Het selecteren van patiënten voor behandeling met tolvaptan dient plaats te vinden in lijn met de ‘consensus statement’ van de ERA. Hiervan kan in selecte gevallen worden afgeweken.*

De richtlijnencommissie onderschrijft de aanbeveling van de ERA om behandeling met tolvaptan te overwegen bij patiënten met ADPKD in de leeftijd van 18-55 jaar, bij wie de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont. Het consensus document geeft aan dat behandeling mogelijk is bij een eGFR >25. Echter in Nederland wordt behandeling vergoed voor mensen met CKD stadium 1 tot 3b, oftewel een eGFR >30 ml/min (naar aanleiding van resultaten van de Reprise studie) en snelle ziekte progressie. Bij de lagere nierfuncties kan de gezondheidswinst beperkt zijn, gezien er niet veel jaren meer resteren tot het bereiken van eindstadium nierfalen. De criteria voor behandeling zijn ruimer dan in het vorige consensus statement, het is daarom belangrijk goed te bepalen of er daadwerkelijk (hoog risico op) snelle ziekte progressie is (met name bij de betere nierfunctie moeilijk). Het is aan te raden om bij deze categorieën, bij een eGFR aan de ondergrens en bij twijfel over de indicatie te overleggen met een expertisecentrum.

Het is aan de behandelaar om te bepalen welke maat voor GFR bij een individuele patiënt het beste de daadwerkelijke GFR benadert (geschatte GFR, d.w.z. eGFR, of berekende kreatinine klaring, d.w.z. endogene kreatinine klaring).¹

De diagnose ADPKD dient gesteld te zijn volgens de gangbare criteria (bijlage 2). Behandeling is geïndiceerd bij patiënten met gedocumenteerde snelle verslechtering van de nierfunctie, of gedocumenteerde toename in de volume van de nieren. In geval historische data wat betreft nierfunctie dan wel niervolume beloop ontbreken, of onvoldoende betrouwbaar zijn (bijv. in het geval van CKD stadium 1), kan met risicovoorspellers worden gewerkt (tabel 2), door gebruik te maken van bijvoorbeeld de Pro-PKD score (Tabel 3). Voor het bepalen van deze score is genetisch onderzoek noodzakelijk.

Algoritme om patiënten te selecteren die voor behandeling in aanmerking komen
- zie Tabel 1. Deze tabel kan als handvat gebruikt worden bij het rationeel selecteren van

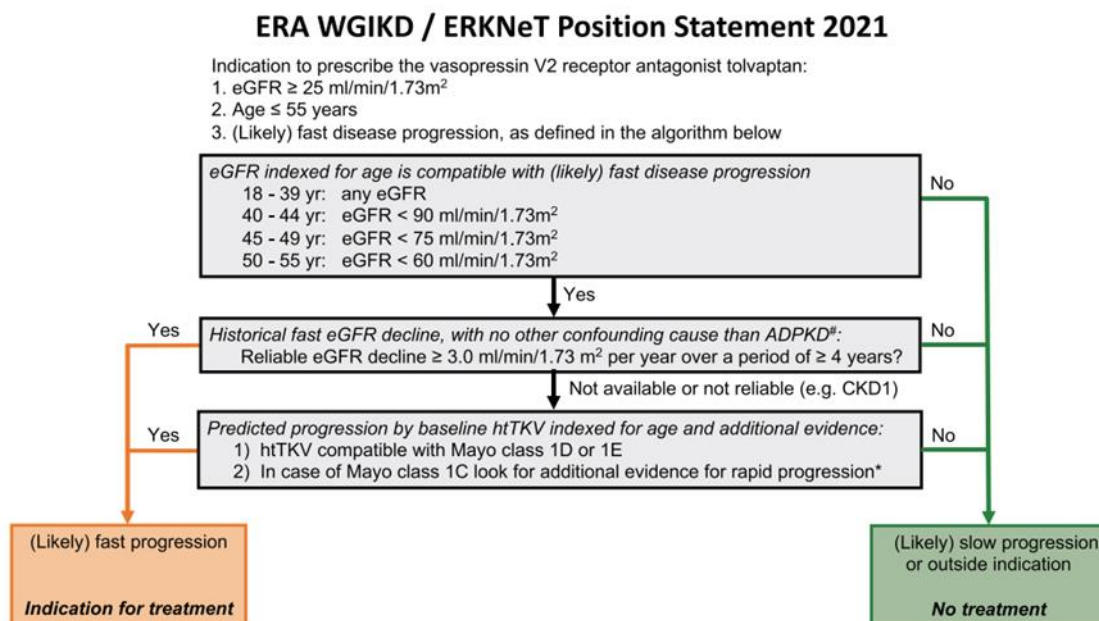
¹ In het geval dat de patiënt qua spiermassa sterk afwijkt van het gemiddelde, dient niet blind te worden gevaren op de uitslag van de CKD-EPI formule.

