

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Benzing

Untersuchung der Auswirkungen von Tolvaptan auf Urinvolumen- und Osmolalität während der Aufdosierungsphase bei ADPKD-Patient:innen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Polina Georgieva Todorova
aus Veliko Tarnovo, Bulgarien

promoviert am 10. November 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. R.-U. Müller
2. Gutachter: Professor Dr. med. L. T. Weber

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Dr. Franziska Grundmann
Herr Prof. Dr. Roman-Ulrich Müller

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Versendung der Kanister, sowie Probenröhrchen und die Vorbereitung der Proben zur Auswertung im Zentrallabor erfolgte durch das Team des Studienzentrums, hier vor allem durch Frau Cornelia Böhme. Die Messwerte wurden von mir in einer Datensammlung zusammengetragen. Die Verarbeitung und Auswertung der Daten habe ich unter Anleitung von Frau Dr. Franziska Grundmann und Herrn Prof. Dr. Roman-Ulrich Müller allein durchgeführt und mit Frau Ingrid Becker vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Bioinformatik diskutiert.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 29.06.2022

Unterschrift:

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Frau Dr. Franziska Grundmann und Herrn Prof. Dr. Roman-Ulrich Müller für die Überlassung des Themas im Rahmen des AD(H)PKD-Registers und für die geduldige und unterstützende Betreuung über die gesamte Dauer des Projektes. Zusätzlich möchte ich meinen Dank an alle Patient:innen richten, die gewissenhaft die Urinsammlungen durchführten. Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Thomas Benzing für die Möglichkeit einer Dissertation an seiner Klinik bedanken, sowie bei Herrn Prof. Dr. Volker Burst für die Möglichkeit meiner Arbeit im Studienzentrum. Zusätzlich möchte ich mich bei Cornelia Böhme für die zuverlässige Unterstützung bei der Zuordnung der Proben und die tägliche hervorragende Zusammenarbeit und nicht zuletzt bei meiner Familie für die aufgebrachte Geduld im Laufe dieser Promotion bedanken.

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 ADPKD	10
2.1.1. Molekulare Grundlagen und Manifestationen der Erkrankung	10
2.1.2. Manifestationen der Erkrankung	11
2.1.3. Behandlung der ADPKD	11
2.1.4. Parameter zur Einschätzung der Krankheitsprogression	13
2.2 Fragestellungen und Ziele der Arbeit	15
3. MATERIAL UND METHODEN	17
3.1 AD(H)PKD-Register	17
3.2 Sammlung der Urinproben	17
3.2.1. Erhobene Parameter aus der Urinsammlung	20
3.2.2. Berechnete Parameter	22
3.2.2.1. Berechnung der eGFR	22
3.2.2.2. Berechnung der Kochsalzausscheidung (Kochsalzaufnahme) und der Osmolytausscheidung (Osmolytaufnahme)	22
3.2.2.3. Berechnung der Nierenvolumina	23
3.3 Statistische Methoden	23
4. ERGEBNISSE	24
4.1 Beschreibung der Gesamtkohorte (n = 47) und der Subkohorte (n = 23)	25
4.2 Entwicklung der Urinausscheidung unter Tolvaptan	27
4.2.1. 24h-Urinvolumen unter Tolvaptan in der Gesamt- und Subkohorte	27
4.2.2. 24h-Urinvolumina unter Tolvaptan im Vergleich zwischen den Geschlechtern in der Gesamtkohorte	28
4.2.3. 24h-Urinvolumina unter Tolvaptan im Vergleich zwischen den Altersgruppen in der Gesamtkohorte	29
	5

4.2.4.	24h-Urinvolumina unter Tolvaptan in Abhängigkeit von der Nierenfunktion in der Gesamtkohorte	31
4.2.5.	24h-Urinvolumen unter Tolvaptan in Abhängigkeit der Mayo-Klassifikation in der Gesamtkohorte	33
4.3	Veränderung der Urinosmolalität unter Tolvaptan in der Subkohorte	34
4.3.1.	Veränderung im 24h-Sammelurin	35
4.3.2.	Veränderung der Urinosmolalität im Spontanurin unter Tolvaptan	36
4.4	Entwicklung der Osmolyt- und Kochsalzaufnahme unter Tolvaptan in der Subkohorte	38
4.5	Darstellung der für das 24h-Urinvolumen relevanten Einflussparameter	40
4.5.1.	Entwicklung des 24h-Urinvolumens in Abhängigkeit von nicht-modifizierbaren Parametern (eGFR und Alter) in der Gesamtkohorte	40
4.5.2.	Entwicklung des 24h-Urinvolumens in Abhängigkeit der modifizierbaren Parameter (Osmolyt- und Kochsalzaufnahme) in der Gesamtkohorte	42
4.5.3.	Entwicklung des 24h-Urinvolumens in Abhängigkeit der modifizierbaren Parameter (Osmolyt- und Kochsalzaufnahme) in der Subkohorte	43
5.	DISKUSSION	45
5.1	Welche Faktoren beeinflussen das 24h-Urinvolumen unter Tolvaptan?	46
5.2	Wie können aquaretische Nebenwirkungen reduziert werden?	47
5.3	Ist die Urinosmolalität geeignet, um die Therapie mit Tolvaptan zu steuern?	50
5.4	Limitationen	51
6.	LITERATURVERZEICHNIS	52
7.	ANHANG	57
7.1	Abbildungsverzeichnis	57
7.2	Tabellenverzeichnis	58
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	59

Abkürzungsverzeichnis

ADPKD	Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
AQP	Aquaporine
ARPKD	Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung
bzw.	beziehungsweise
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRISP	Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease
CTFR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
eGFR	errechnete glomeruläre Filtrationsrate
engl.	englisch
h	hours
htTKV	Height adjusted total kidney volume
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian target of rapamycin
PAC	primary apical cilium
PKA	Proteinkinase A
PKD	Polycystic Kidney Disease
PKD1	Polycystic Kidney Disease 1 (Gen)
PKD2	Polycystic Kidney Disease 2 (Gen)
PROPKD	Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease
STABW.	Standardabweichung
Std.	Stunden
TKV	Total kidney volume
TRP	<i>transient receptor potential</i>
V ₂ R	Vasopressin-2-Rezeptor
vs.	versus

1. Zusammenfassung

ADPKD ist die häufigste genetische Nierenerkrankung, die zur Dialysepflichtigkeit führt. Tolvaptan als ein V_2 -Rezeptor-Antagonist ist das erste Medikament mit krankheitsmodifizierender Wirkung und nachgewiesener Verzögerung des Nierenfunktionsverlustes. Da die Therapie möglichst lange bis zum Beginn der Dialysepflichtigkeit erfolgt, ist die Therapieadhärenz über Jahre essenziell. Ein relativ hoher Anteil der Patient:innen (10 %) bricht jedoch insbesondere wegen der aquaretischen Nebenwirkungen wie Polyurie und Nykturie ab. Ziel dieser Arbeit war es daher das Ausmaß der Polyurie im klinischen Alltag zu charakterisieren und mögliche modifizierbare und nicht-modifizierbare Faktoren zu identifizieren, die das gesteigerte Urinvolumen als Hauptnebenwirkung von Tolvaptan beeinflussen. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Urinvolumens direkt nach Beginn der Therapie mit Tolvaptan, wobei es bei weiterer Dosissteigerung zu keiner wesentlichen Zunahme des Urinvolumens kam. Jüngere Patient:innen und Patient:innen mit einer erhaltenen Nierenfunktion verzeichneten einen stärkeren Anstieg des Urinvolumens. Als modifizierbare Faktoren blieben die Kochsalz- und Osmolytaufnahme pro Tag nach Einleitung der Therapie konstant, zeigten jedoch eine klare Korrelation mit der Urinmenge. Hieraus ergab sich die Empfehlung, dass Patient:innen bei Auftreten von Tolvaptan-assoziierten Nebenwirkungen zunächst die Reduktion des Kochsalzkonsums zur Milderung der Beschwerden erwägen. Die Sorge vor einer weiteren massiven Steigerung des Urinvolumens als Folge der Dosissteigerung kann auf der Grundlage der Daten im Regelfall genommen werden. Zur Objektivierung der Nebenwirkungen und Verlaufskontrolle können in zukünftigen Studien Analysen zur Lebensqualität mittels standardisierter Fragebögen eingesetzt werden. In dieser Arbeit führte Tolvaptan effektiv zu einer Absenkung der Urinosmolalität, um jedoch den Abfall der Urinosmolalität im morgendlichen Spontanurin als Surrogatparameter des Therapieerfolges zu untersuchen, sollte dieser in Zukunft mit morgendlichem Spontanurin vor Therapiebeginn verglichen werden, und im Zusammenhang mit Biomarkern wie etwa Copeptin analysiert werden. Zusammenfassend gewährt diese Arbeit wichtige Hinweise auf mögliche Einflussmöglichkeiten zur Verbesserung der Therapieadhärenz von Tolvaptan bei ADPKD-Patient:innen.

2. Einleitung

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) wurde vor mehr als 300 Jahren erstmalig beschrieben.¹ Es ist die häufigste erbliche Nierenerkrankung und verursacht durch die Bildung von Zysten eine Organvergrößerung der Nieren, begleitet durch eine Abnahme der Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit.^{1,2} Zur Prävalenz der Erkrankung finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben und wird aktuell bei 1:1000 Geburten geschätzt.^{3,4} Das mittlere Alter bei Erreichen der Dialysepflichtigkeit liegt bei 58 Jahren.⁴ Dies verdeutlicht die immense Bedeutung der Erkrankung für die Gesellschaft und deren Auswirkung auf das Gesundheitssystem.

Ein Meilenstein in der Erforschung der Erkrankung war die Erkenntnis, dass das cyclische Adenosinmonophosphat (cAMP), sowie die damit verbundenen Signalwege eine bedeutende Rolle für das Zystenwachstum haben und hierdurch die Progression der Erkrankung entscheidend beeinflussen.^{5,6} Einer der maßgeblichen Signalwege, welche den cAMP-Spiegel der Zystenepithelzelle regulieren ist das Vasopressin-Signaling.⁵ Diese Erkenntnis war die Grundlage der weiteren Untersuchungen der Auswirkung der Antagonisierung der Wirkung von Vasopressin auf die Zystogenese und Proliferation.^{6,7}

Die Zulassung von Tolvaptan im Jahr 2015 als erster zielgerichteter Therapie der ADPKD war ein großer Fortschritt in der Behandlung der Erkrankung. Tolvaptan ist ein Vasopressinantagonist, welcher an den Vasopressin- 2- Rezeptoren (V_2R) in den Sammelrohren der Nephronen bindet, dem Hauptentstehungsort der Zysten.⁸ In tierexperimentellen Daten konnte die Wirkung von Tolvaptan an den V_2R nachgewiesen werden, was zur Durchführung von klinischen Studien führte.^{9,10} Durch die antagonistische Wirkung von Tolvaptan kommt es zu einem verringerten Einbau von Wasserkanälen (Aquaporine, AQP) aus dem Zellinneren in den Zellmembranen der Sammelrohren (AQP2), was zu einer verminderten Rückresorption und somit gesteigerter Exkretion vom elektrolyt-freien Wasser führt.^{11,12} Als Nebenwirkung tritt dann eine Steigerung des Urinvolumens auf, eine Situation analog zum renalen Diabetes insipidus.^{12,13} Die verursachte Poly- und Nykturie wird als häufiger Grund für den Abbruch der Therapie oder gegen eine vollständige Aufdosierung angegeben.⁹ Um die Therapie mit Tolvaptan und damit verbundenen Nebenwirkungen in einem „Real-Life-Setting“ untersuchen zu können, wurde im Jahr 2015 das AD(H)PKD-Register an der Universität zu Köln gegründet.

In einer publizierten Arbeit von Torres *et al.* wurde eine Assoziation zwischen der Urinosmolalität im 24h-Sammelurin und dem Krankheitsverlauf der ADPKD als Ausdruck des Vasopressin-Effekts auf die Nieren festgestellt.¹⁴ In Tierversuchen zur Erforschung von physiologischen Prozessen und in Studien bei ADPKD-Patient:innen konnte zudem gezeigt werden, dass Kochsalz die Vasopressinausschüttung als Folge der Veränderung der Plasmaosmolalität erhöht, welches wiederum das Zystenwachstum bei ADPKD fördert.^{15,16,5}

Die Kochsalzaufnahme kann als modifizierbarer Faktor die Progression der Erkrankung beeinflussen und durch das Verzehren von Osmolyt-arter Ernährung kann eine Reduktion der Vasopressin-Sekretion erreicht werden.^{17,18}

Die vorliegende Arbeit untersucht die Entwicklung der Urinvolumina und Urineigenschaften während der Aufdosierungsphase der Tolvaptantherapie von Patient:innen, die am AD(H)PKD-Register teilnehmen. Zusätzlich werden nicht-modifizierbare und modifizierbare Faktoren analysiert, welche die Höhe der Urinvolumina beeinflussen können.

2.1 ADPKD

2.1.1. Molekulare Grundlagen und Manifestationen der Erkrankung

Die polyzystische Nierenerkrankung (engl. *Polycystic kidney disease, PKD*) umfasst eine Gruppe von erblichen Erkrankungen, die durch Entwicklung von Zysten in den Nieren und weitere extrarenale Manifestationen gekennzeichnet sind.¹⁹ Die autosomal dominante PKD (ADPKD) und die autosomal rezessive PKD (ARPKD) sind häufige, einfache Formen der PKD.¹⁹ Die PKD gehört der Gruppe von Ziliopathien an.²⁰ Es handelt sich hierbei um monogenetische Erkrankungen, die alle gemeinsam eine Dysfunktion des Primärziliums aufweisen.^{20,21} Zusätzlich zur PKD zählen zu den Ziliopathien andere renale Erkrankungen wie die autosomal rezessive Nephronophthie, das Bardet-Biedl-Syndrom, das Joubert-Syndrom und das Meckel-Syndrom.²⁰ Das primäre apikale Zilium (engl. *primary apical cilium, PAC*) ist in fast allen kernhaltigen Zellen bei den Wirbeltieren vorhanden.²² Es stellt eine Ausstülpung der Zellmembran dar, und enthält ein Axonem (aus Mikrotubuli), welches im sogenannten Basalkörper verankert ist.^{22,23} Das Zilium hat eine wichtige Bedeutung für die Erhaltung der zellulären Polarität und Zelldifferenzierung.^{19,24}

Die ADPKD ist eine autosomal dominant vererbte, genetisch heterogene Erkrankung, für die am häufigsten zwei Gene verantwortlich sind: *PKD1* (Chromosom 16p 13.3) in ca. 72-75 % der Fälle und *PKD2* (Chromosom 4q21) in ca. 15-18 % der Fälle, wobei 7-10 % der Fälle unklar verbleiben.^{25,26} Im Jahr 2017 wurde ein dritter Genlocus identifiziert, *GANAB*, verantwortlich für ca. 0,3 % der Fälle, in einzelnen Familien wurden in den letzten Jahren Mutationen in zusätzlichen Genen wie *DNAJB11* mit ADPKD-Phänotyp nachgewiesen.^{26,27}

Durch Mutation in den *PKD1*- und *PKD2*- Genen kommt es zu Veränderungen der Polycystin-1 (durch *PKD1*-Gen) und Polycystin-2 (durch *PKD2*-Gen) Proteine.¹⁹ Polycystin-1 ist ein hochmolekulares Transmembranprotein, Polycystin-2 ist ein nichtselektiver Kationenkanal aus der Subfamilie der transienten Rezeptorpotential Kanäle (TRP Kanäle).¹⁹

Polycystin-1 und Polycystin-2 interagieren als Polycystin-Komplex, lokalisiert im primären Zilium und sind somit relevant für die Wahrnehmung von extrazellulären Reizen, interzellulären Kontakten, sowie für die Beibehaltung der Differenzierung des tubulären Epithels.^{5,28} Wenn

eines der Polycystine unter einer kritischen Grenze exprimiert wird, kommt es zur gestörten planaren Zellpolarität, erhöhter Proliferationsrate und Apoptose.¹⁹ Es wird angenommen, dass Polycystin-1 und Polycystin-2 wichtig für den intrazellulären Calcium-Anstieg als Antwort auf ziliäre Stimuli sind, da sie entweder selbst als Calcium-Kanäle fungieren oder mit zusätzlichen Calcium-Kanälen interagieren.²⁹ Wie genau die Calcium-Homöostase bei ADPKD verändert ist, bleibt weiterhin unklar, es wurde jedoch nachgewiesen, dass als Folge erniedrigter Calciumspiegel cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) in den betroffenen Zellen vermehrt gebildet wird. Weiterhin wird die Proteinkinase A (PKA) stimuliert, was zu einer CFTR-vermittelte Steigerung der chlorid-abhängige Sekretion führt.^{5,30,28} Hierdurch werden die Entstehung der Zysten und die Zellproliferation begünstigt. Die Nierenzysten bei ADPKD entstehen hauptsächlich im Sammelrohr des Nephrons, wo sich Vasopressin-2-Rezeptoren (V₂R) an den Zellmembranen der Sammelrohrzellen befinden, die Aktivierung der V₂R führt zu einer Steigerung von cAMP in den Zellen, welches wiederum zum Zystenwachstum führt.⁵

2.1.2. Manifestationen der Erkrankung

Die Manifestationen der ADPKD können sowohl renal als auch extrarenal auftreten. Durch die wachsenden Nierenzysten mit teilweise sehr ausgeprägter Nierenvergrößerung kann es zu akuten und/oder chronischen Flankenschmerzen (als häufigste renale Manifestation neben dem Nierenfunktionsverlust) kommen, verstärkt durch Einblutung und Zystenruptur.^{1,31} Zusätzlich können eine Makrohämaturie, Harnwegs- und Zysteninfektionen sowie eine Nephrolithiasis auftreten.¹ Ein Großteil der Patient:innen (50-70 %) entwickeln eine arterielle Hypertonie mit den entsprechenden Folgeschäden.¹ Zusätzlich können ADPKD-Patient:innen eine reduzierte Konzentrationsfähigkeit des Urins aufweisen (in bis zu 60 % bei Kindern).^{32,33} Trotz des Zystennierenwachstums kann die Nierenfunktion bis zum 4. bis 6. Lebensjahrzehnt erhalten bleiben, obwohl bereits eine massive zystische Umbildung der Nieren aufgetreten ist, wobei 50 % der Patient:innen die Dialysepflichtigkeit bis zum 58. Lebensjahr erreichen.^{1,34} Zu den wichtigsten extrarenalen Manifestationen zählen zudem Leberzysten (> 80 % der Patient:innen), bis zum Vollbild einer polyzystischen Lebererkrankung (PLD), Pankreaszysten, Darmdivertikel, Herzklappenvitien, intrakranielle Aneurysmata, thorakale und abdominale Aneurysmata, seltener Arachnoidalzysten, Pinealzysten und Samenblasenzysten.^{1,28,31}

2.1.3. Behandlung der ADPKD

Die Therapie der ADPKD war jahrzehntelang limitiert auf Dialyseverfahren und Nierentransplantation, sowie Behandlung der Symptome und Komplikationen und Optimierung der Risikofaktoren, um den Verlust der Nierenfunktion zu verlangsamen: Behandlung der arteriellen Hypertonie, Vermeiden von Übergewicht, antibiotische Behandlung der Harnwegs- und Zysteninfektionen, Salzrestriktion, ausreichende Trinkmenge.^{1,31} Besonders für die Lebensqualität der Patient:innen ist die ausreichende Schmerztherapie der

chronischen Flankenschmerzen wichtig, da die häufig bestehenden chronischen Schmerzen den Alltag der Patient:innen sehr beeinträchtigen können.³⁵

Als medikamentöse Therapien wurden in der Vergangenheit Somatostatin-Analoga und mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitoren in Tiermodellen und in klinischen Studien untersucht, ohne dass letztendlich im Menschen ein Vorteil für das Nierenzystenwachstum und Reduktion des Nierenfunktionsverlustes gezeigt werden konnte.^{36,37}

In weiteren Tiermodellen wurde gezeigt, dass eine Blockade der V₂R durch Tolvaptan das Zystenwachstum beeinflusst, was zur Durchführung der klinischen Studie TEMPO 3:4 führte.^{10,38} Es handelt sich hierbei um eine multizentrische, doppel-blinde, randomisierte Phase III Studie, welche die Wirksamkeit von Tolvaptan über 3 Jahre untersuchte.⁹ TEMPO 3:4 konnte eine Verlangsamung des Nierenvolumenwachstums definiert als total kidney volume (TKV) um 49 % und eine Verlangsamung des Nierenfunktionsverlustes definiert als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) um 26 % pro Jahr der Tolvaptangruppe im Vergleich zur Placebogruppe zeigen.⁹

Tolvaptan wird mit einer auf zwei tägliche Gaben aufgeteilte Dosierung von 45/15 mg, 60/30 mg und 90/30 mg eingenommen.³⁹ Ziel ist das Erreichen der höchsten in der Studie untersuchten Dosierung. In der Zulassungsstudie erfolgte die Aufdosierung wöchentlich, im klinischen Alltag erfolgt die Dosissteigerung monatlich.^{9,39} Tolvaptan führt durch die Bindung an die V₂-Rezeptoren in den Hauptzellen der Sammelrohren im Nephron zu einer Verlangsamung des Einbaus von Aquaporin-2-Kanälen in die Zellmembran und erzeugt somit den Zustand eines renalen Diabetes insipidus mit entsprechender Steigerung des Urinvolumens bei gleichzeitiger Abnahme der Urinosmolalität.^{28,11} Die zweimalige Einnahme täglich ist für das Erreichen einer Rezeptorblockade für 24 Stunden notwendig, welche sich in einer durchgehenden supprimierten Urinosmolalität zeigt.¹¹ Eine *post-hoc* Analyse von Patient:innen aus der TEMPO 3:4 Studie zeigte, dass Tolvaptan die Urinosmolalität über die Dauer der Behandlung von 36 Monate auf 200-300 mosmol/kg gemessen im morgendlichen Spontanurin absenkte, ohne einen weiteren positiven Nutzen der weiteren Absenkung < 250 mosmol/kg.⁴⁰

Erwartungsgemäß treten durch das gesteigerte Urinvolumen entsprechend Symptome wie Polyurie, Polydipsie, Nykturie (aquaretische Symptome) auf, welche in der TEMPO 3:4 Studie bei 8,3 % der Patient:innen der Tolvaptangruppe zum Abbruch der Studie führten.⁹

Im Rahmen von TEMPO 3:4 wurde eine dosisunabhängige Hepatotoxizität als relevante Nebenwirkung identifiziert. Diese tritt in ca. 5 % der Patient:innen auf und führt in 1,2 % der Fälle zum Abbruch der Therapie.⁹

In weiteren Studien (TEMPO 4:4), auch bei Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium der Nierenfunktionseinschränkung (REPRISE), konnten die Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil der Therapie mit Tolvaptan bestätigt werden.^{41,42}

2.1.4. Parameter zur Einschätzung der Krankheitsprogression

Trotz der genetischen Ursache der ADPKD, besteht eine deutliche Variabilität im Phänotyp der Erkrankung auch innerhalb einzelner Familien, insbesondere hinsichtlich des Alters bei Auftreten der Dialysepflichtigkeit.⁴³ Mutmaßlich tragen verschiedene Faktoren auf Gen- oder Allelniveau, sowie genmodifizierende Effekte, Umweltfaktoren, Ernährung, Medikation und Komorbiditäten dazu.^{28,44} Die Therapie mit Tolvaptan ist für Patient:innen > 18 Jahren mit Hinweisen auf eine rasche Progression zugelassen, passend zum in den Studien untersuchten Profil.³⁹ Auch das Nebenwirkungsprofil von Tolvaptan erfordert eine sorgfältige Selektion der Patient:innen, die von einer Therapie profitieren werden.

