

Tolvaptan bij ADPKD (autosomaal dominante polycysteuze nierziekte)

Commentaar op het ERA-EDTA position statement, update 2019

Nederlandse federatie voor Nefrologie

In de update 2018 is het indicatiegebied voor behandeling met tolvaptan aangepast.

Gewijzigde tekst is gemarkeerd

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.

INITIATIEF

Richtlijnencommissie van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie

FINANCIERING

Nederlandse Federatie voor Nefrologie

Namens de richtlijnencommissie verantwoordelijk voor de richtlijn:

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

Deze tekst is opgesteld door Dr. D. Soonawala, internist-nefroloog HAGA ziekenhuis en LUMC en aangepast en van commentaar voorzien door de richtlijnencommissie van de NFN en door internisten-nefroloog met expertise op het gebied van ADPKD:

Prof. dr. R.T. Gansevoort, UMCG, dr. E. Meijer, UMCG, dr. F.W. Visser, UMCG, dr. M.G. Vervloet, VUMC, prof. dr. J.F.M. Wetzels, Radboud UMC, prof. dr. R. Zietse, 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: Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. Gansevoort et al., *Nephrol Dial Transplant* (2016) 31: 337–348.

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

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

Bijlage 4: Standaard format voor de brief die kan worden gebruikt bij het screenen van patiënten voor behandeling met tolvaptan en het starten van een behandeling.

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 (ZiNI), 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 richtlijnencommissie heeft de uitgangsvragen en onderwerpen overgenomen, zoals geformuleerd in het 'position statement', dat is uitgebracht door de ERA-EDTA Working Groups of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice (ERBP).

4. Richtlijngebruikers:

Alle internisten-nefrologen die patiënten met ADPKD behandelen.

5. Totstandkoming van de richtlijn:

De richtlijn is gebaseerd op het 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).

6. Verantwoording en werkwijze:

Deze tekst is opgesteld door Dr. D. Soonawala, internist-nefroloog HAGA ziekenhuis en LUMC en aangepast en van commentaar voorzien door de richtlijnencommissie van de NFN en door internisten-nefrologen met expertise op het gebied van ADPKD, te weten: prof. dr. R.T. Gansevoort, UMCG; dr. E. Meijer, UMCG; dr. F.W. Visser, UMCG; dr. M.G. Vervloet, VUMC; prof. dr. J.F.M. Wetzels, Radboud UMC; prof. dr. R. Zietse, Erasmus MC.

7. Implementatie:

De richtlijn is na aanneming 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 richtlijnencommissie dat eerder laten plaatsvinden.

2. Effectiviteit en bijwerkingen

Tolvaptan is een vasopressine 2 (V2) receptorantagonist. 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 eGFR jaarlijks 26% minder in de behandelgroep dan in de placebogroep. 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>). In de farmaco-economische analyses die voor het Zorginstituut Nederland zijn uitgevoerd wordt geëxtrapoleerd dat 4 jaar behandeling 1 jaar uitstel van nierfunctievervangende therapie induceert. Een open-label extensiestudie 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 leverproeven gecontroleerd moeten worden. De bijsluiter van tolvaptan bevat specifieke adviezen wanneer medicatie (tijdelijk) gestaakt dient te worden in geval van afwijkende leverfunctiewaarden.

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-EDTA heeft een ‘position 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 richtlijnencommissie heeft de uitgangspunten en aanbevelingen van dit document overgenomen.

<http://ndt.oxfordjournals.org/content/early/2016/01/29/ndt.gfv456.full.pdf> (bijlage 1)

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

De richtlijnencommissie onderschrijft de aanbeveling van de ERA-EDTA om behandeling met tolvaptan te overwegen bij patiënten met ADPKD in de leeftijd van 18-50 jaar, bij wie de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont. Het betreft mensen met CKD stadium 1 tot en met 3b, oftewel een GFR >30 ml/min. De categorie met CKD stadium 3b is toegevoegd bij revisie van deze richtlijn, naar aanleiding van de resultaten van de Reprise studie. De gezondheidswinst kan beperkt zijn, indien er niet veel jaren meer resteren tot het bereiken van eindstadium nierfalen. Het is aan te raden om bij deze categorie 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 kreatinineklaring, d.w.z. endogene kreatinineklaring).¹