patiënten voor behandeling met tolvaptan. Zoals de ERA consensus statement vermeldt kan beargumenteerd afgeweken worden van dit algoritme. Bij twijfel over de indicatie kan indien gewenst overleg plaatsvinden (zie contactgegevens onder 7).
 - contra-indicaties zijn: overgevoeligheid voor tolvaptan, leverenzym afwijkingen en/of tekenen van leverschade, volume depletie, hypernatriemie, onvoldoende dorstprikkel of vermogen daarop te reageren, urologische aandoeningen waarbij de blaaslediging (in belangrijke mate) is gestoord, zwangerschap en het geven van borstvoeding.

Er is op theoretische gronden gesuggereerd dat tolvaptan hyperglykemie kan veroorzaken. In de Tempo 3:4 trial werd dit niet waargenomen (hyperglykemie tolvaptan groep 0.6%, placebo 2.1%), maar patiënten met slecht geregelde diabetes mellitus waren uitgesloten van deelname. Bij patiënten met diabetes wordt daarom toch extra oplettendheid geadviseerd

N.B. het gebruik van een diureticum in combinatie met tolvaptan werd in de TEMPO 3:4 studie protocollair ontraden in verband met de theoretische kans op elektrolytstoornissen. Deze combinatie van geneesmiddelen dient daarom vooralsnog vermeden te worden totdat meer ervaring is opgedaan of deze combinatie veilig is.

Figure 1: ERA WGIKD/ERKNeT Position statement 2021



Algoritme van de ERA WGIKD/EKNet voor behandeling met een vasopressine V2 receptor antagonist (Muller ea, NDT 2021). De RLC neemt dit schema over met aanpassing van in principe een eGFR>30, gezien de vergoedingscriteria, zie de tekst op p5 en tabel op de volgende pagina.

Tabel 1. Het selecteren van patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met tolvaptan.

1.	Datum: Leeftijd: GFR: Patiënt voldoet aan de criteria voor GFR: 18-39 jaar GFR > 30 ml/min/1.73m ² 40-44 jaar: GFR30-90 ml/min/1.73m ² 45-49 jaar GFR 30-75 ml/min/1.73m ² 50-55 jaar GFR 30-60 ml/min/1.73m ²	<input type="checkbox"/> JA (ga naar 2) <input type="checkbox"/> NEE => komt niet in aanmerking tenzij gemotiveerd en na overleg met één van de expertisecentra genoemd in hoofdstuk 7 van deze richtlijn (ga naar 7)
2.	De historische GFR toont snelle progressie waarvan alleen ADPKD ¹ de oorzaak is: Betrouwbare GFR afname ≥ 3 ml/min/1.73m ² per jaar gedurende 4 jaar	<input type="checkbox"/> JA => overweeg behandeling <input type="checkbox"/> NEE (geen behandeling) <input type="checkbox"/> NIET BEKEND, OF GEGEVENS ONBETROUWBAAR, ZOALS BIJ CKD STADIUM 1 (ga naar 3)
3.	Patiënt valt volgens de Mayo classificatie, die berust op de leeftijd en op de met MRI gemeten height-adjusted TKV, in klasse 1D of 1E. ² Indien patient Mayo klasse 1C heeft, moeten er additionele aanwijzingen zijn voor snelle ziekte-progressie ³	<input type="checkbox"/> JA => overweeg behandeling <input type="checkbox"/> NEE (geen behandeling) <input type="checkbox"/> NIET BEKEND (ga naar 4)
4.	Andere reden om te starten met behandeling, namelijk: Overlegd met:	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE

Indien bij vraag 2, of 3 'JA' wordt ingevuld, voldoet de patiënt aan de criteria voor behandeling met tolvaptan, zoals geformuleerd door de ERA consensus statement en overgenomen door de richtlijnen commissie van de NFN.

GFR wordt in principe gemeten volgens de CKD-EPI formule (eGFR). Hiervan kan worden afgeweken.