Verschiedene Faktoren können zur Einschätzung der Progressionsgeschwindigkeit dienen. Einerseits kann die Art der genetischen Variante Hinweise auf den Verlauf der Erkrankung zeigen: die *PKD-1* Mutation führt im Durchschnitt zur Dialysepflichtigkeit mit 58 Jahren, die *PKD-2* Mutation mit 79 Jahren, wobei trunkierende *PKD1*-Mutationen zu einer schnelleren Krankheitsprogression als non-trunkierende *PKD1*-Mutationen führen.^{28,45,46} Letztendlich können ein stattgehabter eGFR-Verlust (eGFR-Verlust von ≥ 3 ml/min/1,73 m² anhand mindestens 5 Messungen über einen Zeitraum von mindestens 4 Jahren) und eine starke Nierenvolumenzunahme (total kidney volume TKV) als Nachweis einer raschen Progression dienen.⁴⁴ Das Nierenvolumen wird am genauesten anhand einer Magnetresonanztomographie (MRT) erhoben. Daten aus der CRISP (Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease)-Kohorte, die Patient:innen zwischen 15-46 Jahren eingeschlossen hat, zeigten, dass größere Nierenvolumina (TKV) mit einem stärkeren Verlust der Nierenfunktion, gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate, verbunden sind.² Weitere Untersuchungen haben zu einer alters- und körpergrößenabhängigen Klassifizierung der Nierenvolumina geführt (Mayo-Klassifikation, basierend auf das körpergrößenadaptierte Nierenvolumen height adjusted total kidney volume oder htTKV in Milliliter/Meter), mithilfe derer die Krankheitsprogression eingeschätzt werden kann.⁴⁷ Die Patient:innen werden hierbei in 5 Klassen unterteilt (1A-1E), wobei die Patient:innen mit größeren Nierenvolumina (1C-1E) ein hohes Risiko für einen raschen Nierenfunktionsverlust, gemessen an der errechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) haben.^{47,48} Die Häufigkeit des Auftretens der Dialysepflichtigkeit nach 10 Jahren beträgt 2,4 % für Patient:innen mit 1A Nieren, während 66,9 % der Patient:innen mit 1E nach 10 Jahren die Dialysepflichtigkeit erreichen (siehe **Abbildung 1**).⁴⁷

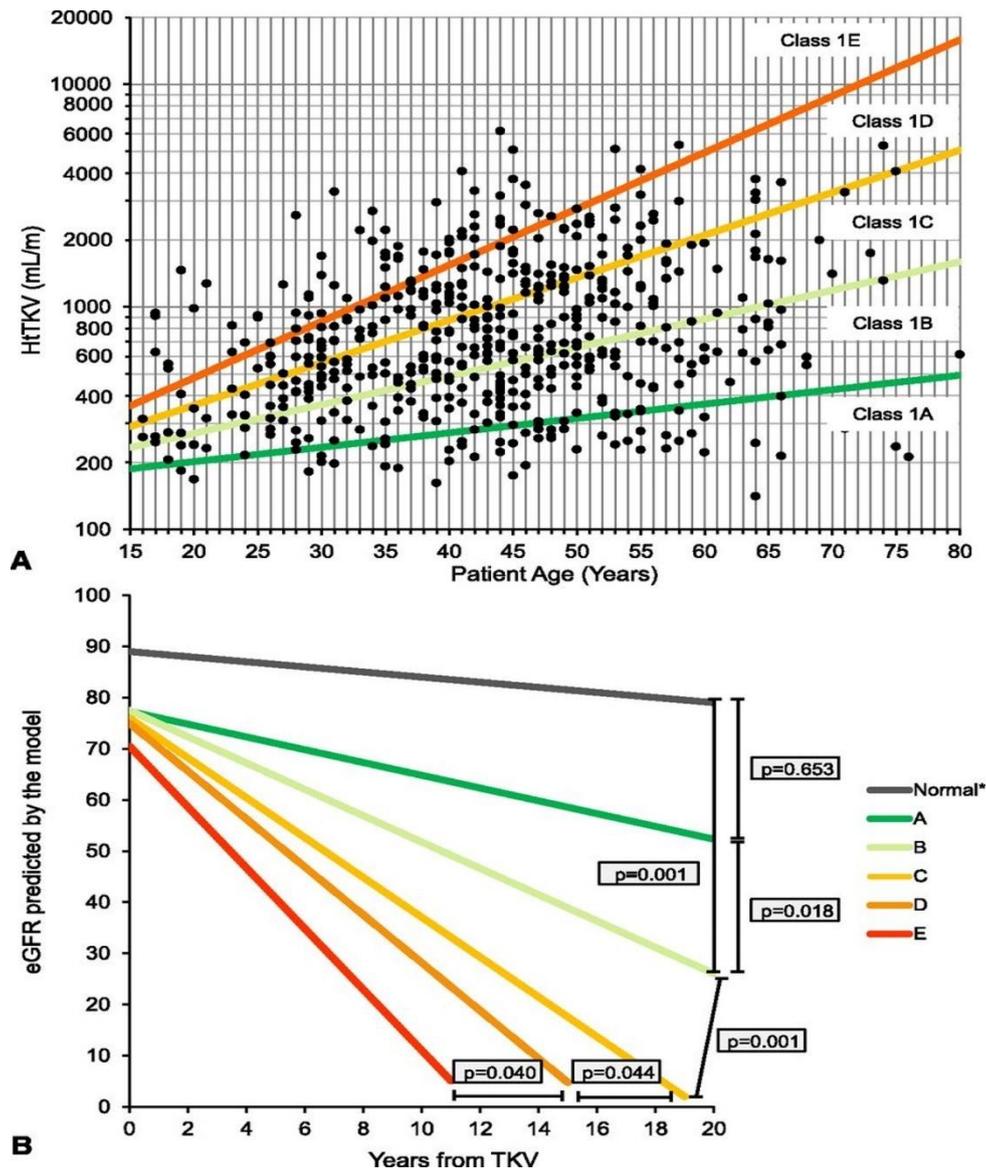


Abbildung 1 Die Klassifizierung nach HtTKV0 und Alter bei HtTKV0 sagt die Veränderung der eGFR im Laufe der Zeit bei Patient:innen der Klasse 1 voraus. (A) Subklassifikation von Patient:innen mit ADPKD der Klasse 1 bei Studienbeginn auf der Grundlage der HtTKV-Grenzwerte für ihr Alter. Die Grenzwerte sind auf der Grundlage geschätzter Nierenwachstumsraten von 1,5 %, 3,0 %, 4,5 % und 6,0 % definiert. (B) Entwicklung der eGFR als Steigung (slope) für Männer, basierend auf dem dargestellten Modell. Als Referenz wurden für das Modell die durchschnittliche eGFR bei Studienbeginn (75 ml/min pro 1,73 m²) und das durchschnittliche Alter bei Studienbeginn (44 Jahre) für alle Patient:innen der Klasse 1 verwendet. Die geschätzten Steigungen (slopes) der eGFR (ml/min pro 1,73 m² pro Jahr) nach Unterklasse (A-E) betragen -0,23, -1,33, -2,63, -3,48 bzw. -4,78 für Männer und 0,03, -1,13, -2,43, -3,29 bzw. -4,58 für Frauen (nicht eingezeichnet). Die Werte für die normale Steigung der eGFR (*) wurden aus einer Population gesunder Nierenspende gewonnen. Die Abbildung wurde übernommen und der Text modifiziert aus Irazabal et al., Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Simple Model for Selecting Patients for Clinical Trials. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 160-72, mit freundlicher Genehmigung von American Society of Nephrology.⁴⁷

Zusätzliche Prädiktoren, die als Hinweise für einen schnellen Verlauf der Erkrankung dienen können, sind das Auftreten von arterieller Hypertonie oder urologische Komplikationen (Flankenschmerzen, Makrohämaturie, Zysteninfektionen) vor dem 35. Lebensjahr, männliches Geschlecht, sowie ergänzend die positive Familienanamnese mit einem frühzeitigen Auftreten von Dialysepflichtigkeit.^{49,50} Der PROPKD (Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease) Score, validiert anhand der französischen GENKYST Kohorte, fasst mehrere der aufgeführten Parameter zusammen und erlaubt so eine Einschätzung der Krankheitsprogression auch ohne das Vorliegen einer Bildgebung. Bei einem Wert > 6 Punkte im PROPKD Score besteht ein hohes Risiko für rasche Progression der Erkrankung (siehe **Tabelle 1**).⁵¹

Letztendlich sollten alle verfügbaren klinischen, bildmorphologischen und genetischen Informationen im Sinne eines holistischen Ansatzes für die Einschätzung der Progression der Erkrankung und damit auch für die Beratung des Patient:innen herangezogen werden.⁴⁴

Tabelle 1 PROPKD-Score zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Dialysepflichtigkeit: 0-3 Punkte niedriges Risiko, 4-6 Punkte intermediäres Risiko, 7-9 Punkte hohes Risiko für das Auftreten der Dialysepflichtigkeit vor dem 60. Lebensjahr, modifiziert nach ⁵¹.

Parameter	Punkte
männliches Geschlecht	1
arterielle Hypertonie < 35. Lebensjahr	2
urologische Komplikationen < 35. Lebensjahr	2
Mutation	
non-trunkierende <i>PKD1</i> Mutation	2
trunkierende <i>PKD1</i> Mutation	4
<i>PKD2</i> Mutation	0

2.2 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Die Therapie mit Tolvaptan ist die erste medikamentöse Therapie, die den Verlauf der Erkrankung gezielt modifizieren kann.⁵² Die durch den Wirkmechanismus von Tolvaptan hervorgerufenen aquaretischen Nebenwirkungen (Polyurie, Nykturie, Durst, Pollakisurie, Polydipsie) stellen einen häufigen Grund für den Therapieabbruch oder eine unvollständige Aufdosierung von Tolvaptan dar.^{53,54} In den Phase-2-Studien zur Untersuchung von der Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik von Tolvaptan wurde die Entwicklung von dem 24h-

Urinvolumen entweder nach einer einzelnen Dosis (Trial 248) oder während der Behandlung mit 15/15 mg, 30/15 mg, 30/30 mg und 30 mg einmalig kurzfristig untersucht (Trial 249).¹¹ In der TEMPO 3:4 Studie wurde kein 24h-Urinvolumen asserviert, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten.⁹ Das Ziel dieser Untersuchung war es daher, die Entwicklung der 24h-Urinvolumina während der Aufdosierung von Tolvaptan unter den Dosisstufen 45/15 mg, 60/30 mg und 90/30 mg zu untersuchen, und mit der Behandlung vor Tolvaptan zu vergleichen. Zusätzlich sollten Einflussfaktoren analysiert und identifiziert werden, die die Minderung der aquaretischen Nebenwirkungen erzielen können, um die Compliance und langfristige Therapieadhärenz der Patient:innen zu verbessern. Ebenso wurde der Anteil der Patient:innen untersucht, der eine adäquate Suppression der Urinosmolalität im Spontanurin und 4 Stunden nach Einnahme von Tolvaptan erreicht.

3. Material und Methoden

3.1 AD(H)PKD-Register

Das AD(H)PKD-Register (The German ADPKD Tolvaptan Treatment Registry) wurde im Jahr 2015 an der Universitätsklinik Köln, Abteilung Klinik II für Innere Medizin initiiert. Es handelt sich hierbei um eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie für Patient:innen mit ADPKD. Eingeschlossen werden alle Patient:innen, die sich zur Evaluation einer Therapie mit Tolvaptan am teilnehmenden Zentrum vorstellen, das bedeutet es werden sowohl Patient:innen erfasst, die eine Therapie mit Tolvaptan einnehmen, als auch die Patient:innen, die kein Tolvaptan einnehmen möchten bzw. denen aufgrund ihres individuellen Krankheitsverlaufs keine Therapie empfohlen wird.

Das AD(H)PKD-Register wurde mit dem Ethik-Votum vom 04.11.2015 der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln zustimmend bewertet (Ethik-Votum-Nummer 15-323).

Die wichtigsten Einschlusskriterien des Registers sind:

- Alter \geq 18 Jahre
- ADPKD als Diagnose (positive Familiengeschichte und Nachweis von Nierenzysten oder bereits diagnostizierte Erkrankung durch den behandelnden Arzt)
- Vorstellung an unserem Zentrum zur Evaluation einer Tolvaptan-Therapie oder mit bereits gestarteter Tolvaptan-Therapie.

Die Ausschlusskriterien sind wie folgt:

- Patient:innen, die nicht einwilligungsfähig sind
- Terminale Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erfordert
- Patient:innen, welche Tolvaptan als „off-label-use“ einnehmen.

3.2 Sammlung der Urinproben

Bei Rezeptierung von Tolvaptan wurden Patient:innen aus dem AD(H)PKD Register gebeten, mehrfach Urinproben während der Aufdosierungsphase zu asservieren. Hierfür erfolgte die Bereitstellung von entsprechenden Sammelbehältern sowie der Urinprobenröhrchen inklusive einer Anleitung zur Durchführung der Sammlung.

Die Patient:innen wurden angehalten die Sammlungen jeweils ungefähr zwei Wochen nach Erreichen der jeweiligen Dosisstufe durchzuführen, was den meisten Patient:innen gut gelang. Eine Patientin hat erst einige Monate nach der erfolgten Aufdosierung Sammelurin unter der letzten Dosisstufe abgegeben. Die asservierten Proben wurden postalisch bei Raumtemperatur an das Zentrum versandt.

Es wurden folgende Proben jeweils gesammelt (siehe **Abbildung 2**):

- 24-Stunden-Urinsammlung
- Spontanurin morgens nach dem Aufstehen (im Folgenden Spontanurin genannt)
- Spontanurin 4 Stunden nach Einnahme von Tolvaptan (im Folgenden Spontanurin 4 h genannt)

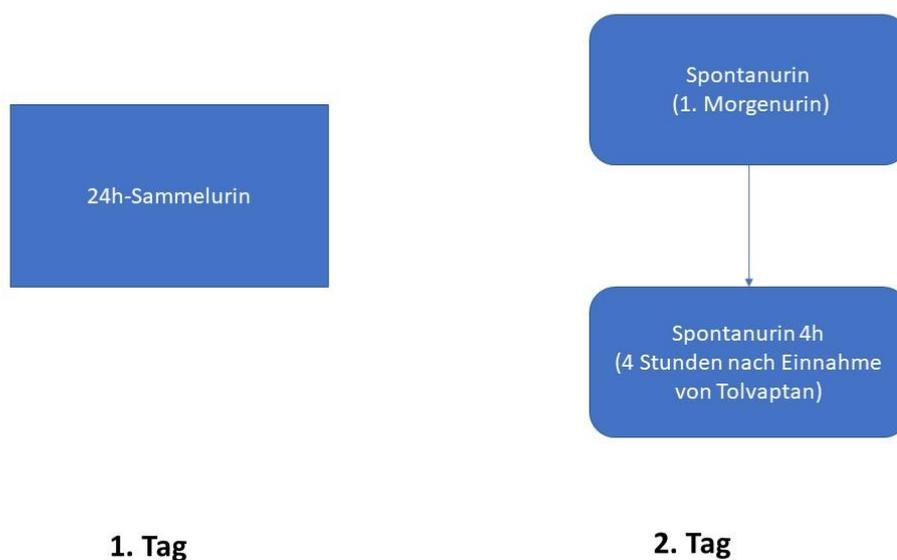


Abbildung 2 Urinprobensammlung am Tag 1 und am Tag 2

Am Tag 1 wurde die gesamte Urinmenge des ersten Toilettengangs am Morgen in einen Behälter (brauner Sammelbehälter, siehe **Abbildung 3**) gesammelt und daraus eine Probe für den Spontanurin abgezogen (Probenröhrchen #1). Der verbleibende Rest wurde verworfen. Mit dem nächsten Toilettengang wurde die 24-Stunden-Urinsammlung begonnen und die gesammelte Urinmenge wurde inklusive des Morgenurins des Folgetages nach jedem Toilettengang von dem braunen Sammelbehälter in einen größeren Sammelbehälter (weißer Kanister, siehe **Abbildung 3**) umgefüllt. Die Patient:innen wurden angehalten, den befüllten weißen Kanister zu wiegen. Hiernach wurde der Inhalt des weißen Kanisters durch dreimaliges Kippen gemischt. Um die Probenentnahme aus dem großen weißen Kanister zu erleichtern,

erfolgte die Umfüllung des Urins in den transparenten Behälter (siehe **Abbildung 3**), um die Probe aus der 24-Stunden-Urinsammlung zu asservieren (Probenröhrchen #2).

Zusätzlich wurde nach Beendigung der 24-Stunden-Urinsammlung 4 Stunden nach Einnahme von Tolvaptan eine weitere Spontanurinprobe in den transparenten Behälter asserviert und in Probenröhrchen #3 überführt (Spontanurin 4h). Alle Probenröhrchen wurden durch das Zentrum entsprechend voretikettiert (Probe #1 Spontanurin, Probe #2 24-Stunden-Urinsammlung, Probe #3 Spontanurin 4h) und von den Patient:innen mittels vorfrankierter und voradressierter Versandtaschen gemeinsam mit einem Formular zur Dokumentation des Datums der Sammlung, der Dosisstufe und das Gewicht des befüllten Kanisters an das Zentrum zurückgesandt.