De diagnose ADPKD dient gesteld te zijn volgens de gangbare criteria (bijlage 2). Het gaat met name om mensen met gedocumenteerde snelle verslechtering van de nierfunctie, of gedocumenteerde toename in volume van de nieren. In geval historische data wat betreft nierfunctie dan wel niervolumebelooft ontbreken, of onvoldoende betrouwbaar zijn (bijv. in het geval van CKD stadium 1), kan met risicovoorspellers worden gewerkt, door gebruik te maken van de Pro-PKD score (Tabel 2). 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 worden gebruikt bij het rationeel selecteren van patiënten voor behandeling met tolvaptan. Zoals het ERA-EDTA position statement vermeldt kan beargumenteerd worden afgeweken van dit algoritme. Bij twijfel over de indicatie kan indien gewenst overleg plaatsvinden (zie contactgegevens onder 7).

- contra-indicaties zijn: overgevoeligheid voor tolvaptan, leverenzymafwijkingen en/of tekenen van leverschade, volumedepletie, hypernatriëmie, onvoldoende dorstprikkel of vermogen daarop te reageren, urologische aandoeningen waarbij de blaaslediging (in belangrijke mate) is gestoord, zwangerschap en het geven van borstvoeding.

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.

Er is op theoretische gronden gesuggereerd dat tolvaptan hyperglykemie kan veroorzaken. In de Tempo 3:4 trial werd dit niet waargenomen (hyperglykemie in tolvaptangroep 0.6%, placebogroep 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. In het relatief kleine aantal patiënten dat in de TEMPO 3:4 studie tegelijkertijd tolvaptan en diuretica gebruikte werden overigens geen opvallende elektrolytstoornissen waargenomen.

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: 18-30 jaar GFR > 30 ml/min/1.73m ² 30-40 jaar GFR 30-90 ml/min/1.73m ² 40-50 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 6)
2.	De historische GFR toont snelle progressie: GFR daalt \geq 5 ml/min/1.73m ² in 1 jaar <u>en/of</u> GFR daalt \geq 2.5 ml/min/1.73m ² per jaar gedurende een periode van minimaal 5 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 1C, 1D of 1E. [#]	<input type="checkbox"/> JA => overweeg behandeling <input type="checkbox"/> NEE (geen behandeling) <input type="checkbox"/> NIET BEKEND (ga naar 4)
4.	Indien er geen MRI of CT is voor bepaling van Mayo classificatie: op echografie is de gemiddelde lengte van de nieren van boven tot onderpool > 16.5 cm op leeftijd <45 jaar.	<input type="checkbox"/> JA =>overweeg behandeling <input type="checkbox"/> NEE (geen behandeling) <input type="checkbox"/> NIET BEKEND (ga naar 5)
5.	De PRO-PKD score is > 6. [†]	<input type="checkbox"/> JA => overweeg behandeling <input type="checkbox"/> NEE (geen behandeling)
6.	Andere reden om te starten met behandeling, namelijk: Overlegd met:	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE

Indien bij vraag 2, 3, 4 of 5 'JA' wordt ingevuld, voldoet de patiënt aan de criteria voor behandeling met tolvaptan, zoals geformuleerd door het European Best Practice position statement en overgenomen door de richtlijnencommissie van de NFN.

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

[#]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 (vraag 4).

[†]Indien de patiënt niet voldoet aan een van de criteria onder punt 2 t/m 5 voor het starten van een behandeling met tolvaptan, kan de PRO-PKD score worden berekend. In dat geval is genetisch onderzoek noodzakelijk om deze score te kunnen berekenen. N.B. indien genetisch onderzoek reeds bij een familielid is verricht, is nieuw genetisch onderzoek niet nodig.

Tabel 2. Pro-PKD score*

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

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

4. Dosering

De richtlijnencommissie volgt de overweging en aanbeveling van de ERA-EDTA:

“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 after-noon, 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 (Jinarc) bestellen. De levering naar de apotheek verloopt via de distributeur Arvato. Het recept dient door de apotheek per email te worden doorgestuurd naar: Otsuka.opel@bertelsmann.de

Tolvaptan wordt gemetaboliseerd door CYP3A. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP3A-remmen leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van tolvaptan. Gebruik van CYP3A-inductoren leidt tot verlaagde plasmaconcentraties van tolvaptan (zie bijlage 3).