¹ Als alternatieve verklaringen voor de nierfunctie-achteruitgang waarschijnlijk zijn, dan moet er terughoudendheid zijn tolvaptan te starten ondanks de nierfunctie-achteruitgang. Redenen om aan alternatieve verklaring van de nierfunctie-achteruitgang te denken zijn proteinurie >1g/24u, tekenen van vasculair lijden (coronair lijden, CVA), ongecontroleerde ernstige hypertensie en diabetes mellitus. In deze gevallen wordt aangeraden additionele informatie (inclusief MRI/CT) te verkrijgen om vast te stellen dat ADPKD de primaire reden is voor de nierfunctie-achteruitgang.

² Voor deze meting kan de ellipsoïde formule worden gebruikt, die valide is voor patiënten met een typisch ADPKD beeld. Zie: <http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>. In de praktijk zal veelal geen CT of MRI voorhanden zijn en zal het echografie-criterium (vraag 5) worden gebruikt om patiënten te selecteren die voor behandeling in aanmerking komen. In geval echografie geen uitsluitsel geeft, zoals bij iemand met veel levercysten bij wie de bovengrens van de nier(en) niet goed is af te grenzen, is het aan te raden een MRI of CT te verrichten).

³ Mayo klasse 1C is erg gemengd wat betreft ziekte-progressie. Er moeten daarom additionele aanwijzingen voor ziekte-progressie zijn (Tabel 2). Hieronder vallen een ProPKD score >6 (Tabel 3), vroege hypertensie/urologische manifestaties, truncating PKD1 mutatie, en positieve familie anamnese (start van dialyse <60j bij tenminste 2 eerstelijns familieleden).

Tabel 2. Belangrijkste parameters om snelle ziekte progressie vast te stellen

Parameter	Vaststellen van snelle ziekteprogressie
eGFR aangepast voor de leeftijd	Is de GFR onverwacht laag voor de leeftijd van patient?
Niervolume/Mayo klasse	Klasse 1D en 1E: snelle ziekte progressie Klasse 1C: individuele assessment
Nierlengte (op echo)	>16,5cm op ≤46 jaar
ProPKD score	>6
Genetica	Truncerende PKD1 mutatie
Vroege start van urologische symptomen	Macroscopische hematurie, cystebloeding, flankpijn of cyste infectie <35 jaar
Vroege start van hypertensie	Hypertensie <35 jaar
Familie anamnese	Bereikten de meeste familieleden eindstadium nierfalen <58 jaar?

Tabel 3. Pro-PKD score*

Man	1 punt
Hoge bloeddruk voor het 35 ^e levensjaar	2 punten
Eerste urologisch voorgeval voor het 35 ^e levensjaar (macroscopische hematurie, flankpijn, cyste-infectie).	2 punten
Niet-truncerende PKD1 mutatie	2 punten
Truncerende PKD1 mutatie	4 punten
PKD2 mutatie	0 punten

*De Pro-PKD score kan niet worden gebruikt voor voorspelling van snelle progressie bij mensen jonger dan 35 jaar.

4. Dosering

De RLC volgt de overweging en aanbeveling van de ERA:

“The dose of tolvaptan should be prescribed as used in the clinical trial that demonstrated treatment efficacy, i.e. starting tolvaptan at 45 mg in the morning and 15 mg in the afternoon, to be uptitrated, when tolerated, to 60/30 and 90/30 mg, respectively. In the TEMPO 3:4 trial, 23% of patients withdrew from therapy during the 3 years of the trial. The remaining patients used an average total daily dose of 95 mg tolvaptan. Of the patients who completed the trial, 55% took the high dose (a total daily dose of 120 mg), whereas 21 and 24% took the middle dose (90 mg) and low dose (60 mg), respectively”.

Aanbeveling 2: *Tolvaptan dient gestart te worden in een dosering van 45 mg in de ochtend en 15 mg aan het einde van de middag (8 uur na de ochtenddosering).*

Aanbeveling 3: *De dosering moet worden verhoogd naar 60/30 en tot 90/30 mg, indien dit wordt verdragen.*

Aanbeveling 4: *Tolvaptan dient gestaakt te worden indien patienten CKD stadium 5 bereiken, gelet op de verwachting dat het geen gunstig effect heeft in dit stadium en mogelijk zelfs een nadelig effect en gelet op afweging van de kosten versus de baten.*

In de TEMPO 3:4 studie werd tolvaptan per week opgetitreerd. In de klinische praktijk stimuleert de verpakking van tolvaptan maandelijks optitreren. Het is belangrijk om de dosering te verhogen, conform aanbeveling 3. Het grootste effect op diurese ontstaat bij het starten van de behandeling met de 45+15 mg dosering en niet bij het ophogen van de dosering.

