

**Svenska riktlinjer för användande av tolvaptan vid
autosomt dominant polycystisk njursjukdom**

**Svensk Njurmedicinsk Förening -
Guidelinesutskottet**

Uppdatering 2023



Bakgrund

Tolvaptan är en vasopressinreceptor(V2)-antagonist, godkänd av European Medicines Agency (EMA), som kan bromsa progressen av cystbildning och njurfunktionsnedsättning vid autosomal dominant polycystisk njursjukdom (ADPKD) hos vuxna patienter med CKD stadier 1 – 4 (ref 1,2). Tolvaptanbehandling är indicerad vid tecken på snabbt progredierande sjukdom.

Rekommendationerna för tolvaptanbehandling baseras till stor del på TEMPO 3:4 studien vilken pågick i 3 år (ref 3) och visar att effekten av tolvaptan kvarstår över de 3 åren. Till studien rekryterades patienter som var mellan 18-50 år med eGFR >60 mL/min/1,73 m². Här minskade eGFR-förlusten från 3,70 mL/min/1,73 m²/år i placebogrupper till 2,72 mL/min/1,73 m²/år i behandlingsgruppen. Motsvarande årlig tillväxtökning i TKV (total kidney volume) mätt med magnetkamera (MR) var 2,8 % i behandlingsgruppen och 5,5% i placebogrupper. Man såg också en positiv effekt på smärtor och blödningar i behandlingsgruppen. I tolvaptangruppen fullföljde 77% av patienterna studien vilket skall jämföras med 86% i placebogrupper.

Förlängningsstudien av TEMPO 3:4, kallad TEMPO 4:4 (ref 4), visade fortsatt positiv effekt på GFR-sänkningen efter 5 år men ej en signifikant skillnad i TKV tillväxtökning. Fynden i TEMPO 3:4 konfirmerades sedermera i REPRISÉ studien som dock bara varade 12 månader men som även inkluderade patienter med lägre eGFR (25 – 65 mL/min/1,73 m²) (ref 5). I REPRISÉ inkluderades även något äldre patienter (18 – 65 år) men effekt sågs endast upp till 55 års ålder vid behandlingsstart.

Beslut om initiering av tolvaptanbehandling kräver en rad överväganden av åtskilliga faktorer. Förutom kravuppfyllande gällande kontraindikationer, potentiella biverkningar, motivation och livsstilsfaktorer så krävs att patienten är välinformerad och involveras i beslutet.

Svenska riktlinjer för användande av tolvaptan

Sveriges kommuner och regioners råd för nya terapier (NT-rådet) godkände 2017 användande av tolvaptan (Jinarc®) för vuxna ADPKD patienter i CKD stadium 2 – 3 som uppvisar snabb försämring (ref 6). På basen av NT-rådets beslut och de riktlinjer som publicerats av ERA-EDTA och ERBP utformade Svensk Njurmedicinsk Förenings Guidelinesutskott 2017 svenska riktlinjer för behandling av polycystisk njursjukdom med tolvaptan.

Efter de första årens erfarenheter och efter publikationen av REPRISÉ studien reviderades de svenska riktlinjerna och behandlingsindikationen utökades 2019 till att omfatta CKD 1 – 4.

De uppdaterade svenska riktlinjer som här presenteras baseras på de riktlinjer som publicerats av ERA Working Group of Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network och Polycystic Kidney International publicerat (ref 7).

Observera att flera av författarna har haft konsultuppdrag åt Otsuka, vilket finns angivet i "Conflict of interest statement".

Nytt i 2023 års upplaga är att behandlingen med tolvaptan ej bör initieras vid eGFR <25 mL/min/1,73 m². Ålderskategorierna är justerade och värdering av snabb progresstakt har förenklats.

Uppdrag

Guidelinesutskottet (GU) har fått i uppdrag av Svensk Njurmedicinsk Förening att skriva nationella riktlinjer för användande av tolvaptan vid ADPKD.

Följande medlemmar från guidelinesutskottet har deltagit:

Carl-Gustaf Elinder ordförande, Andreas Jonsson, Carin Wallquist, Mathias Loberg, Olof Heimburger, Aso Saeed, Sara Lind af Hageby, Jan Melin

Jävsdeklaration kan ses på Svensk Njurmedicinsk Förenings hemsida.