Der initial genutzte Sammelkanister für die 24-Stunden-Urinsammlung hatte ein Fassungsvermögen von 15 Liter (siehe **Abbildung 3B**). Aufgrund der ungünstigen Handhabung des Ablaufhahns (die Patient:innen mussten den befüllten Kanister umdrehen, um eine Probe asservieren zu können) erfolgte im Verlauf die Umstellung auf ein anderes Modell mit 16 Liter Fassungsvermögen, an dem sich der Ablaufhahn am Boden des Kanisters befindet (weißer Kanister, siehe **Abbildung 3A**). Da sich das Leergewicht der beiden Kanister um 100 g unterschied (15-Liter-Kanister: 700 g, 16-Liter-Kanister: 600 g), wurde dies bei der entsprechenden Berechnung der Urinvolumina berücksichtigt.

Die zurückgesandten Proben wurden direkt nach Eingang ins Zentrallabor der Uniklinik Köln eingesendet. Das dokumentierte Gewicht (in g) des vollen Kanisters wurde 1:1 als Milliliter Urinvolumen eingegeben. Für die durchgeführten Berechnungen erfolgte der Abzug des entsprechenden Leergewichts, um dann das korrigierte 24h-Urinvolumen anzuwenden.

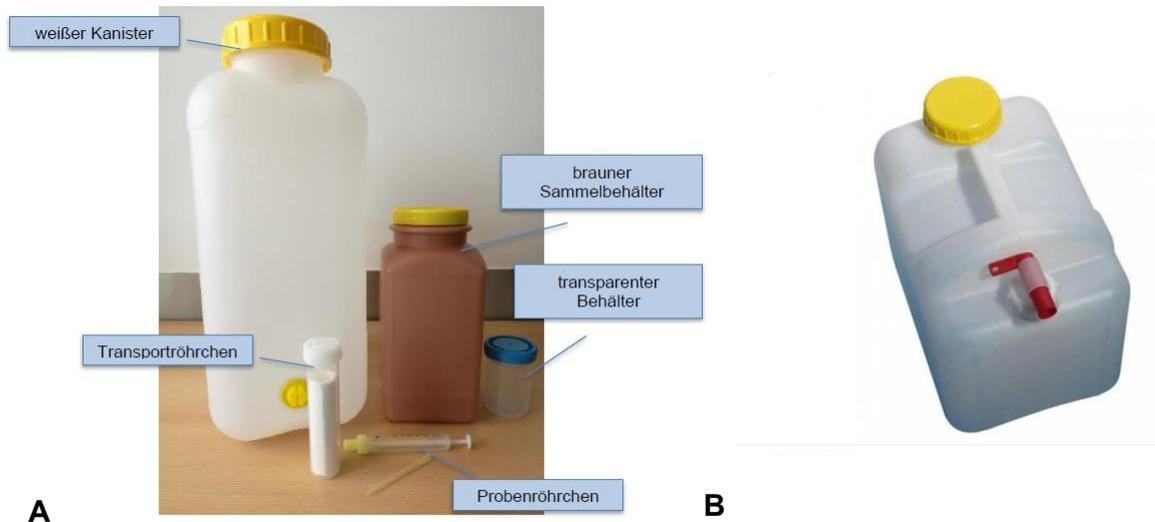


Abbildung 3 Sammelbehälter und Probenröhrchen für die Sammlung der Urinproben (mit 16-Liter weißer Kanister) (A) und 15-Liter-weißer-Kanister (B)

3.2.1. Erhobene Parameter aus der Urinsammlung

Folgende Parameter wurden erhoben:

a) 24-Stunden-Urinsammlung:

- Gewicht des befüllten Kanisters
- Osmolalität: mosmol/kg
- Urinchemie: Natrium mmol/l, Kalium mmol/l, Chlorid mmol/l, Calcium mmol/l, Calcium/Krea mmol/g Krea, Magnesium mmol/l, Phosphat mmol/l, Glukose mg/dl, Kreatinin mg/dl, Harnstoff mg/dl, Harnsäure mg/dl

b) Spontanurin und Spontanurin 4h

- Osmolalität: mosmol/kg
- Urinchemie: Natrium mmol/l, Kalium mmol/l, Chlorid mmol/l, Calcium mmol/l, Calcium/Krea mmol/g Krea, Magnesium mmol/l, Phosphat mmol/l, Glukose mg/dl, Kreatinin mg/dl, Harnstoff mg/dl, Harnsäure mg/dl

Folgende erhobenen Parameter wurden in die Auswertungen einbezogen: Osmolalität im Spontan- und im 24-Stunden-Sammelurin, Urinvolumen, Natrium im 24-Stunden-Sammelurin. Die Kreatininwerte (Heparin-Plasma) wurden aus der AD(H)PKD-Datenbank (Auszug vom 12.02.2019) erhoben.

Tabelle 2 Untersuchte Parameter mit Referenzbereiche und Stabilität Quelle: Leistungsverzeichnis der klinischen Chemie Uniklinik Köln, abgerufen am 27.08.2021

Parameter	Referenzbereich	Stabilität der Probe
Osmolalität im Urin	50-1200 mosmol/kg	+20C° 3 Stunden +4C° 7 Tage -20C° 3 Monate
Natrium im Urin	90-300 mmol/24 Std.	+20C° 45 Tage +4C° 45 Tage -20C° 1 Jahr
Kreatinin (Heparin-Plasma)	Frauen: 0,5 - 0,9 mg/dl Männer: 0,5 - 1,1 mg/dl	keine Angaben Verarbeitung am selben Tag

Die Messung der Elektrolyte im Urin erfolgte durch eine Ionen-selektive Methode, mittels des Cobas ISE (Roche Diagnostics) Assays. Zu Beginn der Sammlung der Werte lag die Nachweisgrenze von Natrium im Urin im Zentrallabor bei 20 mmol/l. Im Verlauf konnte die Nachweisgrenze auf 12 mmol/ gesenkt werden. Die Proben, bei denen das Natrium unter der Nachweisgrenze gemessen wurde, wurden in der Auswertung als fehlend eingetragen und es erfolgte in diesen Fällen keine Bestimmung der Kochsalzaufnahme. Die Messung des Kreatinins im Heparin-Plasma wurde durch den Creatinin Plus-Test Vers. 2 (Enzymatische Methode) der Fa. Roche Diagnostics durchgeführt. Die Urinosmolalität wurde mit dem Gerät Osmostation M-6060 TT Axon lab (Arkray) untersucht.

3.2.2. Berechnete Parameter

3.2.2.1. Berechnung der eGFR

Die eGFR wurde nach der CKD-EPI-Gleichung (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) in der SPSS-Datenbank berechnet. Die zugrunde liegende Formel ist wie folgt:⁵⁵

- bei weiblichem Geschlecht und Serumkreatinin $\leq 0,7$ mg/dl:

$$144 \times \left(\frac{\text{Kreatinin}}{0,7} \right)^{-0,329} \times 0,993^{\text{Alter}} \times (1,159 \text{ bei schwarzer Hautfarbe})$$

- bei weiblichem Geschlecht und Serumkreatinin $> 0,7$ mg/dl:

$$144 \times \left(\frac{\text{Kreatinin}}{0,7} \right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \times (1,159 \text{ bei schwarzer Hautfarbe})$$

- bei männlichem Geschlecht und Serumkreatinin $\leq 0,7$ mg/dl:

$$141 \times \left(\frac{\text{Kreatinin}}{0,7} \right)^{-0,411} \times 0,993^{\text{Alter}} \times (1,159 \text{ bei schwarzer Hautfarbe})$$

- bei männlichem Geschlecht und Serumkreatinin $> 0,7$ mg/dl:

$$141 \times \left(\frac{\text{Kreatinin}}{0,7} \right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \times (1,159 \text{ bei schwarzer Hautfarbe})$$

3.2.2.2. Berechnung der Kochsalzausscheidung (Kochsalzaufnahme) und der Osmolytausscheidung (Osmolytaufnahme)

Die Kochsalzausscheidung (entspricht der Kochsalzaufnahme) wurde nach der folgenden Formel berechnet, modifiziert nach:⁵⁵

$$\text{Na}^+ \left(\frac{\text{mmol}}{\text{l}} \right) \times \frac{\text{korrigiertes 24h - Sammelurinvolumen (ml)}}{17000} = \text{Kochsalz} \left(\frac{\text{g}}{\text{Tag}} \right)$$

Die Osmolytausscheidung (entspricht der Osmolytaufnahme) wurde wie folgt berechnet, modifiziert nach:¹⁸

$$\begin{aligned} \text{Osmolalität im 24h - Sammelurin} \left(\frac{\text{mosmol}}{\text{kg}} \right) \times \frac{\text{korrigiertes 24h - Sammelurinvolumen (g)}}{1000} \\ = \text{Osmolytaufnahme} \left(\frac{\text{mosmol}}{\text{Tag}} \right) \end{aligned}$$

3.2.2.3. Berechnung der Nierenvolumina

Das Gesamtvolumen der Niere wurde anhand von T2-gewichteten Bildern wie zuvor beschrieben (siehe Chapman CJASN, 2012) in der kommerziell erhältlichen Intellispace-Plattform bestimmt (ISP 9.0; Philips Healthcare, Best, Niederlande).

Das htTKV wurde entsprechend folgender Formel berechnet:⁴⁷

$$\frac{TKV (ml)}{Körpergröße(m)} = htTKV \left(\frac{ml}{m}\right)$$

Die Mayo-Klassifikation wurde mithilfe des Kidney Volume Calculators der Mayo Klinik bestimmt.⁴⁸

Bei den Berechnungen wurde die Mayo-Klassifikation beim Einschluss in das Register verwendet.

3.3 Statistische Methoden

Die Daten in dieser Arbeit wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (STABW) für normale Verteilungen und als Median (Q1 und Q3 entsprechend 25 % bzw. 75 %) für nicht normal verteilte Daten angegeben. Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalität geprüft. Die p-Werte für statistische Unterschiede wurden mit dem gepaarten Student's t-Test für normal verteilte Daten und dem Friedman-, sowie Wilcoxon Signed-Rank-Test bei gepaarten Daten mit nicht-normaler Verteilung berechnet. Bei nicht gepaarten Daten mit schiefer Verteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. In der Gesamtkohorte erfolgte die Testung bei unterschiedlichen n- Zahlen für unverbundene Stichproben, in der Subkohorte kam ein Test für verbundene Stichproben zur Anwendung. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die p-Werte wurden bis zu der 3. Nachkommastelle angegeben und auf- oder abgerundet. Für die Darstellung der Box-Whisker-Plots erfolgte die Definition der Antennen der Boxen nach Tukey. Dabei werden die Längen der Antennen auf maximal das 1,5-Fache des Interquartilsabstands ($1,5 \times IQR$) beschränkt. Die Berechnung der Korrelationen wurde bei nicht normal verteilten Daten mit dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten durchgeführt (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, zweiseitige p-Werte). Zusätzlich wurde bei den Berechnungen der Korrelationen eine einfache lineare Regression durchgeführt und das 95 % Konfidenzintervall des Rangkorrelationskoeffizienten auf den Abbildungen dargestellt.

Alle Analysen wurden mit der Software SPSS® Statistics (IBM, Armonk, USA, Versionen 24.0.-28.0.) oder GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla California USA, Version 8.4.3. für Windows) durchgeführt.

4. Ergebnisse

Zur Erfassung des 24h-Urinvolumens wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Juli 2018 insgesamt an 60 Patient:innen Kanister versandt. Die Sammlungen erfolgten während der Aufdosierung mit Tolvaptan einmalig unter jeder Dosis. 47 Patient:innen führten mindestens einmalig eine 24h-Urinsammlung unter Tolvaptan durch (im Folgenden als Gesamtkohorte bezeichnet), bei 24 Patient:innen konnte vor Beginn der Therapie und unter allen drei Dosisstufen eine 24h-Urinsammlung asserviert werden. Bei einem dieser 24 Patient:innen fehlte die Volumenangabe der 24h-Urinsammlung, so dass 23 Patient:innen ausgewertet werden konnten (im Folgenden als Subkohorte bezeichnet). Subgruppenanalysen wurden ausschließlich in der Gesamtkohorte (n = 47) durchgeführt, um eine möglichst große Kohorte zu erfassen.

Eine der 47 Patient:innen der Gesamtkohorte nahm aufgrund der Wechselwirkungen mit der begleitenden Medikation eine reduzierte Dosis von 15/15 mg ein und führte daher nur einmalig eine 24h-Urinsammlung unter dieser Dosis durch. Das größenadaptierte Nierenvolumen (htTKV) lag bei 46 der 47 Patient:innen vor.

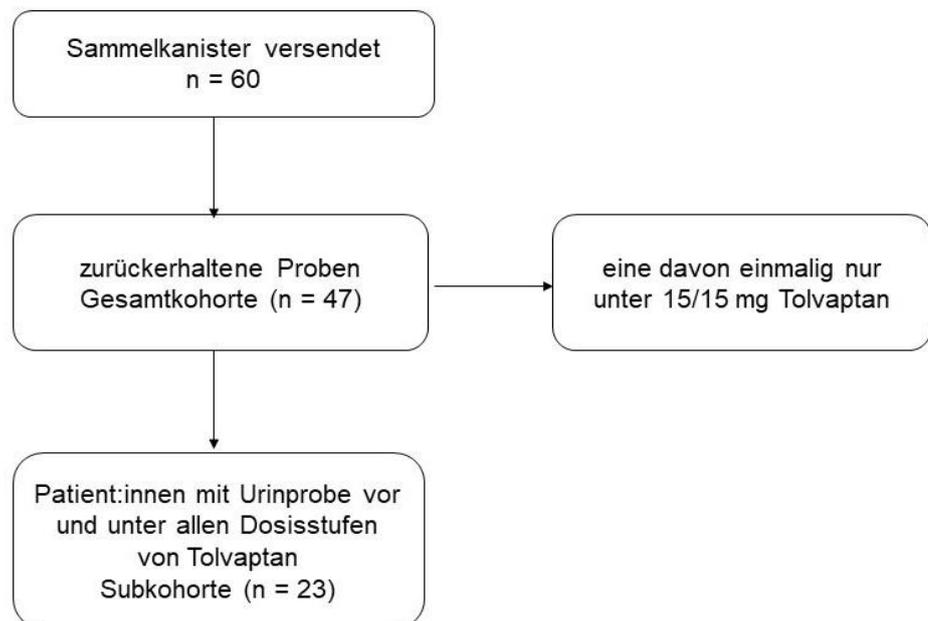


Abbildung 4 Studienablaufplan (Studienzeitraum: Januar 2016 bis Juli 2018)

4.1 Beschreibung der Gesamtkohorte (n = 47) und der Subkohorte (n = 23)

Wie oben bereits beschrieben stand von 47 Patient:innen mindestens eine 24h-Sammelurinprobe während der Aufdosierung mit Tolvaptan zur Verfügung. Die Charakteristika der Patient:innen der Gesamtkohorte und der Subkohorte vor Beginn der Therapie mit Tolvaptan sind in **Tabelle 3** zusammengefasst. Das durchschnittliche Alter der Gesamtkohorte von 47 Patient:innen betrug im Mittel 42,7 (STABW \pm 10,5) Jahre, mit einem Anteil an Frauen von 53,2 %. Die Kohorte wies ein Kreatinin im Mittel bei 1,28 (STABW \pm 0,36) mg/dl vor, mit einer errechneten GFR (CKD-EPI) im Median von 57,1 [45,2-86,9] ml/min/1,73 m². Zudem hatte die Kohorte im Median ein htTKV von 1132 [732-1503] ml/m.

Im Mittel betrug der systolische Blutdruck 139 (STABW \pm 15) mmHg und der diastolische Blutdruck 83 (STABW \pm 11) mmHg.

In der Subkohorte war das durchschnittliche Alter, ähnlich wie bei der Gesamtkohorte, im Mittel bei 41,4 (STABW \pm 10,1) Jahren, und 43,5 % der Patient:innen waren weiblich. Das mittlere Kreatinin betrug 1,26 (STABW \pm 0,39) mg/dl, mit einer errechneten GFR (CKD-EPI) von 69,8 (STABW \pm 26,2) ml/min/1,73 m². Das htTKV in der Subkohorte wurde im Median mit 1117 [740-1634] ml/m gemessen und der systolische Blutdruck unterschied sich nicht von der Subkohorte mit 139 (STABW \pm 11) mmHg und 83 (STABW \pm 10) mmHg für den diastolischen Blutdruck.

Tabelle 3 Charakteristika der Gesamtkohorte (n = 47) und der Subkohorte (n = 23) vor Beginn der Therapie. Variablen mit normaler Verteilung wurden als Mittelwert \pm STABW dargestellt, Variablen mit schiefer Verteilung als Median (Q1-Q3).

Merkmale	Gesamtkohorte (n = 47)	Subkohorte (n = 23)
Alter [Jahre], Mittelwert \pm STABW	42,7 \pm 10,5	41,4 \pm 10,1
weiblich [n], %	25 (53,2 %)	10 (43,5 %)
Größe [cm], Mittelwert \pm STABW	178 \pm 10,1	179,1 \pm 10,3
Gewicht [kg], Mittelwert \pm STABW	81,6 \pm 16,6	83,7 \pm 15,7
Kreatinin [mg/dl], Mittelwert \pm STABW	1,28 \pm 0,36	1,26 \pm 0,39
eGFR (CKD-EPI) [ml/min/1.73m²] Median (Q1-Q3) oder Mittelwert \pm STABW	57,1 (45,2-86,9)	69,8 \pm 26,2
TKV [ml], Median (Q1-Q3)	2081 (1321-2741)	2065 (1330-2938)
ht TKV [ml/m], Median (Q1-Q3)	1132 (732-1503)	1118 (741-1635)
RR syst. [mmHg]	139 \pm 15	139 \pm 11
RR diast. [mmHg]	83 \pm 11	83 \pm 10
Serumnatrium [mmol/l], Median (Q1-Q3)	140 (139-142)	139 (139-141)
Serumharnstoff [mg/dl], Mittelwert \pm STABW	42,8 \pm 12,8	41,1 \pm 9,8
Serumosmolalität [mosmol/kg] Median (Q1-Q3)	295 (292-300)	295(290-297)

4.2 Entwicklung der Urinausscheidung unter Tolvaptan

4.2.1. 24h-Urinvolumen unter Tolvaptan in der Gesamt- und Subkohorte

Um den Einfluss der Tolvaptandosis auf die Urinausscheidung zu analysieren, wurde die Entwicklung der 24h-Urinvolumina vor und unter Einnahme von Tolvaptan in der Gesamt- und in der Subkohorte untersucht. In der Gesamtkohorte (siehe **Abbildung 5**) zeigte sich insbesondere nach Beginn der Einnahme von Tolvaptan ein hochsignifikanter Anstieg des 24h-Urinvolumens von 2845 [2400-3550] ml auf 6200 [5300-7400] ml unter 45/15 mg, $p < 0,0001$. Bei einer weiteren Dosissteigerung bestand zwischen den unterschiedlichen Dosisstufen kein weiterer signifikanter Unterschied. Die Dosissteigerung von 45/15 mg auf 60/30 mg führte zu einer nicht-signifikanten 24h-Urinvolumensteigerung von 6200 ml auf 6750 [5025-7975] ml unter 60/30 mg, $p = 0,684$. Die weitere Anhebung der Dosis auf 90/30 mg führte zur Steigerung des Urinvolumens auf 6850 [5950-8400] ml im Vergleich zu der Dosisstufe 60/30 mg, $p = 0,286$.

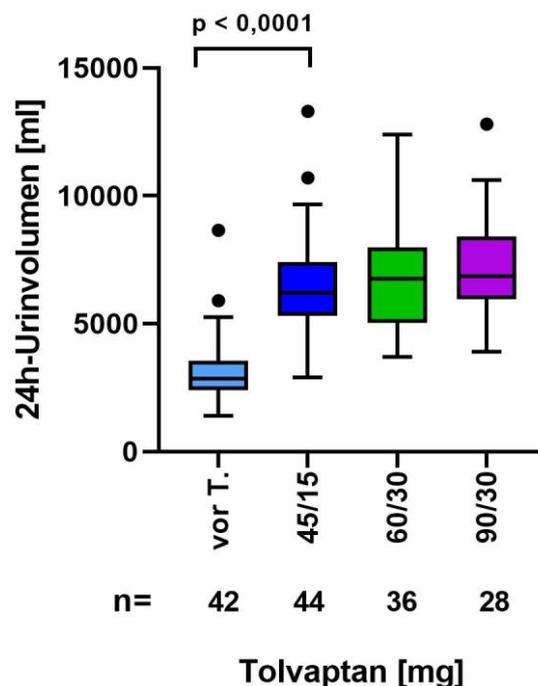


Abbildung 5 24h-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan verschiedener Dosisstufen in der Gesamtkohorte (n = 47). Die statistische Testung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben und die Darstellung als Box-Whisker-Plot (Tukey), T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, n = Anzahl der Patient:innen unter der jeweiligen Dosis.