Elke 28 dagen dient een nieuw recept te worden uitgeschreven. Na 18 maanden kan voor langere tijd worden voorgeschreven. Alle apotheken in Nederland kunnen tolvaptan (generiek) bestellen.

Tolvaptan wordt gemetaboliseerd door CYP3A. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP3A-remmen leidt tot verhoogde plasmaconcentraties voor tolvaptan. Gebruik van CYP3A-inductoren leidt tot verlaagde plasmaconcentraties voor tolvaptan (zie bijlage 4).

5. Kosten

De prijs van tolvaptan is onafhankelijk van de dosering en bedraagt aldus het Farmacotherapeutisch Kompas voor zowel Jinarc® als generiek tolvaptan

Kosten per pakket 28 dagen	€1.515,10
----------------------------	-----------

6. Het informeren van de patiënt

Aanbeveling 5: *Counseling van patiënten over de werking van tolvaptan en over de impact op het dagelijkse leven is essentieel voor een succesvolle behandeling.*

Algemene overwegingen:

- Over het algemeen zijn patiënten met ADPKD sterk gemotiveerd om de behandeling te starten en trouw te gebruiken. Het kan echter zijn dat de behandeling niet goed past bij de levensstijl of levensfase van een persoon.
- Indien een patiënt aandringt om snel te starten met behandeling, is het essentieel voldoende tijd te nemen om patiënt te informeren alvorens te starten, ook aangezien het een behandeling betreft die langdurig dient te worden gebruikt en waarvan de gunstige effecten langzaam optreden.
- Met de patiënt dienen de lange termijn voordelen van de behandeling (25-30% minder nierfunctie-achteruitgang) afgewogen te worden tegen de impact die de behandeling heeft op het dagelijkse leven.

Aquaretische bijwerkingen in onderzoeken:

- De voornaamste reden voor patiënten om te stoppen met gebruik van een vasopressine V2 receptor antagonist, zijn polyurie, polydipsie en nycturie. Zoals beschreven in hoofdstuk 2, stopte 23% van de deelnemers aan de TEMPO 3:4 studie met gebruik van tolvaptan. 78% van alle patiënten die tolvaptan gebruikten gaven aan last te hebben van aquaretische bijwerkingen. Circa 8% van het totale aantal gaf aquaretische bijwerkingen op als reden om behandeling te staken. Het gemiddeld 24u urine volume was 5-6 liter. Dit was hoger bij patiënten die jonger zijn en een relatief behouden nierfunctie hebben. Deze patiënten staakten dan ook vaker de behandeling. Dit zijn echter juist de patiënten die het meest baat zouden hebben bij behandeling met tolvaptan. Om het gebruik van tolvaptan zo dragelijk mogelijk te maken is het daarom van belang de patiënt goed te adviseren over maatregelen die deze bijwerkingen zo veel mogelijk kunnen beperken¹.
- Onder tolvaptan daalt de urine osmolaliteit tot gemiddeld 100 – 200 mOsm/L, tijdens de nacht is de osmolaliteit iets hoger dan overdag. Aangezien de urine niet langer geconcentreerd wordt, is de belangrijkste determinant van het totale urinevolume de osmolaire excretie². Deze wordt bepaald door de osmolaire intake. De belangrijkste osmolen in het dieet zijn natrium uit keukenzout, ureum uit eiwit en in mindere mate kalium.

Praktische aanbevelingen om de polyurie en/of nycturie te beperken en beter te verdragen:

- De tweede dosering tolvaptan kan vroeger op de dag genomen worden (bijvoorbeeld 7:00 en 15:00 in plaats van 9:00 en 17:00)
- Probeer de osmolaire intake door de zout- en eiwitname te beperken
- Het is goed om na te denken wat men drinkt, gezien de inname van vocht ineens verhoogd wordt. Beperk dranken met een hoog eiwitgehalte (zoals melk), omdat die de polyurie juist versterken. Beperk ook calorierijke producten, die leiden tot gewichtstoename. Het drinken van veel koolzuurhoudende dranken kan leiden tot maagklachten en een vol gevoel.
- Als de 'smaak' van water op een gegeven moment tegen gaat staan, kan er een beetje komkommer of citroen doorheen gedaan worden.