Riktlinjerna har lästs och godkänts av styrelsen för Svensk Njurmedicinsk Förening.

Riktlinjerna antogs första gången 2017.

Reviderade riktlinjer 2019 och 2023.

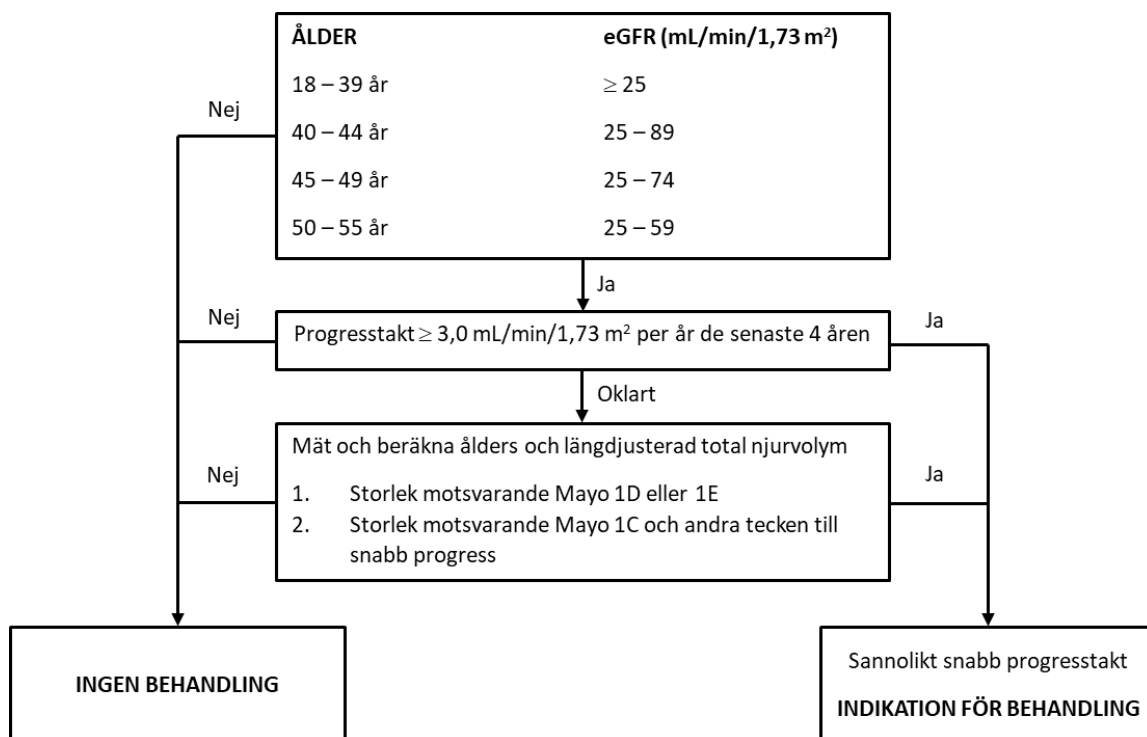
Svensk njurmedicinsk förenings riktlinjer för användande av tolvaptan vid ADPKD.

Indikationer

Patienter med ADPKD som är mellan 18 – 55 år med ett eGFR ≥ 25 mL/min/1,73 m² och med tecken till snabb progresstakt.

Behandlingen bör inledas tidigt i sjukdomsförloppet eftersom vinsten med behandlingen sannolikt är störst om man initiera behandlingen innan allt för stora skador redan har hunnit ske.

Då sannolikheten för snabb progresstakt är lägre vid bevarat GFR i högre åldrar är det rimligt att ha en åldersberoende övre gräns för eGFR.



Definition av snabb progress

Progresstakten kan värderas på två sätt. Dels genom den faktiska utvecklingen av njurfunktionen över tid där det anses att en säkerställd eGFR förlust ≥ 3 mL/min/1,73 m² per år över minst 4 år på grund av sjukdomen utgör snabb progresstakt.