Auch in der Subkohorte mit 23 Patient:innen (siehe **Abbildung 6**) zeigte sich der ausgeprägteste Anstieg des 24h-Urinvolumens nach Beginn der Tolvaptaneinnahme von 2750 [2400-3350] ml auf 5800 [5000-7400] ml unter 45/15 mg, $p < 0,0001$. In der Untersuchung dieser Subkohorte von 23 Patient:innen, die eine Urinsammlung unter allen Dosisstufen

durchgeführt hatte, zeigte sich jedoch bei Steigerung der Medikationseinnahme auf die maximale Dosis von 90/30 mg ein weiterer signifikanter Anstieg des Urinvolumens, wenngleich dieser sich deutlich milder zeigte als nach Initiierung der Therapie (45/15 mg vs. 90/30 mg: 5800 [5000-7400] ml vs. 6700 [5900-8400] ml, $p = 0,01$). Zwischen den Dosisstufen 45/15 mg und 60/30 mg ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,437$), wohingegen von 60/30 mg auf 90/30 mg das 24h-Urinvolumen von 6100 [4830-8000] ml signifikant auf 6700 [5900-8400] ml anstieg, $p = 0,032$.

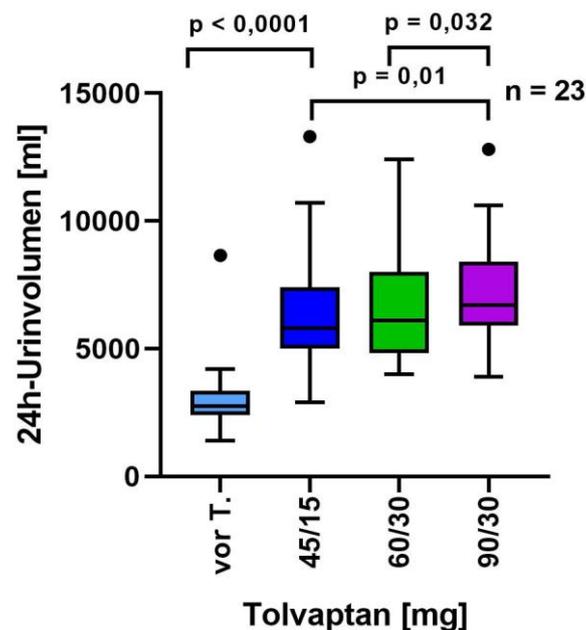


Abbildung 6 24h-Urinvolumen vor Therapieinitiierung und unter den verschiedenen Dosisstufen von Tolvaptan in der Subkohorte ($n = 23$). Die statistische Testung erfolgte mittels Friedman- und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben und die Darstellung als Box-Whisker-Plot (Tukey), T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, n = Anzahl der Patient:innen unter der jeweiligen Dosis.

4.2.2. 24h-Urinvolumina unter Tolvaptan im Vergleich zwischen den Geschlechtern in der Gesamtkohorte

Zwischen den 24h-Urinvolumina vor und unter allen Dosisstufen von Tolvaptan gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen (siehe **Abbildung 7**). Das 24h-Urinvolumen bei Frauen stieg von 2995 [2288-3925] ml vor Tolvaptan hochsignifikant ($p < 0,0001$) auf 7100 [5350-7750] ml unter 45/15 mg an. Nach Steigerung auf 60/30 mg blieb das 24h-Urinvolumen bei 6850 [5575-8100] ml. Ebenso gab es eine nicht-signifikante Steigerung der Urinvolumina bei einer Dosiserhöhung von 60/30 mg auf 90/30 mg (60/30 mg: 6850 [5575-8100] ml vs. 90/30 mg 8300 [5600-10600] ml, $p = 0,393$).

Bei Männern war nach Initiierung der Tolvaptantherapie der Anstieg von 2725 [2430-3363] ml (ohne Tolvaptan) auf 5850 [5300-6800] ml unter 45/15 mg ebenfalls hoch signifikant,

$p < 0,0001$. Unter der Dosisstufe 60/30 mg blieb das 24h-Urinvolumen nahezu unverändert bei 5900 [4750-8000] ml, $p = 0,834$, während bei der weiteren Steigerung der Dosis von 60/30 mg auf 90/30 mg das 24h-Urinvolumen nicht signifikant anstieg (60/30 mg vs. 90/30 mg: 5900 [4750-8000] ml vs. 6600 [6110-8100] ml, $p=0,339$). Bei einem Vergleich der Dosisstufen 45/15 mg und 90/30 mg zeigte sich eine signifikante Steigerung der Volumina, $p = 0,032$.

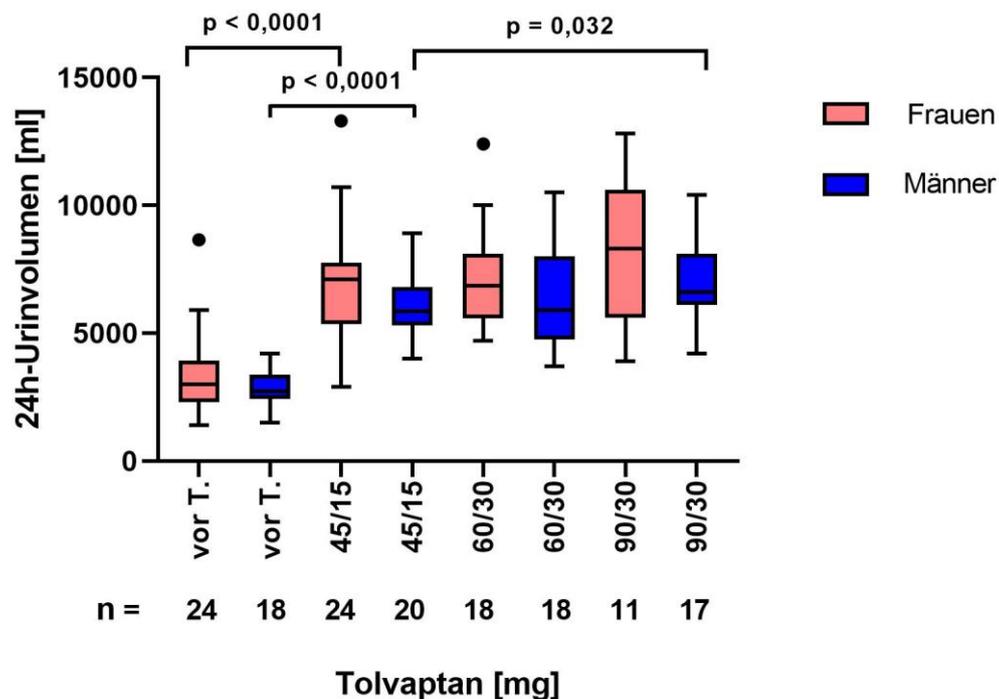


Abbildung 7 24h-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Gesamtkohorte (n = 47) dargestellt nach Geschlecht. Die statistische Testung sowohl zwischen den Geschlechtern, als auch innerhalb den Geschlechtergruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben und die Darstellung mittels Box-Whisker-Plot (Tukey), T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, n = Anzahl der Patient:innen unter der jeweiligen Dosis.

4.2.3. 24h-Urinvolumina unter Tolvaptan im Vergleich zwischen den Altersgruppen in der Gesamtkohorte

In Anlehnung an der Auswahl der Patient:innen in der CRISP-Kohorte, wurde die hier untersuchte Gesamtkohorte in eine Gruppe von Patient:innen < 45 Jahre und ≥ 45 Jahre eingeteilt.⁵⁶ Das Fortschreiten der ADPKD-Erkrankung und führend des Nierenfunktionsverlustes treten meist ab der 4. Lebensdekade auf, was die Begründung für diese Einteilung unterstützt.^{34,1}

In der Gruppe der Patient:innen < 45 Jahren stieg das 24h-Urinvolumen signifikant ($p < 0,0001$) von 2900 [2200-3775] ml auf 6900 [5600-8100] ml unter 45/15 mg an, während es keinen

signifikanten Unterschied zwischen den unterschiedlichen Dosisstufen gab: 45/15 mg vs. 60/30 mg (6900 [5600-8100] ml vs. 7600 [5700-9150] ml, $p = 0,480$) und 60/30 mg vs. 90/30 mg (6900 [5600-8100] ml vs. 7850 [6200-9575] ml, $p = 0,390$).

Bei den ≥ 45 -Jährigen änderte sich das 24h-Urinvolumen, wie in der Gruppe der Patient:innen <45 Jahren, signifikant ($p < 0,0001$) nur nach Beginn von Tolvaptan von 2845 [2475-3550] ml auf 5900 [4800-7200] ml. Zwischen den unterschiedlichen Dosisstufen gab es in der Gruppe der ≥ 45 -Jährigen ebenso keine signifikanten Unterschiede und das 24h-Urinvolumen lag nach Steigerung auf 60/30 mg bei 5800 [4830-7100] ml, $p = 0,911$ und nach Erreichen von 90/30 mg bei 6160 [4575-6975] ml, $p = 0,817$.

Im Vergleich zwischen den beiden Altersgruppen zeigte sich sowohl unter der Dosisstufe 60/30 mg als auch unter 90/30 mg ein signifikanter Unterschied (siehe **Abbildung 8**). Das 24h-Urinvolumen unter 60/30 mg war in der Gruppe der Patient:innen < 45 Jahren mit 7600 [5700-9150] ml vs. 5800 [4830-7100] ml bei den Älteren signifikant höher, $p = 0,021$, genauso unter der Dosisstufe 90/30 mg mit einem 24h-Urinvolumen bei den Jüngeren im Median bei 7850 [6200-9575] ml vs. 6160 [4575-6975] ml bei den Älteren, $p = 0,021$.

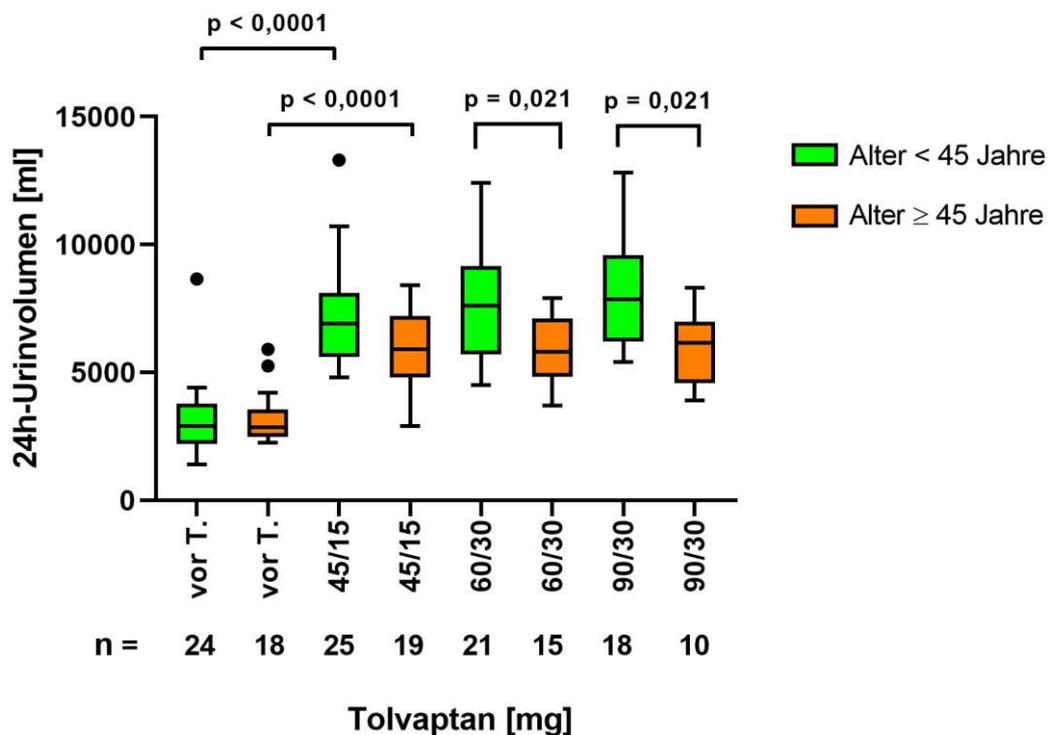


Abbildung 8 24-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Gesamtkohorte ($n = 47$) dargestellt nach Altersklassen. Die statistische Testung sowohl zwischen und innerhalb den Altersgruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben und die Darstellung mittels Box-Whisker-Plot (Tukey), T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, n = Anzahl der Patient:innen unter der jeweiligen Dosis.

Der gezeigte signifikante Anstieg nach Therapieinitiierung stellte in der Gruppe der Patient:innen < 45 Jahren eine Zunahme um 169,1 [74,34-244,3] % dar. In der Gruppe der Patient:innen ≥ 45 Jahren entsprach der Anstieg einer Steigerung um 94,59 [64,63-130,1] % (siehe **Abbildung 9**).

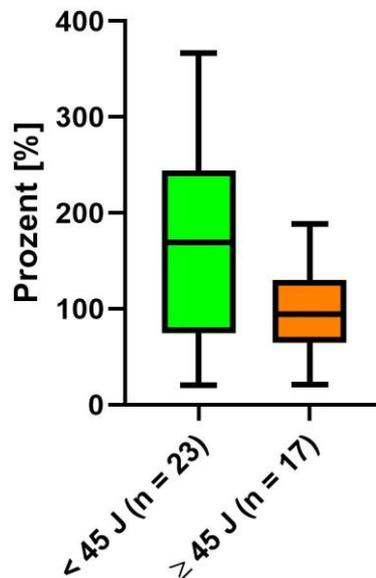


Abbildung 9 Prozentualer Anstieg des 24h-Urinvolumens unter Tolvaptan 45/15 mg in der Gesamtkohorte in der jeweiligen Altersklasse. Die statistische Testung zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben und die Darstellung als Box-Whisker-Plot (Tukey). Mittels der Mann-Whitney-Testung für unverbundenen Stichproben erreichte dieser Unterschied knapp nicht das definierte Signifikanzniveau, $p = 0,062$. n = Anzahl der Patient:innen, bei denen der Vergleich vor Beginn und unter 45/15 mg Tolvaptan durchgeführt wurde.

4.2.4. 24h-Urinvolumina unter Tolvaptan in Abhängigkeit von der Nierenfunktion in der Gesamtkohorte

Um die Entwicklung der 24h-Urinvolumina in den unterschiedlichen Gruppen abhängig von der Nierenfunktion untersuchen zu können, wurde gemäß KDIGO aufgeteilt in Patient:innen mit mild bzw relevant eingeschränkter Nierenfunktion:⁵⁷

- Gruppe 1: Patient:innen mit einer $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²
- Gruppe 2: Patient:innen mit einer reduzierten $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²

Die Entwicklung der 24h-Urinvolumina bei Patient:innen mit $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² zeigt ebenfalls den hochsignifikanten Anstieg nach Beginn der Therapie mit Tolvaptan von 2750 [2200-3400] ml auf 6750 [5500-7750] ml, $p < 0,0001$. Zwischen den unterschiedlichen Dosisstufen war kein signifikanter Unterschied mehr festzustellen. Unter 60/30 mg stieg das Urinvolumen auf 7400 [5525-9000] ml, $p = 0,598$ und unter 90/30 mg auf 8300 [6300-9300] ml, $p = 0,243$, an.

Bei Patient:innen mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² änderte sich auch das 24h-Urinvolumen hochsignifikant nach Beginn der Therapie von 3000 [2500-3700] ml auf 5950 [5225-7275] ml, p < 0,0001. Unter der Dosisstufe 60/30 mg stieg das 24h-Urinvolumen nicht signifikant auf 6050 [4900-7675] ml, p = 0,875 an. Nach Steigerung auf 90/30 mg änderte sich das 24h-Urinvolumen nicht signifikant auf 6200 [5050-7250] ml, p > 0,999.

Im direkten Vergleich zwischen den beiden Gruppen ließ sich nur unter der Dosisstufe 90/30 mg ein signifikanter Unterschied zeigen: die Patient:innen mit erhaltener Nierenfunktion hatten einen höheren 24h-Urinvolumen von 8300 [6300-9300] ml vs. 6200 [5050-7250] ml, p = 0,022 bei den Patient:innen mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

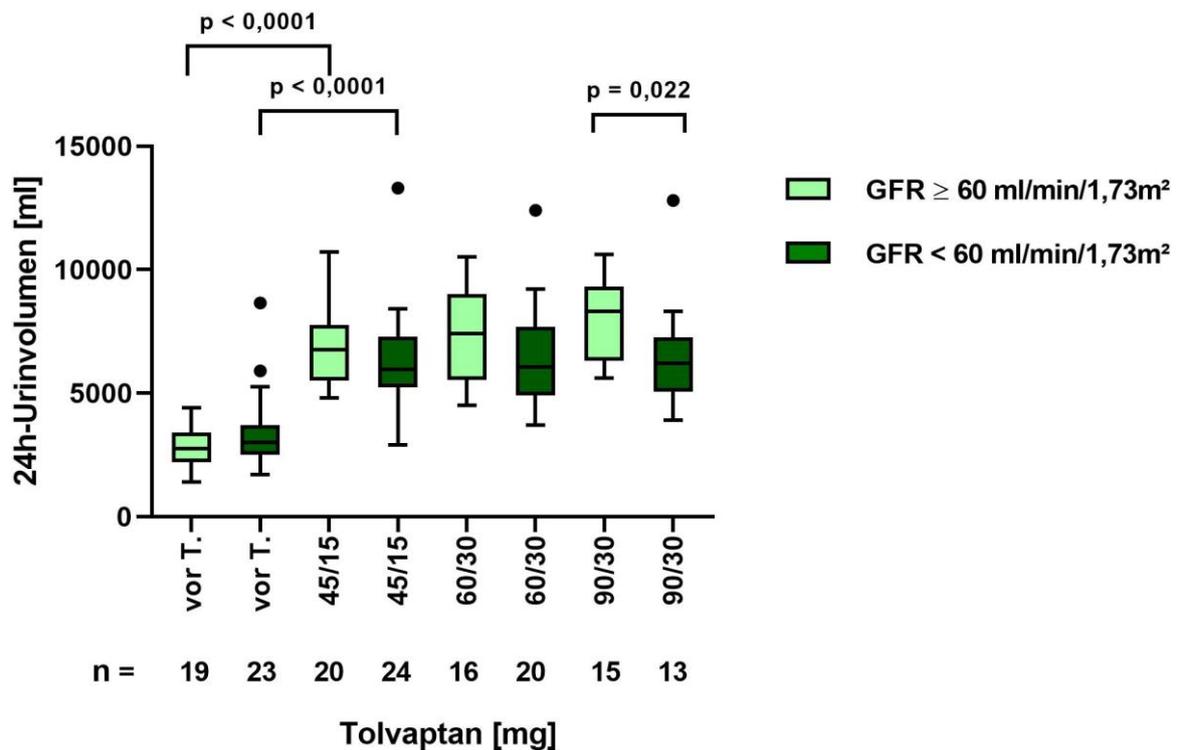


Abbildung 10 24-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Gesamtkohorte (n = 47) dargestellt nach dem Stadium der Nierenfunktion. Die statistische Testung sowohl zwischen den unterschiedlichen Gruppen, als auch innerhalb den Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben und die Darstellung mittels Box-Whisker-Plot (Tukey), T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, n = Anzahl der Patient:innen unter der jeweiligen Dosis.

Zudem wurde der prozentuale Anstieg des 24h-Urinvolumens nach Beginn der Therapie zwischen den beiden Gruppen untersucht. Bei den Patient:innen mit einer erhaltenen eGFR stieg das 24h-Urinvolumen nach Beginn der Therapie um 173,4 [80,89-247,5] % an, während bei den Patient:innen mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² das 24h-Urinvolumen nur um 92,15 [59,18-130,5] % anstieg (siehe **Abbildung 11**).

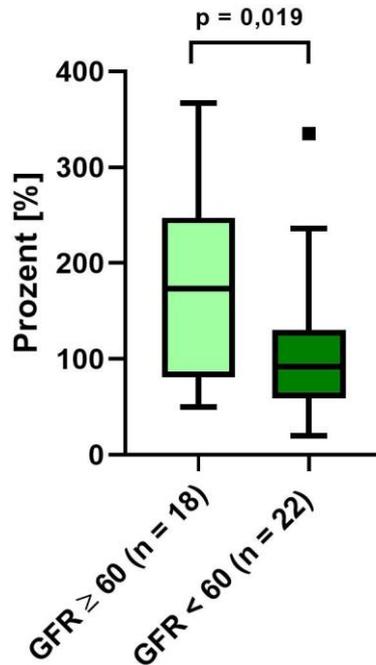


Abbildung 11 Prozentualer Anstieg des 24h-Urinvolumens unter Tolvaptan 45/15 mg in der Gesamtkohorte geteilt nach dem Stadium der Nierenfunktion. Die statistische Testung innerhalb und zwischen den unterschiedlichen CKD-Stadien erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben und die Darstellung als Box-Whisker-Plot (Tukey). Mittels der Mann-Whitney-Testung für unverbundenen Stichproben zeigte sich einen signifikanten Unterschied, $p = 0,019$. n = Anzahl der Patient:innen, bei denen der Vergleich vor Beginn und unter 45/15 mg Tolvaptan durchgeführt wurde.