5. Kosten

De prijs van tolvaptan is onafhankelijk van de dosering en bedraagt:

Kosten per dag	€52,32
Kosten per pakket 28 dagen	€1.465,00
Kosten per jaar	€19.097

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 langetermijnvoordelen van de behandeling afgewogen te worden tegen de impact die de behandeling heeft op het dagelijkse leven.

Aspecten die besproken dienen te worden:

- Bij gebruik van de hoogste dosering is het 24-uurs urinevolume gemiddeld 5-6L.
- Dorst, een droge mond, polyurie en nycturie komen veel voor.
Het is belangrijk om verdeeld over de dag genoeg water te drinken om dorst te voorkomen en om 1 tot 2 glazen water te drinken voor het slapen. Het gebruik van energierijke dranken moet worden vermeden. Los van de behandeling is het aan te raden om een zoutbeperking te hanteren.
- Voor het motiveren van patiënten om de therapie dagelijks trouw te gebruiken is veel aandacht en advies nodig betreffende praktische zaken. Te denken valt aan adviezen rondom werk, sport, uitgaan, reizen en ziekte. Een praktisch voorbeeld van een interventie die de therapietrouw bevordert, is het leveren van een geplastificeerde kaart, die de patiënt kan tonen, om in het openbare leven ongehinderd en discreet gebruik te kunnen maken van toiletten en om in restaurants om kraanwater te vragen.
- Patiënten dienen instructie te krijgen, om in geval van uitdroging, bijvoorbeeld door braken of diarree of overmatig zweten, tolvaptan direct te staken en pas te herstarten als de symptomen voorbij zijn.

Bij de levering van de medicatie door de apotheek, verstrekt de betrokken farmaceutische industrie een pakket met informatie voor de patiënt.

7. Het starten van een behandeling met tolvaptan

Elke Internist-nefroloog, die zich bekwaam acht, is gerechtigd om 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 richtlijnencommissie 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. Deze centra zullen voorts deelnemers zijn aan een post-authorization safety study (PASS) studie, een post-marketing surveillance op het gebruik van tolvaptan. Op dit moment bieden de volgende centra deze service:

Erasmus MC – contactpersoon prof. dr. R. Zietse, Sector Nefrologie & Transplantatie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, (dipak@erasmusmc.nl)

LUMC – contactpersoon prof. dr. J.W. de Fijter (dipak@lumc.nl)

Radboud UMC – contactpersoon prof. dr. J.F.M. Wetzels (jack.wetzels@radboudumc.nl) en dr T. Nijenhuis (tom.nijenhuis@radboudumc.nl)

UMCG – contactpersoon drs. Bart Kramers (B.J.Kramers@umcg.nl) en prof. dr. Ron Gansevoort (R.T.Gansevoort@umcg.nl)

VUMC – contactpersoon dr. Marc Vervloet (m.vervloet@vumc.nl)

Nader onderzoek en post marketing surveillance zijn essentieel om de langetermijneffecten te onderzoeken. Het bijhouden van een registry is daarom zeer sterk aan te bevelen om de langetermijneffectiviteit en bijwerkingen te monitoren. Dit gebeurt tevens in andere landen, zoals Duitsland, Japan en Canada. De betrokken farmaceutische industrie, Otsuka Pharmaceuticals biedt, mede vanuit de verplichting die de EMA heeft gesteld, deelname aan een registry aan in het kader van een post-authorization safety study (PASS). De richtlijnencommissie raadt aan om patiënten te includeren in deze PASS. Om de uniformiteit te bevorderen kunnen elementen uit bijlage 4 worden verwerkt in de brief naar de huisarts.

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. Gedurende het gebruik van tolvaptan dient de behandelaar alert te blijven indien comediatie zoals hierboven vermeld

wordt overwogen. Zowel de patiënt als de huisarts kunnen worden geïnstrueerd het initiëren van antibiotische of antimycotische therapie uitsluitend in overleg met de behandelend nefroloog te doen.

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 worden gestopt. Nadien kan het middel in de voor patiënt gebruikelijke dosering worden herstart.

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