Om det inte är möjligt att skatta eGFR förlusten till exempel på grund av patienten befinner sig i CKD 1 kan man i stället beräkna den totala njurvolymen justerad för längd, kön och ålder på patienten. Beräkningen brukar benämnas Mayo klassificeringen. För forskningsändamål har en kalkylator på Mayoklinikens hemsida använts:

<https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>

Vid Mayo klass 1D och 1E anses snabb progress föreligga.
Vid Mayo klass 1C bör man ta hänsyn till eventuell andra tecken till snabb progress innan behandling sätts in. Sådana tecken kan vara:

- Progresstakt hos släktingar
- Trunkerande PKD1 mutation
- Debut av urologiska symptom från cystnjurarna före 35 års ålder
- Hypertoni före 35 års ålder

Mayo klass 1A och 1B samt 2 anses inte ha indikation för behandling.

Storleksbedömning bör i första hand göras genom en MR undersökning för att minska strålning men undersökning gjord med DT går också att använda.

Behandling med tolvaptan bör avslutas när patienten börjar närma sig behov av njurersättande behandling dvs vid planering för dialys och/eller njurtransplantation.

Biverkningar

Före start av behandling skall patienter informeras om biverkningar, övervakningskrav och påverkan på livsstil.

Läkemedlet ger kraftigt ökad diures och kan ge svåra biverkningar om dehydrering uppstår.

Den kraftiga diuresen, som ofta uppgår till 6 liter eller mer vid 90/30 mg, kan vid otillräckligt vätskeintag ge hypernatremi. Behandling skall därför följas med kontroller av kreatinin och elektrolyter.

Minskat clearance för urat kan ge ökad förekomst av gikt.

Diabetiker skall följas mer noggrant beträffande metabola parametrar.

Reversibel sänkning av GFR vid initiering av behandling kan ses.

Kontraindikationer och biverkningar såsom till exempel levertoxicitet skall beaktas av förskrivande läkare som bör ha specialkunskap om ADPKD. Dokumentation av biverkningar skall ske systematiskt.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot läkemedlet

Leverpåverkan före start av behandling

Intorkning

Avflödeshinder (partiellt)

Hypernatremi

Patienter som inte kan svara på törst

Graviditet

Amning

Observera att tolvaptan inte är godkänt för behandling av barn.

Leverpåverkan

Tolvaptan har i en del fall resulterat i idiosynkratisk höjning av plasmanivåer för ASAT och ALAT samt i enstaka fall höjning av bilirubin. Det rekommenderas (från EMA) att följa leverprover en gång per månad de första 18 månaderna och därefter var tredje månad tills vidare.

En ökning av ALAT motsvarande 3 gånger den övre normalgränsen har setts hos ungefär 5% av patienterna som behandlas med tolvaptan. Dessa höjningar har varit reversibla vid snabb utsättning av tolvaptan men utgör en potentiell risk för allvarlig leverskada.

Tolvaptan utsättes:

ALAT eller ASAT >8 gånger övre normalgräns

ALAT eller ASAT >5 gånger övre normalgräns i mer än två veckor

ALAT eller ASAT >3 gånger övre normalgräns och totalbilirubin >2 gånger övre normalgräns

ALAT eller ASAT >3 gånger övre normalgräns med bestående symtom på leverskada

Vid leverpåverkan som anses bero på tolvaptan rekommenderas att man inte återinsätter läkemedlet.

Dosering

Initialt ges 45 mg på morgonen och 15 mg på eftermiddagen. Upptitrering sker till 60/30 och 90/30 mg om det tolereras. Den högsta dosen eftersträvas.

Patienter rekommenderas dricka rikligt med vatten och vid intorkning skall medicinering avbrytas.

Allmänt

Förskrivning av tolvaptan bör göras av erfarna specialister inom njurmedicin. Intern diskussion mellan nefrologer vid insättning rekommenderas. Enheter som använder tolvaptan uppmanas registrera alla patienter som behandlas med tolvaptan i SNRs särskilda läkemedelsmodul.

Bakgrundsmaterial:

1. [European Medicines Agency sida om Jinarc](#)

2. [Produktinformation Jinarc](#)

3. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2012; 367: 2407–2418

4. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. Nephrol Dial Transplant 2017 Mar 31, 1-13.

5. Torres V, Chapman A, Devuyst O et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med 2017; 377: 1930-1942.

6. NT-rådets utlåtande 2017-03-27.

NT-rådets yttrande till landsting och regioner gällande Jinarc (tolvaptan) vid autosomal dominant polycystisk njursjukdom.

7. Müller RU, Messchendorp AL Birn H et al. 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. Nephrol Dial Transplant 2022; 37: 825-839