4.2.5. 24h-Urinvolumen unter Tolvaptan in Abhängigkeit der Mayo-Klassifikation in der Gesamtkohorte

Die Mayo-Klassifikation spielt in der Vorhersage der Krankheitsprogression eine entscheidende Rolle.^{47,44} Um ihren Einfluss auf die Entwicklung des 24h-Urinvolumens zu untersuchen, wurde das 24h-Urinvolumen während der Aufdosierung bei den Patient:innen mit kleineren Nieren der Mayo-Klassifikation B und C vs. Patient:innen mit größeren Nieren der Mayo-Klassifikation D und E verglichen.

Das 24h-Urinvolumen bei Patient:innen mit Mayo-Klassen B/C war unter der Dosis 45/15 mg hochsignifikant steigend nach Beginn der Therapie von initial 2800 [2250-4000] ml auf 6000 [5150-7225] ml, $p < 0,0001$. Unter der Dosisstufe 60/30 mg stieg das 24h-Urinvolumen nicht weiter an und blieb bei 5800 [4900-6900] ml, $p = 0,701$. Bei weiterer Dosissteigerung auf 90/30 mg stieg das 24h-Urinvolumen zwar nochmals auf 6400 [5900-8325] ml an, dies erreichte jedoch keine Signifikanz, $p = 0,191$.

Bei den Patient:innen mit größeren Nierenvolumina der Mayo Klassen D/E zeigte sich ebenfalls ausschließlich ein signifikanter Unterschied der Urinvolumina zwischen dem Zeitpunkt vor Therapie und direkt nach Therapiebeginn unter der Dosisstufe 45/15 mg. Hier

stieg das 24h-Urinvolumen von 2945 [2430-3363] ml auf 6500 [5350-7950] ml, $p < 0,0001$ an. Bei einer weiteren Dosissteigerung wurde kein weiterer signifikanter Unterschied der Urinmenge beobachtet (45/15 mg vs. 60/30 mg: 6500 [5350-7950] ml vs. 7500 [5575-9175] ml, $p = 0,438$ beziehungsweise 60/30 mg vs. 90/30 mg 7500 [5575-9175] ml vs. 7050 [5990-9075] ml, $p = 0,823$).

Der Vergleich der beiden Gruppen (B/C vs. D/E) zeigte sowohl vor Beginn der Therapie als auch unter der Therapie unter allen Dosisstufen keinen signifikanten Unterschied (siehe **Abbildung 12**).

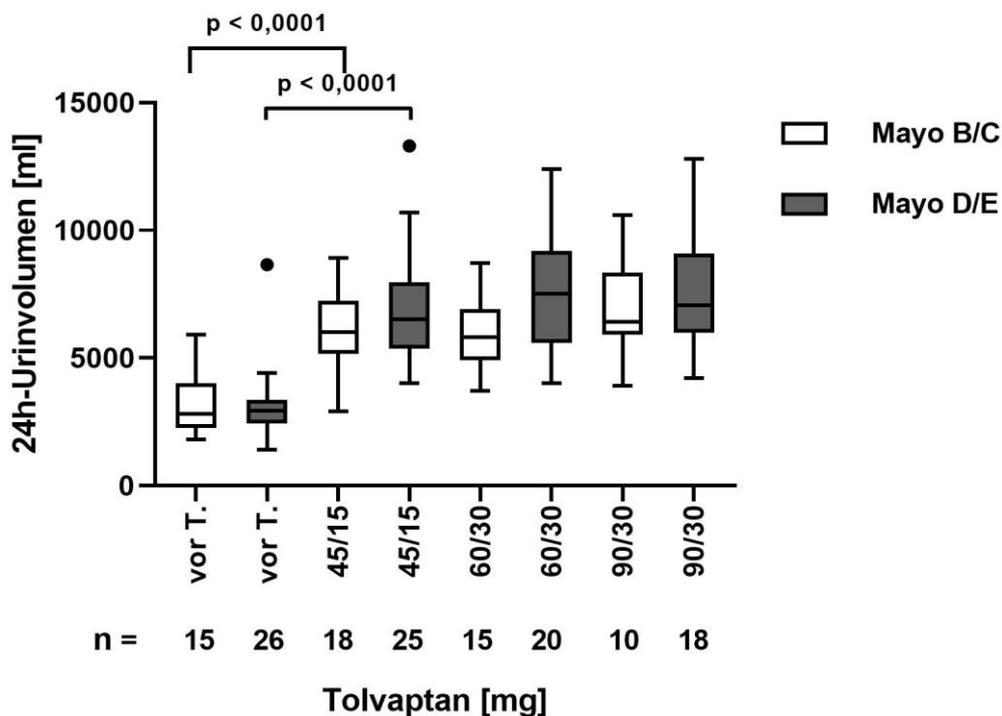


Abbildung 12 24-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Gesamtkohorte ($n = 47$) dargestellt nach der Mayo-Klassifikation. Die statistische Testung sowohl zwischen den unterschiedlichen Gruppen als auch innerhalb den Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben und die Darstellung mittels Box-Whisker-Plot (Tukey), T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, n = Anzahl der Patient:innen unter der jeweiligen Dosis.

4.3 Veränderung der Urinosmolalität unter Tolvaptan in der Subkohorte

Die Urinosmolalität unterliegt einer hohen inter- und intraindividuellen Variabilität.⁵⁸ Daher wurden folgende Untersuchungen bei der Subkohorte aus 23 Patient:innen durchgeführt, da hier bei verbundenen Stichproben von einer deutlich besseren Vergleichbarkeit der einzelnen Dosisstufen auszugehen ist.

Wir untersuchten den Anteil der Patient:innen, die die Absenkung der Urinosmolalität im 24h-Sammelurin < 250 mosmol/kg und im Spontanurin < 250 mosmol/kg und < 300 mosmol/kg während einer Therapie mit Tolvaptan erreichten. Zusätzlich wurde dargestellt, wie viele der

Patient:innen eine Urinosmolalität < 250 mosmol/kg 4 Stunden nach Einnahme von Tolvaptan erreichen.

4.3.1. Veränderung im 24h-Sammelurin

Die Osmolalität im 24h-Urinvolumen nahm unter Tolvaptan erwartungsgemäß von 313 [241-365] mosmol/kg vor Beginn der Therapie mit Tolvaptan auf 138 [116-180] mosmol/kg unter der Dosis 45 /15 mg hochsignifikant ab ($p < 0,0001$). Unter der Dosisstufe 60/30 mg betrug die Osmolalität 140 [121-171] mosmol/kg und änderte sich nicht signifikant zu der Dosis 45/15 mg, $p = 0,556$. Bei der weiteren Steigerung auf 90/30 mg blieb die Osmolalität mit 132 [118-165] mosmol/kg ähnlich hoch zu der Dosisstufe 60/30 mg, $p = 0,162$ (siehe **Abbildung 13**).

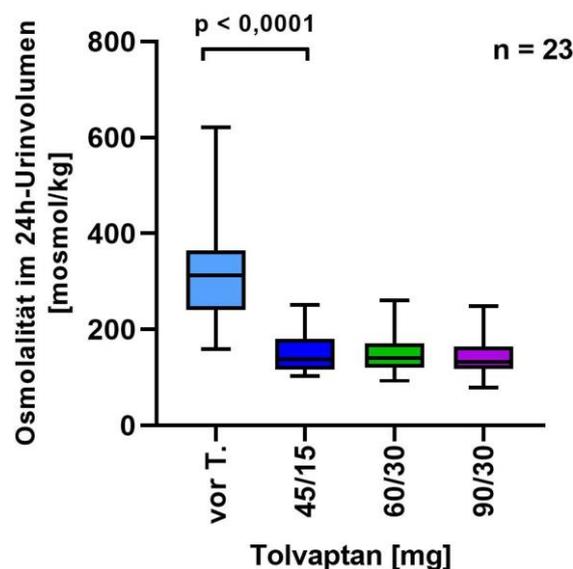


Abbildung 13 Osmolalität im 24h-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Subkohorte ($n = 23$) Die statistische Testung erfolgte mittels Friedman- und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bei verbundenen Stichproben, die Darstellung mittels Box-Whisker-Plot (Tukey). T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, $n =$ Anzahl der Patient:innen unter der jeweiligen Dosis.

In der *post-hoc* Analyse der TEMPO 3:4 Studie hatte sich kein weiterer Benefit bei Absenkung der Urinosmolalität unter 250 mosmol/l gezeigt.⁴⁰ Wichtig ist zu bemerken, dass dort morgendlicher Spontanurin untersucht wurde. Nachdem in diesem Bereich jedoch davon auszugehen ist, dass die Urinosmolalität sicher unter der Serumosmolalität liegt, untersuchten wir unsere Ergebnisse aus dem Sammelurin der longitudinalen Subkohorte ebenfalls in Bezug auf diesen Schwellenwert. Während vor Beginn der Behandlung mit Tolvaptan 26,1 % der Patient:innen eine Urinosmolalität ≤ 250 mosmol/kg im 24h-Urinvolumen erreichten, zeigte sich unter der Therapie mit Tolvaptan mit einer Dosierung von 45/15 mg und 60/30 mg bei 95,7 % der Patient:innen eine Urinosmolalität ≤ 250 mosmol/kg im 24h-Urinvolumen. Unter

der Dosis von 90/30 mg Tolvaptan erreichten alle Patient:innen eine Urinosmolalität ≤ 250 mosmol/kg (siehe **Abbildung 14**).

Die Patient:innen < 45 Jahren hatten eine leicht signifikant niedrigere 24h-Urinosmolalität unter 45/15 mg (122 [103,8-165] mosmol/kg vs. 167 [117-197] mosmol/kg, $p = 0,026$ bei den Älteren).

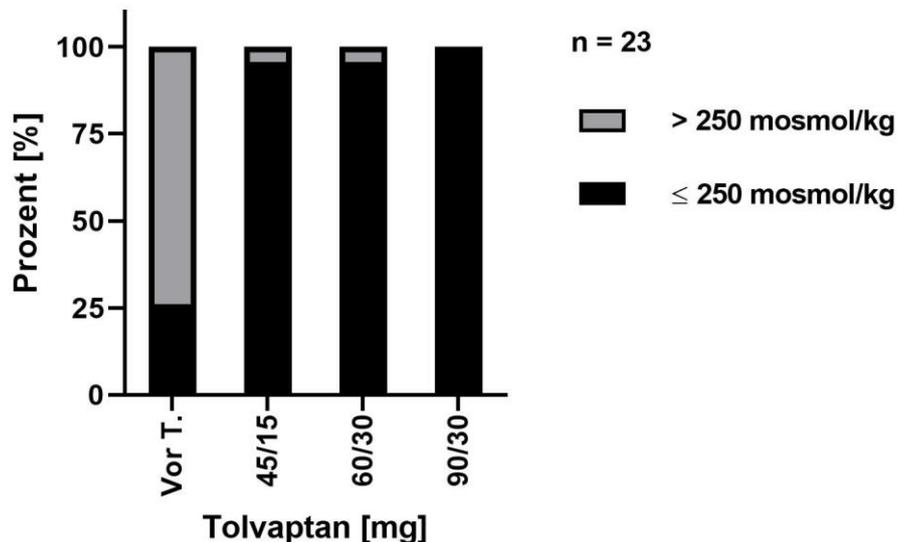


Abbildung 14 Prozentualer Anteil der Patient:innen, die eine Urinosmolalität ≤ 250 mosmol/kg im 24h-Sammelurin vor und unter Tolvaptan in der Subkohorte ($n = 23$) erreichen. $n =$ Anzahl der Patient:innen unter der jeweiligen Dosis.

4.3.2. Veränderung der Urinosmolalität im Spontanurin unter Tolvaptan

Um den Effekt von Tolvaptan im morgendlichen Spontanurin zu untersuchen und damit die ganztägige Rezeptorblockade zu überprüfen, analysierten wir den Anteil an Patient:innen, die eine Osmolalität im morgendlichen Spontanurin von unter der angenommenen Serumosmolalität (≤ 300 mosmol/kg) erreichten. Hier konnte bei 82,6 % der Patient:innen unter 45/15 mg, entsprechend 78,3 % unter 60/30 mg und 87 % unter 90/30 mg die Osmolalität im Spontanurin morgens unter ≤ 300 mosmol/kg gemessen werden.

Der Anteil der Patient:innen aus der Subkohorte, bei denen die Osmolalität ≤ 250 mosmol/kg im morgendlichen Spontanurin betrug, lag bei 52,2 % der Patient:innen unter 45/15 mg. Unter 60/30 mg und 90/30 mg steigerte sich dieser Anteil auf 60,9 %.

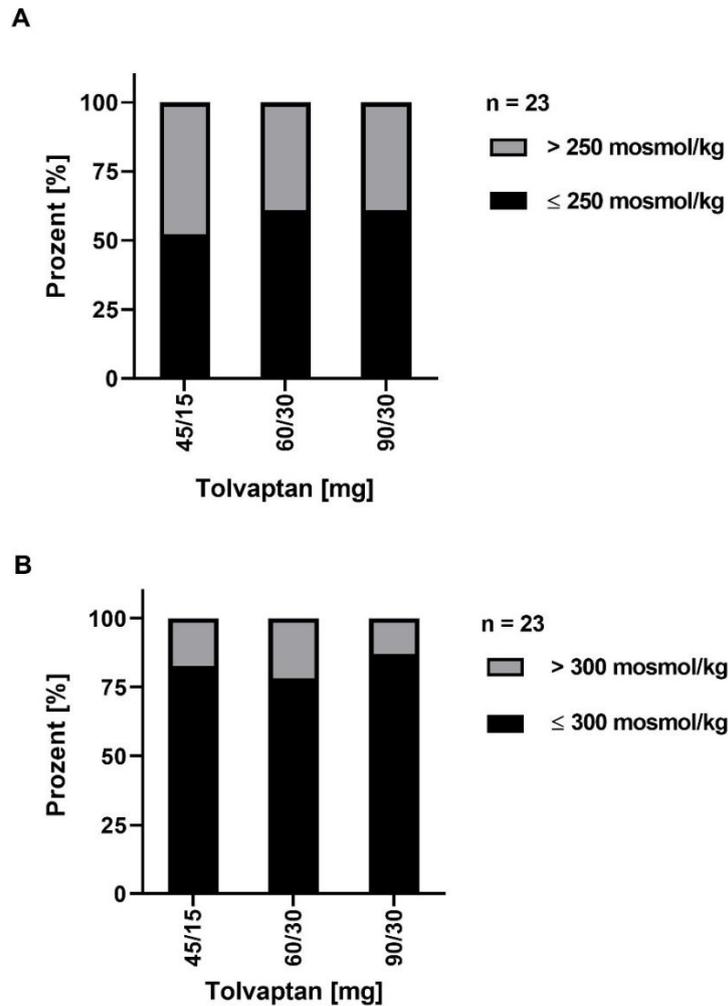


Abbildung 15 Prozentualer Anteil der Patient:innen, die eine Urinosmolalität ≤ 250 mosmol/kg (A) und ≤ 300 mosmol/kg (B) im Spontanurin unter Tolvaptan in der Subkohorte ($n = 23$) erreichen. Tolvaptandosis in mg, $n =$ Anzahl der Patient:innen unter der jeweiligen Dosis.

Vier Stunden nach Einnahme von Tolvaptan erreichten fast alle Patient:innen (100 % unter 45/15 mg , 85,7 % unter 60/30 mg und 95,5 % unter 90/30 mg) eine Urinosmolalität von ≤ 250 mosmol/kg im Spontanurin. Die Urinosmolalität unter 45/15 mg betrug 134 [117,5-159] mosmol/kg, unter 60/30 mg 143 [112-188,5] mosmol/kg und unter 90/30 mg 118 [97,5-174,8] mosmol/kg. Zu diesem Zeitpunkt lag jedoch nicht von allen Teilnehmer:innen der Subkohorte eine Urinprobe vor.

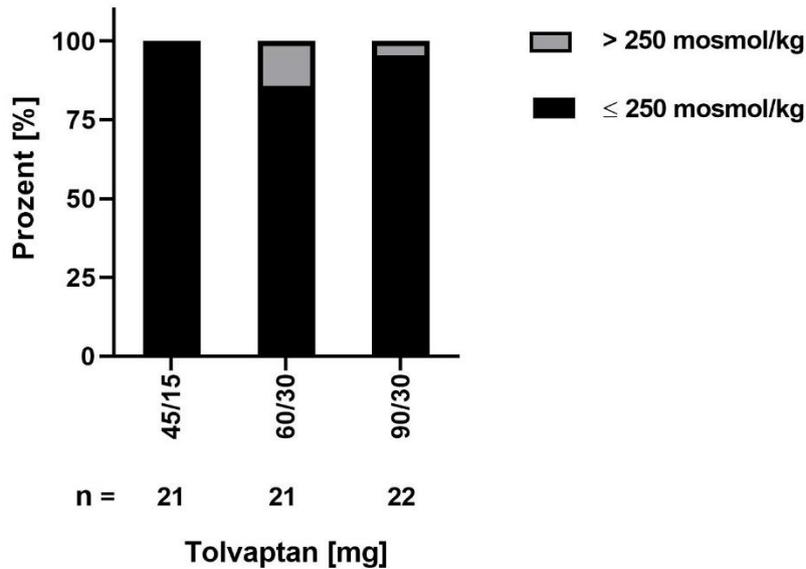


Abbildung 16 Prozentualer Anteil der Patient:innen, die eine Urinosmolalität ≤ 250 mosmol/kg im Spontanurin 4 Stunden nach Einnahme von Tolvaptan in der Subkohorte (n = 23) erreichen

4.4 Entwicklung der Osmolyt- und Kochsalzaufnahme unter Tolvaptan in der Subkohorte

Als modifizierbare Faktoren, die Einfluss auf den Krankheitsverlauf der ADPKD haben können, untersuchten wir in dieser Arbeit die Entwicklung der Osmolyt- und Kochsalzaufnahme, sowie deren Auswirkung auf das 24h-Urinvolumen während der Aufdosierungsphase von Tolvaptan.^{14,17,18} Wie in 4.3. bereits erwähnt, unterliegt die Urinosmolalität ebenfalls einer hohen Variabilität und in die Berechnung der Osmolytaufnahme wird die Urinosmolalität einbezogen (siehe 3.2.2.2).⁵⁸ Daher wurde die Osmolyt- und Kochsalzaufnahme/Tag in der Subkohorte analysiert, um Testungen zwischen verbundenen Stichproben zu ermöglichen.

In unserer Subkohorte stieg die Osmolytaufnahme/24h nach Beginn der Therapie mit Tolvaptan geringfügig und nicht signifikant ($p = 0,396$) von 893,3 (STABW $\pm 237,7$) mosmol auf 941,7 (STABW $\pm 238,7$) mosmol an. Die weitere Steigerung der Dosis von 45/15 mg auf 60/30 mg (941,7 $\pm 238,7$ mosmol vs. 958,8 $\pm 224,8$ mosmol, $p = 0,639$) und von 60/30 mg auf 90/30 mg (958,8 $\pm 224,8$ mosmol vs. 995,7 $\pm 268,5$ mosmol, $p = 0,289$) führte ebenfalls nicht zu einer signifikanten Steigerung der Osmolytaufnahme/24h (siehe **Abbildung 17**).

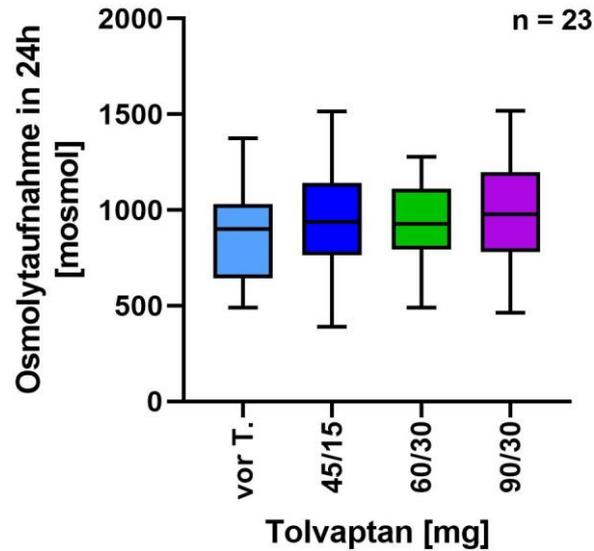


Abbildung 17 Osmolytaufnahme in 24h, gemessen an der Osmolytausscheidung in 24h-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Subkohorte (n = 23). Bei einer normalen Verteilung der Osmolytausscheidung in der Subkohorte erfolgte die statistische Auswertung mittels Student's t-Test. Die Darstellung erfolgt als Box-Whisker-Plot (Tukey). T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, n = Anzahl der Patient:innen unter der jeweiligen Dosis.