- De warme maaltijd kan tussen de middag genomen worden in plaats van 's avonds
- Probeer na het avondeten geen zoute of eiwitrijke voeding meer te nemen
- Bedenk hoe de polyurie in te passen in werk, sport, uitgaan en reizen
- Bij een dag met veel activiteiten waarbij polyurie hinderlijk is, valt het te overwegen de tolvaptan die dag te staken.
- Stop sowieso de tolvaptan bij (dreigende) dehydratie: diarree, koorts en ziek zijn, beperkte toegang tot water, extreme hitte
- Indien de hoogste dosis tolvaptan niet verdragen wordt, kan de dosis verlaagd worden. Er wordt onderzoek gedaan naar de mogelijkheid medicatie bij te geven om de polyurie te beperken (hydrochloorthiazide, metformine). Er is vooralsnog onvoldoende bewijs dat hiermede het renoprotectie van tolvaptan behouden blijft. Gebruik wordt daarom alleen aanbevolen in studieverband.

Referenties:

1. Devuyst O, Chapman AB, Shoaf SE, Czerwiec FS, Blais JD: Tolerability of aquaretic-related symptoms following tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: Results from TEMPO 3:4. *Kidney Int Rep* 2(6):1132-1140, 2017
2. Kramers BJ, van Gastel MDA, Boertien WE, Meijer E, Gansevoort RT: Determinants of urine volume in ADPKD patients using the vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan. *Am J Kidney Dis* 2018

7. Het starten van een behandeling met tolvaptan

Elke Internist-nefroloog, die zich bekwaam acht, mag tolvaptan voor te schrijven aan patiënten met ADPKD. Gelet op de vereiste expertise wat betreft beoordelen van indicatie, het counsellen van patiënten, het begeleiden van patiënten tijdens gebruik en de tijd die dit kost, raadt de RLC aan om de start van de behandeling in een ziekenhuis of regio te concentreren bij enkele personen. Indien het selecteren van patiënten voor behandeling en/of het starten van een behandeling niet past binnen de logistiek van een ziekenhuis, kan worden verwezen naar een centrum, waar extra aandacht is voor patiënten met ADPKD en waar ervaring is met het gebruik van tolvaptan. Op dit moment bieden de volgende centra deze service:

- Erasmus MC – contactpersoon dr. M. Salih, Sector Nefrologie & Transplantatie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, (m.salih@erasmusmc.nl)
- LUMC – contactpersoon Prof. dr J.W. de Fijter (j.w.de_fijter@lumc.nl)
- Radboudumc – contactpersoon Prof. dr. T. Nijenhuis (tom.nijenhuis@radboudumc.nl)
- UMCG – contactpersoon dr. Esther Meijer (esther.meijer@umcg.nl) en prof.dr. Ron Gansevoort (R.T.Gansevoort@umcg.nl)
- Amsterdam UMC – contactpersoon Prof dr Marc Vervloet (m.vervloet@vumc.nl)

8. Follow-up van de patiënt

Voor het motiveren van patiënten om de therapie dagelijks conform voorschrift te gebruiken is veel aandacht en advies nodig betreffende praktische zaken zoals adviezen rondom werk, sport, uitgaan, reizen en ziekte, wanneer en hoe (tijdelijk) medicatie te stoppen. De behandelaar dient zich ervan bewust te zijn dat het een complexe behandeling betreft.

Idiosyncratische levertoxiciteit is opgetreden, met name in de eerste 18 maanden van de behandeling. Leverenzymen (ALAT en bilirubine) en elektrolyten (ureum, Na) dienen daarom maandelijks te worden gecontroleerd gedurende de eerste 18 maanden. Indien er geen toxiciteit is kan voor de volgende 28 dagen worden voorgeschreven. Na 18 maanden kan voor een langere periode worden voorgeschreven, maximaal drie.

Naast de leverenzymen en elektrolyten moet minimaal 1 maal per 3 maanden controle plaatsvinden van bloeddruk, diurese, nierfunctie, urinezuur en glucose.

Tolvaptan moet gestaakt worden indien:

- ALAT of ASAT > 8 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde
 - ALAT of ASAT > 5 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde gedurende > 2wkn
 - ALAT of ASAT > 3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde EN bilirubine > 2 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde
- ALAT of ASAT > 3 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde met aanhoudend tekenen van schade aan de lever.

In geval van hypotensie / sepsis / gastro-enteritis moet het middel tijdelijk gestopt worden. Nadien kan het middel in de voor patiënt gebruikelijke dosering herstart worden.

In geval de nierfunctie CKD stadium 5 nadert, dient tolvaptan gestaakt te worden.