Die Kochsalzaufnahme/Tag unterschied sich nicht relevant vor und während der Behandlung mit Tolvaptan und stieg von 10,7 [8-11,6] g/24 h nur gering und nicht signifikant ($p = 0,246$) auf 11,8 [8,7-13,1] g/24 h unter 45/15 mg an. Bei weiterer Steigerung der Dosis auf 60/30 mg blieb die Kochsalzaufnahme bei 10,5 [8,4-14,2] g/24h, $p = 0,966$ und betrug unter 90/30 mg 10,3 [8,9-16,1] g/24h, $p = 0,451$ (siehe **Abbildung 18**).

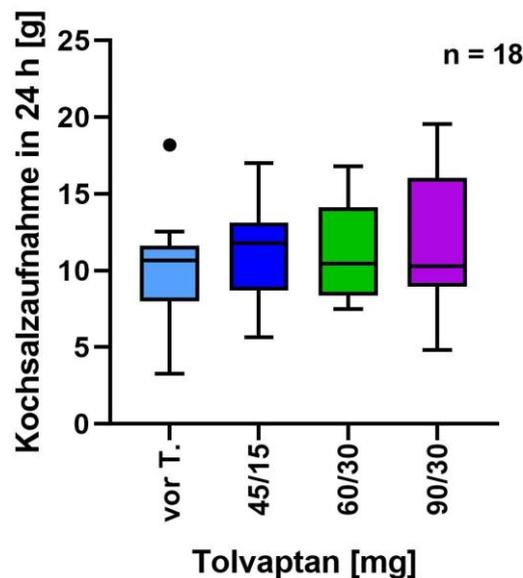


Abbildung 18 Kochsalzaufnahme in 24h, gemessen an der Kochsalzausscheidung in 24h-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Subkohorte (n = 23). Bei einer schiefen Verteilung der Kochsalzausscheidung in der Subkohorte erfolgte die statistische Testung mittels Friedman-und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben und die Darstellung als Box-Whisker-Plot (Tukey), T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, n = Anzahl der Patient:innen unter der jeweiligen Dosis.

4.5 Darstellung der für das 24h-Urinvolumen relevanten Einflussparameter

Im Folgenden wurden modifizierbare (Osmolyt- und Kochsalzaufnahme) und nicht-modifizierbare Parameter (eGFR und Alter) in ihrer Auswirkung auf das 24h-Sammelurin-Volumen untersucht.

4.5.1. Entwicklung des 24h-Urinvolumens in Abhängigkeit von nicht-modifizierbaren Parametern (eGFR und Alter) in der Gesamtkohorte

Es lässt sich in der Gesamtkohorte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und 24h-Urinvolumen vor Beginn einer Therapie mit Tolvaptan feststellen. Hingegen nimmt mit steigendem Alter das 24h-Urinvolumen unter einer Tolvaptantherapie (hier 45/15 mg) ab (siehe **Abbildung 19**).

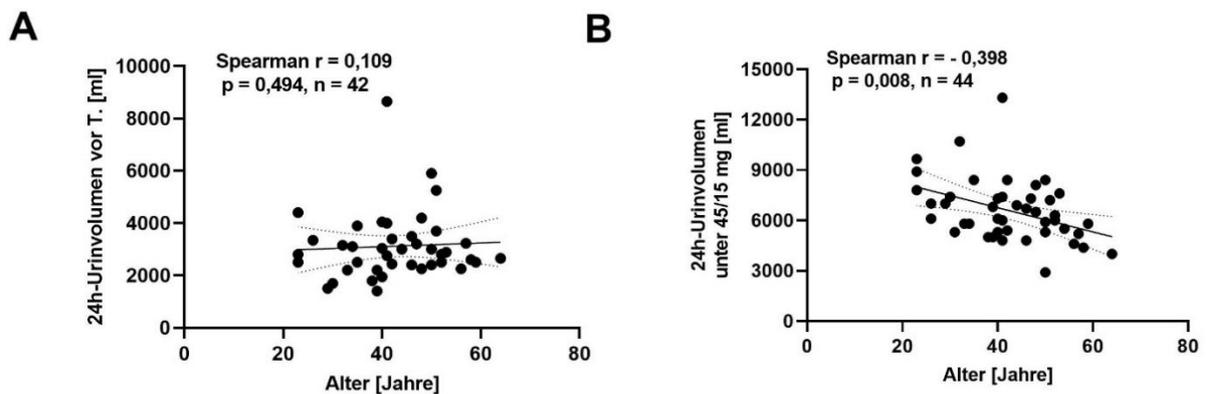


Abbildung 19 Korrelation zwischen 24h-Sammelurin vor Tolvaptan (A) und unter 45/15 mg Tolvaptan (B) und Alter in der Gesamtkohorte (n = 47). A: Korrelationskoeffizient von Spearman $r = 0,109$, Konfidenzintervall 95 % ($0,2109 - 0,4071$), $p = 0,494$. B: Der Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt $r = -0,398$, Konfidenzintervall 95 % ($-0,6269 - -0,1056$), $p = 0,008$. T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, n = Anzahl der Patient:innen.

Es wurde ebenso die Korrelation zwischen der eGFR und dem 24h-Urinvolumen vor und nach Therapie mit Tolvaptan (45/15 mg) in der Gesamtkohorte untersucht (siehe **Abbildung 20**). Vor Beginn der Therapie zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der eGFR und dem 24h-Urinvolumen. Bei höheren eGFR-Werten zeigte sich jedoch unter Therapie mit Tolvaptan (45/15 mg) auch ein größeres 24h-Urinvolumen entsprechend den Ergebnissen, dargestellt in 4.2.4., **Abbildung 10**).

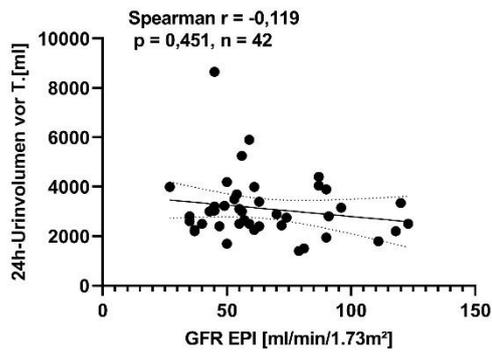
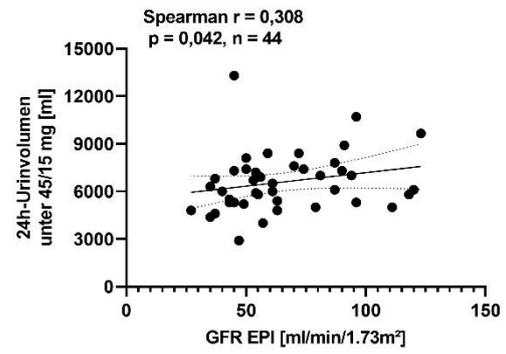
A**B**

Abbildung 20 Korrelation zwischen 24h-Sammelurin vor Tolvaptan (A) und unter 45/15 mg Tolvaptan (B) und eGFR in der Gesamtkohorte ($n = 47$). A: Der Korrelationskoeffizient von Spearman liegt bei $r = -0,119$, Konfidenzintervall 95% (-0,4162 - 0,2004), $p = 0,451$. B: Der Korrelationskoeffizient von Spearman beträgt $r = 0,308$, 95 % Konfidenzintervall (0,003402 - 0,5606), $p = 0,042$. T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, $n =$ Anzahl der Patient:innen.

4.5.2. Entwicklung des 24h-Urinvolumens in Abhängigkeit der modifizierbaren Parameter (Osmolyt- und Kochsalzaufnahme) in der Gesamtkohorte

Bereits vor Beginn der Therapie zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Höhe des 24h-Urinvolumens und der Osmolytaufnahme. Unter der Dosis 45/15 mg und 60/30 mg Tolvaptan wurde das Signifikanzniveau hinsichtlich Spearman-Korrelation zwischen 24h-Urinvolumen und der Osmolytaufnahme nicht erreicht, hingegen unter der Dosis 90/30 mg (siehe **Abbildung 21**).

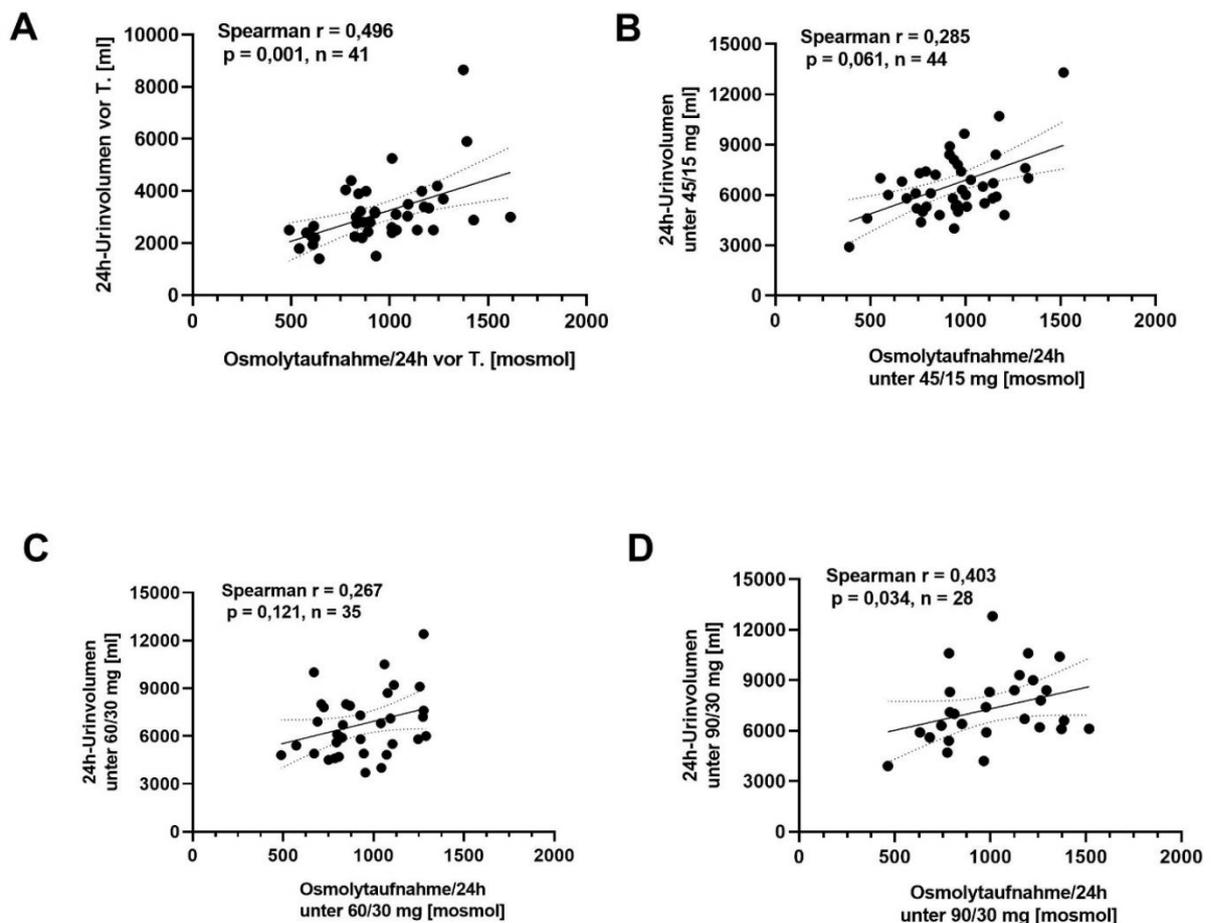


Abbildung 21 Korrelation zwischen 24h-Urinvolumen vor Tolvaptan (A) und unter 45/15 mg (B), sowie unter 60/30 mg (C) und unter 90/30 mg (D) und der Osmolytaufnahme in 24h in der Gesamtkohorte ($n = 47$). A: Spearman $r = 0,496$, 95 % Konfidenzintervall (0,2132 - 0,7020), $p = 0,001$. B: Spearman $r = 0,285$, 95 % Konfidenzintervall (-0,02211 - 0,5428), $p = 0,061$. C: Spearman $r = 0,267$, 95 % Konfidenzintervall (-0,08300 - 0,5582), $p = 0,121$. D: Spearman $r = 0,403$, Konfidenzintervall (0,02307 - 0,6806), $p = 0,034$; T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, n = Anzahl der Patient:innen.

Zwischen der Kochsalzaufnahme und dem 24h-Urinvolumen bestand eine signifikante positive Korrelation sowohl vor dem Therapiebeginn als auch unter allen Dosisstufen (siehe **Abbildung 22**).

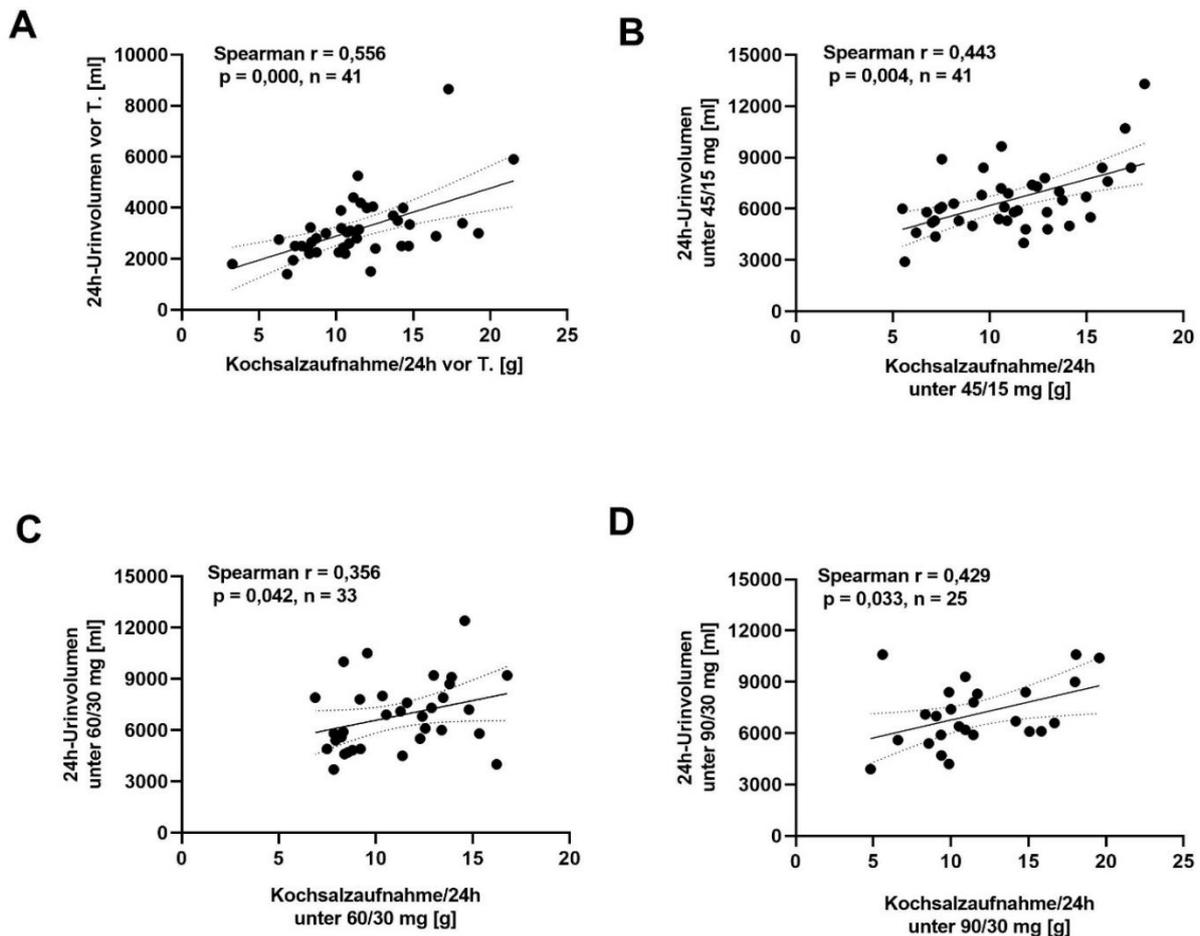


Abbildung 22 Korrelation zwischen 24h-Urinvolumen vor Tolvaptan (A) und unter 45/15 mg (B), sowie unter 60/30 mg (C) und unter 90/30 mg (D) und der Kochsalzaufnahme in 24h in der Gesamtkohorte ($n = 47$). A: Spearman $r = 0,556$, 95 % Konfidenzintervall (0,2905 - 0,7415), $p = 0,000$. B: Spearman $r = 0,443$, 95 % Konfidenzintervall (0,1476 - 0,6659), $p = 0,004$. C: Spearman $r = 0,356$, 95 % Konfidenzintervall (0,004341 - 0,6299), $p = 0,042$. D: Spearman $r = 0,429$, Konfidenzintervall (0,02805 - 0,7107), $p = 0,033$; T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, $n =$ Anzahl der Patient:innen.

4.5.3. Entwicklung des 24h-Urinvolumens in Abhängigkeit der modifizierbaren Parameter (Osmolyt- und Kochsalzaufnahme) in der Subkohorte

Wie bereits in der Gesamtkohorte dargestellt, ist in der Subkohorte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der Osmolytaufnahme und der Menge des 24h-Urinvolumens vor Beginn der Therapie mit Tolvaptan festzustellen, welcher lediglich unter 45/15 mg das Signifikanzniveau nicht erreichte. (siehe **Abbildung 23**).

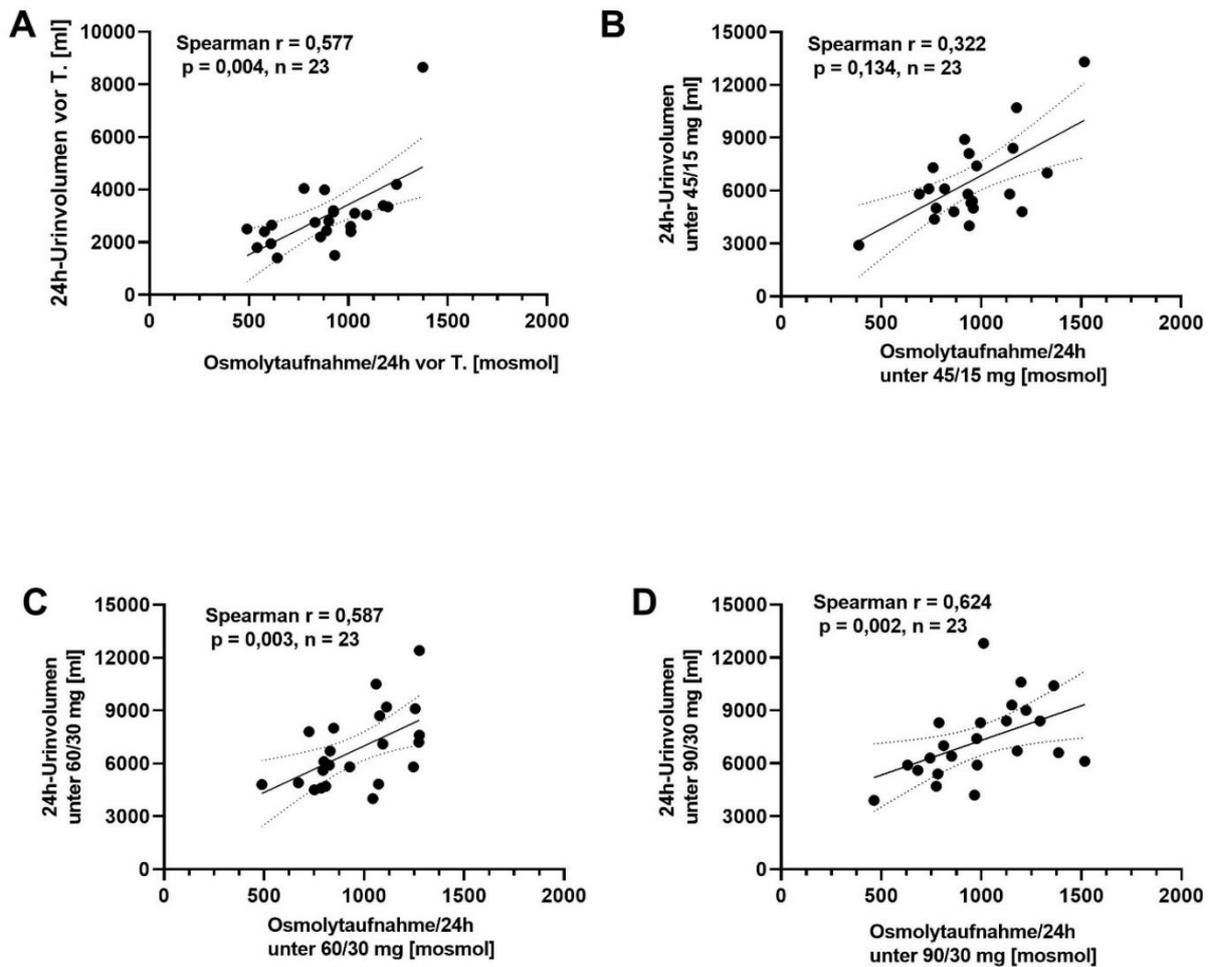


Abbildung 23 Korrelation zwischen 24h-Urinvolumen vor Tolvaptan (A) und unter 45/15 mg (B), sowie unter 60/30 mg (C) und unter 90/30 mg (D) und der Osmolytaufnahme in 24h in der Subkohorte ($n = 23$). A: Spearman $r = 0,577$, 95 % Konfidenzintervall (0,2042 - 0,8039), $p = 0,004$. B: Spearman $r = 0,322$, 95 % Konfidenzintervall (-0,1164 - 0,6558), $p = 0,134$. C: Spearman $r = 0,587$, 95 % Konfidenzintervall(0,2177 - 0,8089), $p = 0,003$. D: Spearman $r = 0,624$, Konfidenzintervall (0,2724 - 0,8281), $p = 0,002$; T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, $n =$ Anzahl der Patient:innen.

Höhere Kochsalzaufnahme führte zu höheren 24h-Urinvolumina, sowohl vor Therapiebeginn als auch unter 45/15 mg und 90/30 mg, lediglich unter 60/30 mg war der Zusammenhang nicht statistisch signifikant (siehe **Abbildung 24**).

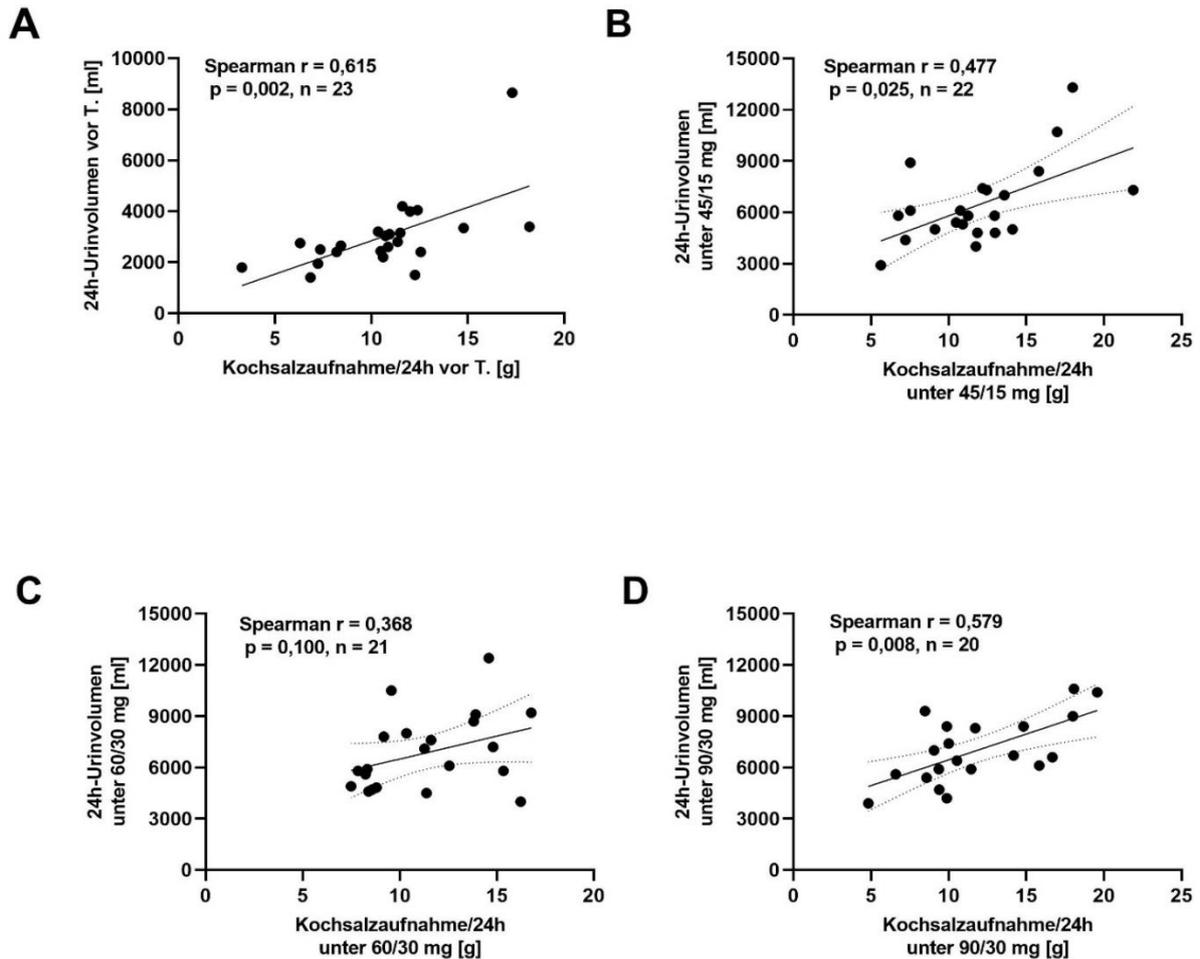


Abbildung 24 Korrelation zwischen 24h-Urinvolumen vor Tolvaptan (A) und unter 45/15 mg (B), sowie unter 60/30 mg (C) und unter 90/30 mg (D) und der Kochsalzaufnahme in 24h in der Subkohorte ($n = 23$). A: Spearman $r = 0,615$, 95 % Konfidenzintervall (0,2593 - 0,8236), $p = 0,002$. B: Spearman $r = 0,477$, 95 % Konfidenzintervall (0,05601 - 0,7539), $p = 0,025$. C: Spearman $r = 0,368$, 95 % Konfidenzintervall (-0,08893 - 0,6973), $p = 0,100$. D: Spearman $r = 0,579$, Konfidenzintervall (0,1691 - 0,8176), $p = 0,008$; T = Tolvaptan, Tolvaptandosis in mg, n = Anzahl der Patient:innen.

5. Diskussion

Bis 2015 gab es keine kausale Therapie für die ADPKD, so dass die Entdeckung von Tolvaptan als Vasopressin-Rezeptor-Antagonist, der zur Verlangsamung des Nierenfunktionsverlustes beiträgt, einen Meilenstein in der Therapie darstellt.⁵² Die therapieassoziierten, insbesondere aquaretischen Nebenwirkungen, führen jedoch zu einer hohen Abbruchrate (10 %) und erschweren die Therapieadhärenz über Jahre.^{53,54,44}

Während in den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien die Urinausscheidung über 24 Stunden nach einzelnen Tolvaptan-Dosen oder niedrigeren Dosierungen von Tolvaptan untersucht wurde, erfolgte in den Zulassungsstudien zur Gewährleistung der Verblindung keine Asservierung von 24h-Urinvolumen.^{11,54,40} In einer weiteren kürzlich erschienen Studie von Kramers *et al.* wurde zwar das 24h-Urinvolumen vor

und unter Tolvaptan untersucht, jedoch nach erfolgter Aufdosierung nur unter der Dosisstufe 90/30 mg. In einer weiteren Studie von Utiel *et al.* wurde das 24h-Urinvolumen nur unter Tolvaptan systematisch untersucht und nicht mit Baseline verglichen (vor Beginn der Therapie).^{59,60} Die hier vorgelegte Arbeit hat daher erstmalig die Entwicklung der 24h-Urinvolumina und Urinosmolalität im 24h-Sammelurin während der Aufdosierung von Tolvaptan untersucht und zudem die Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen (Männer und Frauen, Alter < 45 und ≥ 45 Jahren, eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² und < 60 ml/min/1,73 m² und Nierengröße mit kleineren - Mayo Klasse B/C - vs. größeren Nieren - Mayo Klasse D/E) analysiert.

Die Urinosmolalität im 24h-Urinvolumen bei ADPKD-Patient:innen wurde als Surrogat der Vasopressinwirkung identifiziert.¹⁴ Die Höhe der Suppression der Urinosmolalität unter Tolvaptan korreliert mit dem Nierenfunktionsverlust.⁴⁰ Daher untersuchten wir die Entwicklung der Osmolalität im 24h-Sammelurin und analysierten den Anteil der Patient:innen, der eine adäquate Suppression der Urinosmolalität im Spontanurin und 4 Stunden nach Einnahme von Tolvaptan erreicht. Des Weiteren wurden die Korrelationen zwischen 24h-Urinvolumen und den modifizierbaren (Osmolyten- und Kochsalzaufnahme) und nicht-modifizierbaren Faktoren (GFR und Alter) untersucht.

5.1 Welche Faktoren beeinflussen das 24h-Urinvolumen unter Tolvaptan?

Der größte Anstieg des 24h-Urinvolumens fand in der Gesamtkohorte zu Beginn der Therapie mit Tolvaptan statt. Zwar stieg das Urinvolumen in der Subkohorte auch dosisabhängig noch leicht an, jedoch steigerte sich das Urinvolumen mit Therapiebeginn um 111 %, während die Dosissteigerung auf 90/30 mg nur weitere 16 % Anstieg ausmachte. Es erscheint daher wahrscheinlich, dass für den Großteil der Patient:innen die Dosissteigerung nicht das eigentlich relevante Problem darstellt. Hier wäre in Zukunft eine Analyse der Auswirkungen verschiedener Dosisstufen und Urinvolumina auf die Lebensqualität und die Adhärenz von großem Interesse.

Des Weiteren zeigte sich in unserer Arbeit, dass das Alter als ein nicht-modifizierbarer Faktor einen klaren Einfluss auf den Anstieg des 24h-Urinvolumens unter Tolvaptan hat. Jüngere Patient:innen haben unter Tolvaptan höhere 24h-Urinvolumina als die Patient:innen > 45 Jahren, während vor Beginn der Therapie kein Unterschied in der Menge an 24h-Urinvolumina bestand (siehe **Abbildung 8**). Hingegen konnte in der Arbeit von Kramers *et al.* kein Einfluss des Alters auf die Höhe des 24h-Urinvolumens unter Tolvaptan im Vergleich zu Beginn vor Tolvaptan festgestellt werden.⁵⁹ Argumentiert wird dies mit der abnehmenden Konzentrationsfähigkeit mit Fortschreiten der Erkrankung und somit höhere 24h-Urinvolumina bereits vor Beginn der Therapie.^{5,61} Wir konnten dies so nicht reproduzieren und zeigten, dass zu Beginn der Therapie jüngeres Alter mit höheren 24h-Urinvolumina assoziiert war (siehe

Abbildung 19), junge Patient:innen erreichten eine signifikant niedrigere Osmolalität im 24h-Sammelurin und verdünnten somit ihren Urin stärker.

Die Frage, ob das Alter einen Einfluss auf die Höhe des 24h-Urinvolumens unter Tolvaptan hat, erscheint aktuell nicht abschließend geklärt, zumal es sich bei unserer und der Kohorte von Kramers *et al.* um kleine Anzahl an Patient:innen handelt.

Ein weiterer Faktor, der das 24h-Urinvolumen gemäß unseren Ergebnissen beeinflusst, ist die Nierenfunktion. Patient:innen mit eGFR > 60 ml/min/1,73 m² haben unter Tolvaptan höhere 24h-Urinvolumina als Patient:innen mit eingeschränkter eGFR (siehe **Abbildung 10**). In der Arbeit von Utiel *et al.* wurde sogar die GFR als einziger Einflussfaktor identifiziert, im Unterschied zu Kramers *et al.*, wo kein Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der Höhe des 24h-Urinvolumens unter Tolvaptan gesehen wurde.^{60,59} Es handelt sich hier jedoch auch, analog zu der oben bereits erwähnten Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich des Alters, um kleine Kohorten, so dass diese Frage ebenfalls nicht abschließend geklärt zu sein scheint. Viel wichtiger für die klinische Praxis ist die Tatsache, dass der prozentuale Anstieg des 24h-Urinvolumens zu Beginn der Therapie, im Einklang mit den Ergebnissen aus anderen Studien, bei den Patient:innen mit erhaltener Nierenfunktion stärker als bei den Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion war.^{11,62,59} Somit bemerken jüngere Patient:innen mit besserer Nierenfunktion die Höhe des 24h-Urinvolumens nach Therapiebeginn stärker. Hier sind daher mehr Probleme im Alltag zu erwarten, was sich - wie in den großen Studien gezeigt wurde - möglicherweise auch in einer schlechteren Adhärenz widerspiegelt.^{53,9} Was dies wirklich für die langfristige Therapieadhärenz und Lebensqualität dieser Patient:innengruppe bedeutet, muss in zukünftigen Studien mit größerer Fallzahl untersucht werden.

In der Gesamtkohorte konnte kein Unterschied zwischen den Geschlechtern oder der Mayo-Klassifikation festgestellt werden. Da die Mayo Klassifikation die Erkrankungsschwere anhand einer alters-, geschlechts- und größenadaptierten Betrachtung des Nierenvolumens abbildet, scheint somit die Erkrankungsschwere der ADPKD selbst keinen Einfluss auf das Urinvolumen zu haben.

5.2 Wie können aquaretische Nebenwirkungen reduziert werden?

Essentiell für die Beratung der Patient:innen in der klinischen Praxis ist die Identifikation von Maßnahmen, welche die aquaretischen Nebenwirkungen reduzieren können. Bisher wurde ein Zusammenhang zwischen der Osmolytexkretion im 24h-Sammelurin und dem Urinvolumen durch Kramers *et al.* beschrieben.⁵⁹ Diese Ergebnisse konnten durch uns, auch vor Einleitung der Therapie mit Tolvaptan bestätigt werden (siehe **Abbildung 21** und **Abbildung 23**). Ebenso war eine höhere Kochsalzaufnahme (berechnet aus der Natriumexkretion im 24h-Sammelurin) bereits vor Therapiebeginn mit einem höheren 24h-Urinvolumen assoziiert. In der Allgemeinbevölkerung wurde gezeigt, dass zwar eine höhere Osmolytaufnahme mit einer höheren Urinosmolalität verbunden ist, dies aber keinen Einfluss auf die Höhe des

Urinvolumens hat.^{59,63} Da bei ADPKD jedoch häufig die Fähigkeit zur Urinkonzentration eingeschränkt ist, ist es gut nachvollziehbar, dass eine hohe Osmolytaufnahme bereits vor Beginn der Therapie mit Tolvaptan sehr viel wahrscheinlicher direkt mit höheren Urinvolumina verbunden ist.^{5,1,32}

Ein höheres Urinvolumen trat mit steigender Osmolytaufnahme unter 90/30 mg in der Gesamtkohorte, so wie unter 60/30 und 90/30 mg in der Subkohorte auf (siehe **Abbildung 21** und **Abbildung 23**). Zwar wurde in der Korrelationsberechnung unter der Dosisstufe 45/15 mg (Spearman $r = 0,285$, $p = 0,061$) und 60/30 mg (Spearman $r = 0,267$, $p = 0,121$) in der Gesamtkohorte, sowie unter der Dosisstufe 45/15 mg (Spearman $r = 0,322$, $p = 0,134$) in der Subkohorte keine statistische Signifikanz erreicht, dennoch lässt sich die Tendenz eines positiven Zusammenhangs darstellen. Die Hypothese, dass die Osmolytaufnahme das 24h-Urinvolumen maßgeblich als modifizierbarer Faktor beeinflusst, wird zusätzlich durch die Ergebnisse der Korrelation zwischen 24h-Urinvolumen und Kochsalzaufnahme bestätigt. In der Gesamtkohorte zeigte sich unter allen Dosisstufen eine positive Korrelation zwischen dem 24h-Urinvolumen und der Kochsalzaufnahme, während in der Subkohorte diese nur unter der Dosisstufe 60/30 mg keine statistische Signifikanz erreichen konnte, aber ebenfalls eine Tendenz zum leicht steigenden Urinvolumen mit einem steigenden Kochsalzkonsum gezeigt wurde (Spearman $r = 0,368$, $p = 0,100$, siehe **Abbildung 24**).

Diese Ergebnisse sind besonders im klinischen Alltag relevant und werden bereits in unserer Beratung umgesetzt, um die Polyurie der Patient:innen zu vermindern und somit die essentielle dauerhafte Therapieadhärenz zu ermöglichen.

Die Kochsalzaufnahme ist als ein modifizierbarer Faktor insofern zudem relevant, als dass in Voruntersuchungen gezeigt werden konnte, dass die Kochsalzaufnahme den Verlauf und die Progression der ADPKD beeinflussen kann.^{14,17,16} In der Praxis wird eine Kochsalzaufnahme von 5-7 g/Tag empfohlen.⁶⁴ In der hier untersuchten Subkohorte hatten die Patient:innen bereits vor Tolvaptan eine mediane Kochsalzaufnahme von 10,67 [7,98-11,62] g/Tag und lagen somit deutlich über den Empfehlungen.

Die Osmolytaufnahme betrug im Mittel $893,3 \pm 237,7$ mosmol/Tag vor Tolvaptan und lag entsprechend im Bereich der Werte für Normalbevölkerung mit westlicher Diät (600-900 mosmol/Tag).⁶⁵ Während der Therapie mit Tolvaptan blieben sowohl die Osmolytaufnahme, als auch die Kochsalzaufnahme unverändert im Vergleich zu vor Beginn der Therapie und unter den unterschiedlichen Dosisstufen, analog zu den Ergebnissen von Kramers *et al.* im Sinne eines Erreichen von *steady-state* Zustands.⁵⁹ Somit lässt sich sagen, dass Tolvaptaneinnahme trotz höherer Trinkmenge nicht mit einer Steigerung der Kochsalz- oder Osmolytaufnahme verbunden ist. Umgekehrt ist die Reduktion der Osmolytaufnahme aber als probates Mittel zur Reduktion der Polyurie anzunehmen, was in die Beratung der Patient:innen einfließen sollte, analog zu der Therapie des renalen Diabetes insipidus, wo ebenfalls eine

Reduktion der Salz- und auch der Proteinaufnahme empfohlen wird.^{13,12} Kleinere Untersuchungen konnten auch bei ADPKD-Patient:innen zeigen, dass eine protein-arme Diät die Vasopressinsekretion senkte.¹⁸ Sinnvoll wäre daher in zukünftigen Untersuchungen zusätzlich den Einfluss der Eiweißaufnahme anhand der Harnstoffexkretion im 24h-Sammelurin zu untersuchen und zu analysieren. In der Arbeit von Kramers *et al.* war eine höhere Kaliumexkretion im 24h-Sammelurin assoziiert mit einem höheren Urinvolumen unter Tolvaptan, so dass dieser Fragestellung ebenfalls in zukünftigen Analysen nachgegangen werden kann.⁵⁹

Es stellt sich zudem die Frage, ob die Korrelation zwischen Osmolytaufnahme/Tag (gleichgesetzt mit Osmolytenexkretion in 24h) und 24h-Urinvolumen ausreichend die Frage des Zusammenhangs beantworten kann. In die Berechnung der Osmolytaufnahme wird das 24h-Urinvolumen aufgenommen (siehe 3.2.2.2), somit diskutieren Utiel *et al.*, dass das 24h-Urinvolumen auf beiden Seiten der Korrelationsberechnung steht und kritisieren die Ergebnisse von Kramers *et al.*⁶⁰ Dies wirft die Frage auf, ob unsere Ergebnisse hinsichtlich der Korrelationen zwischen Osmolytaufnahme/Tag und 24h-Urinvolumen und Kochsalzaufnahme/Tag und 24h-Urinvolumen ebenso dadurch beeinflusst sind. Um diesen Bias zu vermeiden, schlugen Utiel *et al.* vor, die Messungen der Osmolytenexkretion als Osmolyte/Kreatinin-Verhältnis und Osmolalität/Kreatinin-Verhältnis darzustellen und diese in der Korrelation zu 24h-Urinvolumen zu setzen.⁶⁰ Da in der vorgelegten Studie diese Parameter nicht parallel zu den abgegebenen Proben erhoben wurden, konnten wir solche Berechnungen nicht durchführen. Prinzipiell erscheint ein solcher Ansatz für zukünftige Untersuchungen als ergänzende Analyse sinnvoll, jedoch kann eine Kausalität mit keiner dieser Berechnungen gezeigt werden, da hierzu eine interventionelle Studie nötig wäre. Aus physiologischen Überlegungen heraus ist jedoch mit großer Sicherheit anzunehmen, dass bei fixierter Urinosmolalität, wie im Rahmen eines Urinkonzentrationsdefektes, eine erhöhte Osmolytaufnahme zwangsläufig zu vermehrter Urinproduktion führen muss.^{66,59}

Ein häufiges Problem und somit Grund eines möglichen Therapieabbruchs ist zudem die Nykturie.^{53,54} In der Untersuchung von Kramers *et al.* konnte gezeigt werden, dass Tagesschwankungen in der Osmolytaufnahme bestehen und diese am Abend prinzipiell höher war, was zu 41 % mehr Urinvolumen im Vergleich zum Tag führte.⁵⁹ Zur Verringerung der Nykturie erscheint es daher sinnvoll die Einfuhr von Osmolyten in den Abendstunden zu reduzieren und diese vermehrt im Tagesverlauf zuzuführen, ein Aspekt der zukünftig ebenfalls Eingang in die Beratung der Patient:innen finden kann.

Ein weiterer möglicher Ansatz zur Reduktion der Polyurie, analog zur Therapie des kongenitalen renalen Diabetes insipidus, besteht in einer Komedikation mit Hydrochlorothiazid. Ergebnisse aus Tierexperimenten, sowie kleinere Kohorten bestätigen einen günstigen Effekt des Einsatzes.^{67,68,69} Auch eine Therapie mit Metformin zeigte positive Auswirkungen auf die

Verringerung der Polyurie und muss in weiteren interventionellen Studien untersucht werden.⁶⁸ Inwiefern die diskutierten aquaretischen Nebenwirkungen im Rahmen der Tolvaptantherapie die Lebensqualität der Patient:innen beeinflusst, ist noch nicht abschließend untersucht. Bisherige Daten zeigten, dass die Tolvaptantherapie keine starke Auswirkung auf die Lebensqualität im Allgemeinen zeigte.⁷⁰

5.3 Ist die Urinosmolalität geeignet, um die Therapie mit Tolvaptan zu steuern?

Nach Beginn von Tolvaptan fiel die Urinosmolalität im 24h-Sammelurin um 55,9 % analog zu den Ergebnissen von Kramers *et al.* ab und blieb unverändert nach Dosissteigerung. Auffällig ist, dass bereits 26,1 % der Patient:innen vor Beginn der Therapie eine Urinosmolalität < 250 mosmol/kg im 24h-Sammelurin aufwiesen. Zwar wurde eine Assoziation zwischen der Urinosmolalität und der Krankheitsprogression bei ADPKD anhand des 24h-Sammelurins festgestellt, der Effekt aber einer Tolvaptantherapie auf den Verlauf der Erkrankung wurde am besten anhand der Osmolalität des morgendlichen Spontanurins (als Zeitpunkt der maximalen Urinosmolalität und hiermit beste Aussage über die Wirkung über 24 Stunden) untersucht.^{14,40} Ein ähnlich hoher Anteil an Patient:innen in unserer Kohorte erreichte, wie in den bisher durchgeführten Studien, eine Urinosmolalität < 300 mosmol/kg im morgendlichen Spontanurin (in der *post hoc* Analyse der TEMPO 3:4 Studie von Devuyst *et al.* hatten 81 % der Patient:innen eine Urinosmolalität < 300 mosmol/kg im morgendlichen Spontanurin), was für eine Therapieadhärenz spricht.^{11,71,40} Ein Benefit der weiteren Absenkung der Urinosmolalität im morgendlichen Spontanurin < 250 mosmol/kg konnte bisher in der Arbeit von Devuyst *et al.* nicht gezeigt werden.⁴⁰ In unserer Kohorte hat ein hoher Anteil an Patient:innen bereits vor Therapiebeginn eine Urinosmolalität < 250 mosmol/kg im Sammelurin. Höheres Alter, schlechtere Nierenfunktion und höhere Nierenvolumina sind bereits vor Therapiebeginn mit einer niedrigeren Urinosmolalität im Spontanurin assoziiert.⁴⁰ Es ist zweifelsfrei interessant, wie die Urinosmolalität unter Tolvaptan im Mittel bei einer Kohorte ist, und diese gibt Aufschlüsse über die Therapieadhärenz. Es gibt jedoch wenig Evidenz über die Aussagekraft der Urinosmolalität hinsichtlich der Therapieeffizienz als Supprimierung des Vasopressin-Signaling bei den einzelnen Patient:innen, insbesondere im Hintergrund der variierenden Trinkmenge oder Ernährung, die ebenfalls Einfluss auf die Urinosmolalität haben.⁴⁴ Eine fehlende Suppression der Urinosmolalität zeigt zwar eine fehlende Therapieadhärenz, eine ausreichende Suppression ermöglicht jedoch nicht das sichere Erreichen des Therapieziels. Folgend sollte weiterhin, wie von uns auch umgesetzt, eine volle Aufdosierung wie in den Zulassungsstudien angestrebt werden.^{44,72} In zukünftigen Analysen in unserem Register kann der Effekt des Abfalls der Urinosmolalität im Spontanurin, auch im Zusammenhang mit Biomarkern wie Copeptin (als Plasmamarker für die Wirkung von Vasopressin) untersucht

werden, um Möglichkeiten für das Monitoring der Tolvaptantherapie und eine Selektion, welche Patient:innen am meisten von der Therapie profitieren, zu ermöglichen.^{44,73}

5.4 Limitationen

Unsere Arbeit stellt eine der ersten prospektiven Untersuchungen der Tolvaptantherapie auf die Urineigenschaften von ADPKD-Patient:innen dar. Dennoch lassen sich folgende Limitationen feststellen: insgesamt wurde eine kleine Stichprobe asserviert, die einen Vergleich vor und unter allen Dosisstufen ermöglichten. Die Subgruppenanalysen wurden daher in der Gesamtkohorte und als eine nicht-verbundene Testung durchgeführt, was eine geringere statistische Stärke aufweist.

Eine weitere Einschränkung stellt die Tatsache dar, dass in der vorgelegten Studie keine Trinkmenge und Ernährung während der Aufdosierungsphase erfasst wurden. Diese sind maßgebliche Determinanten der Urinmenge und Urinosmolalität und könnten widersprüchliche Ergebnisse zu Voruntersuchungen (kein Unterschied des 24h-Urinvolumens vor Therapiebeginn zwischen den jüngeren und den älteren Patient:innen und ähnliche Urinosmolalität im 24h-Sammelurin) erklären.^{18,74}

In der vorgelegten Studie konnte der Effekt der Absenkung der Urinosmolalität im morgendlichen Spontanurin nach Therapiebeginn, wie in Vorstudien, nicht untersucht werden, da der morgendliche Spontanurin vor Tolvaptan zum Zeitpunkt dieser Arbeit nicht regulär asserviert wurde. Daher untersuchten wir den Anteil der Patient:innen, die eine Urinosmolalität < 250 mosmol/kg erreichen, im 24h-Sammelurin. Im klinischen Alltag wurde dies bereits verändert und dies bildet die Grundlage für zukünftigen Analysen.

Wir konnten in der Subkohorte nur 18 Patient:innen hinsichtlich der täglichen Kochsalzaufnahme untersuchen. Ein möglicher Bias in den hier vorgelegten Analysen zur täglichen Kochsalzaufnahme kann die Tatsache sein, dass gemessene Natriumwerte im 24h-Sammerurin < 20 mmol/l als fehlend eingetragen wurden und somit die Ergebnisse beeinflusst werden. Zudem wäre der Goldstandard zur Bestimmung der Kochsalzaufnahme die Durchführung wiederholter Messungen, welche wir im Rahmen dieser Arbeit aus Praktikabilitätsgründen nicht durchgeführt haben.⁷⁵

Nicht zuletzt ist zu bemerken, dass die Urinosmolalität bei Raumtemperatur nur für eine begrenzte Zeit sicher stabil ist. Dies kann sowohl schon im Rahmen der Sammlung selbst als auch der Versendung zu Messungenauigkeiten führen. Allerdings gilt dies nicht für Natrium im Urin, so dass in Anbetracht der sich stützenden Ergebnisse auch die Osmolalitätsmessungen durchaus plausibel erscheinen. Es bleibt zu erwähnen, dass auch im klinischen Alltag ähnliche Verzögerungen bei Sammelurin zwischen Urinabgabe und Messung auftreten.

Die hier vorgelegte Arbeit liefert erste Hinweise auf die Effekte verschiedener Dosisstufen von Tolvaptan sowie modifizierbarer Faktoren, welche nun in die klinische Betreuung der Patient:innen einfließen können und eine individuellere Beratung ermöglichen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016; **67**: 792–810.
- 2 Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, *et al.* Volume Progression in Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2122–30.
- 3 Lanktree MB, Haghighi A, Guiard E, *et al.* Prevalence Estimates of Polycystic Kidney and Liver Disease by Population Sequencing. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**: 2593–600.
- 4 Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, *et al.* Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2014; **86**: 1244–52.
- 5 Chebib FT, Sussman CR, Wang X, Harris PC, Torres VE. Vasopressin and disruption of calcium signalling in polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015; **11**: 451–64.
- 6 Torres VE, Harris PC. Strategies Targeting cAMP Signaling in the Treatment of Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2014; **25**: 18–32.
- 7 Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004; **10**: 363–4.
- 8 Grantham JJ. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1477–85.
- 9 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, *et al.* Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; **367**: 2407–18.
- 10 Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, *et al.* OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; **287**: 860–7.
- 11 Shoaf SE, Chapman AB, Torres VE, Ouyang J, Czerwiec FS. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Phase 2 Trials for Dose Selection in the Pivotal Phase 3 Trial. *J Clin Pharmacol* 2017; **57**: 906–17.
- 12 Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* 2015; **11**: 576–88.
- 13 Mortensen LA, Bistrup C, Jensen BL, Hinrichs GR. A mini-review of pharmacological strategies used to ameliorate polyuria associated with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol-Ren Physiol* 2020; **319**: F746–53.
- 14 Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, *et al.* Potentially Modifiable Factors Affecting the Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 640–7.
- 15 Levi DI, Wyrosdic JC, Hicks A-I, *et al.* High dietary salt amplifies osmosensitiveness in vasopressin-releasing neurons. *Cell Rep* 2021; **34**: 108866.
- 16 Kramers BJ, Koorevaar IW, Drenth JPH, *et al.* Salt, but not protein intake, is associated with accelerated disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2020; **98**: 989–98.

- 17 Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, *et al.* Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2017; **91**: 493–500.
- 18 Amro OW, Paulus JK, Noubary F, Perrone RD. Low-Osmolar Diet and Adjusted Water Intake for Vasopressin Reduction in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2016; **68**: 882–91.
- 19 Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2014; **124**: 2315–24.
- 20 Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1533–43.
- 21 Cramer MT, Guay-Woodford LM. Cystic Kidney Disease: A Primer. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; **22**: 297–305.
- 22 Pazour GJ, Witman GB. The vertebrate primary cilium is a sensory organelle. *Curr Opin Cell Biol* 2003; **15**: 105–10.
- 23 Berbari NF, O'Connor AK, Haycraft CJ, Yoder BK. The Primary Cilium as a Complex Signaling Center. *Curr Biol* 2009; **19**: R526–35.
- 24 Fischer E, Legue E, Doyen A, *et al.* Defective planar cell polarity in polycystic kidney disease. *Nat Genet* 2006; **38**: 21–3.
- 25 Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Lancet* 2007; **369**: 1287–301.
- 26 Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, *et al.* Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet* 2018; **102**: 832–44.
- 27 Gall EC-L, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**: 13–23.
- 28 Vicente E. Torres, Peter C. Harris Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Feehally J, editor. *Comprehensive clinical nephrology*, Sixth edition. Edinburgh ; New York: Elsevier, 2019: 532-544
- 29 Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, *et al.* Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003; **33**: 129–37.
- 30 Sullivan LP, Wallace DP, Grantham JJ. Chloride and fluid secretion in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; **9**: 903–16.
- 31 Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U, *et al.* Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015; **88**: 17–27.
- 32 Ho TA, Godefroid N, Gruzon D, *et al.* Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with central and nephrogenic defects in osmoregulation. *Kidney Int* 2012; **82**: 1121–9.
- 33 Seeman T, Dusek J, Vondrák K, *et al.* Renal concentrating capacity is linked to blood pressure in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Physiol Res* 2004; **53**: 629–34.

- 34 Helal I, Reed B, Schrier RW. Emergent Early Markers of Renal Progression in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease Patients: Implications for Prevention and Treatment. *Am J Nephrol* 2012; **36**: 162–7.
- 35 Miskulin DC, Abebe KZ, Chapman AB, *et al.* Health-Related Quality of Life in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and CKD Stages 1-4: A Cross-sectional Study. *Am J Kidney Dis* 2014; **63**: 214–26.
- 36 Walz G, Budde K, Mannaa M, *et al.* Everolimus in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010; **363**: 830–40.
- 37 Caroli A, Perico N, Perna A, *et al.* Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2013; **382**: 1485–95.
- 38 Gattone VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003; **9**: 1323–6.
- 39 Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Jinarc® Tabletten <http://fachinformation.srz.de/pdf/otsukapharma/jinarctabletten.pdf> (Zuletzt abgerufen am 24.06.2022).
- 40 Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, *et al.* Urine Osmolality, Response to Tolvaptan, and Outcome in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *J Am Soc Nephrol JASN* 2017; **28**: 1592–602.
- 41 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, *et al.* Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1930–42.
- 42 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 Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2018; **33**: 477–89.
- 43 Lanktree MB, Guiard E, Li W, *et al.* Intrafamilial Variability of ADPKD. *Kidney Int Rep* 2019; **4**: 995–1003.
- 44 Müller R-U, 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**: 825–39.
- 45 Cornec-Le Gall E, Audrézet M-P, Chen J-M, *et al.* Type of *PKD1* Mutation Influences Renal Outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; **24**: 1006–13.
- 46 Kataoka H, Fukuoka H, Makabe S, *et al.* Prediction of Renal Prognosis in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Using *PKD1*/*PKD2* Mutations. *J Clin Med* 2020; **9**: 146.
- 47 Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, *et al.* Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Simple Model for Selecting Patients for Clinical Trials. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**: 160–72.

- 48 <https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>, zuletzt abgerufen am 12.06.2022.
- 49 Müller R-U, Haas CS, Sayer JA. Practical approaches to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease patients in the era of tolvaptan. *Clin Kidney J* 2018; **11**: 62–9.
- 50 Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, *et al.* 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. *Nephrol Dial Transplant* 2016; **31**: 337–48.
- 51 Cornec-Le Gall E, Audrézet M-P, Rousseau A, *et al.* The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol JASN* 2016; **27**: 942–51.
- 52 Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, *et al.* A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. *J Am Soc Nephrol JASN* 2018; **29**: 2458–70.
- 53 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* 2017; **2**: 1132–40.
- 54 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, *et al.* Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2012; **367**: 2407–18.
- 55 J. Böhler Nephrokalkulator in Ulrich Kuhlmann, Joachim Böhler, Friedrich c. Luft, Mark Dominik Alscher, Ulrich Kunzendorf. *Nephrologie*, 6. Auflage, Thieme, 2015: 826-831
- 56 Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, *et al.* Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003; **64**: 1035–45.
- 57 <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>, zuletzt abgerufen am 12.06.2022.
- 58 Yeh H-C, Lin Y-S, Kuo C-C, *et al.* Urine osmolality in the US population: Implications for environmental biomonitoring. *Environ Res* 2015; **136**: 482–90.
- 59 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 Off J Natl Kidney Found* 2019; **73**: 354–62.
- 60 Borrego Utiel FJ, Merino García E. Glomerular filtration rate is the main predictor of urine volume in autosomal dominant polycystic kidney disease patients treated with tolvaptan when daily osmolar excretion is expressed as urinary osmolality/creatinine ratio. *Clin Kidney J* 2020; **14**: 1031–3.
- 61 Zitteema D, Casteleijn NF, Bakker SJL, *et al.* Urine Concentrating Capacity, Vasopressin and Copeptin in ADPKD and IgA Nephropathy Patients with Renal Impairment. *PLOS ONE* 2017; **12**: e0169263.
- 62 Shoaf SE, Bricmont P, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral tolvaptan in patients with varying degrees of renal function. *Kidney Int* 2014; **85**: 953–61.

- 63 Bankir L, Perucca J, Norsk P, Bouby N, Damgaard M. Relationship between Sodium Intake and Water Intake: The False and the True. *Ann Nutr Metab* 2017; **70**: 51–61.
- 64 Müller R-U, Benzing T. Management of autosomal-dominant polycystic kidney disease—state-of-the-art. *Clin Kidney J* 2018; **11**: i2–13.
- 65 Palmer BF, Clegg DJ. The Use of Selected Urine Chemistries in the Diagnosis of Kidney Disorders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; **14**: 306–16.
- 66 Kamel and Halperin. Polyuria in Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology, A Problem-Based Approach., Elsevier, 2016: p.340-354.
- 67 Jakobsson B, Berg U. Effect of hydrochlorothiazide and indomethacin treatment on renal function in nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 1994; **83**: 522–5.
- 68 Kramers BJ, Koorevaar IW, Gastel MDA van, *et al.* Effects of Hydrochlorothiazide and Metformin on Aquaresis and Nephroprotection by a Vasopressin V2 Receptor Antagonist in ADPKD: A Randomized Crossover Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; **17**: 507–17.
- 69 Kramers BJ, van Gastel MDA, Meijer E, Gansevoort RT. Case report: a thiazide diuretic to treat polyuria induced by tolvaptan. *BMC Nephrol* 2018; **19**: 157.
- 70 Anderegg MA, Dhayat NA, Sommer G, *et al.* Quality of Life in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Treated With Tolvaptan. *Kidney Med* 2020; **2**: 162–71.
- 71 Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, *et al.* Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Three Years' Experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 2499–507.
- 72 Meijer E, Heida JE, Gansevoort RT. No Change in Nocturia After NOCTURNE. *Kidney Int Rep* 2020; **5**: 762–5.
- 73 Gansevoort RT, van Gastel MDA, Chapman AB, *et al.* Plasma copeptin levels predict disease progression and tolvaptan efficacy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2019; **96**: 159–69.
- 74 Rangan GK, Wong ATY, Munt A, *et al.* Prescribed Water Intake in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *NEJM Evid* 2022; **1**. DOI:10.1056/EVIDoa2100021.
- 75 McMahon EJ, Campbell KL, Mudge DW, Bauer JD. Achieving Salt Restriction in Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol* 2012; **2012**: e720429.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Die Klassifizierung nach HtTKV0 und Alter bei HtTKV0	14
Abbildung 2 Urinprobensammlung am Tag 1 und am Tag 2	18
Abbildung 3 Sammelbehälter und Proberöhrchen für die Sammlung der Urinproben.....	20
Abbildung 4 Studienablaufplan (Studienzeitraum: Januar 2016 bis Juli 2018)	24
Abbildung 5 24h-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan verschiedener Dosisstufen in der Gesamtkohorte (n = 47).....	27
Abbildung 6 24h-Urinvolumen vor Therapieinitiierung und unter den verschiedenen Dosisstufen von Tolvaptan in der Subkohorte (n = 23)	28
Abbildung 7 24-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Gesamtkohorte (n = 47) dargestellt nach Geschlecht	29
Abbildung 8 24-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Gesamtkohorte (n = 47) dargestellt nach Altersklassen	30
Abbildung 9 Prozentualer Anstieg des 24h-Urinvolumens unter Tolvaptan 45/15 mg in der Gesamtkohorte in der jeweiligen Altersklasse.....	31
Abbildung 10 24-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Gesamtkohorte (n = 47) dargestellt nach dem Stadium der Nierenfunktion	32
Abbildung 11 Prozentualer Anstieg des 24h-Urinvolumens unter Tolvaptan 45/15 mg in der Gesamtkohorte geteilt nach dem Stadium der Nierenfunktion	33
Abbildung 12 24-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Gesamtkohorte (n = 47) dargestellt nach der Mayo-Klassifikation.....	34
Abbildung 13 Osmolalität im 24h-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Subkohorte (n = 23).....	35
Abbildung 14 Prozentualer Anteil der Patient:innen, die eine Urinosmolalität ≤ 250 mosmol/kg im 24h-Sammelurin vor und unter Tolvaptan in der Subkohorte (n = 23) erreichen	36
Abbildung 15 Prozentualer Anteil der Patient:innen, die eine Urinosmolalität ≤ 250 mosmol/kg (A) und ≤ 300 mosmol/kg (B) im Spontanurin unter Tolvaptan in der Subkohorte (n = 23) erreichen	37
Abbildung 16 Prozentualer Anteil der Patient:innen, die eine Urinosmolalität ≤ 250 mosmol/kg im Spontanurin 4 Stunden nach Einnahme von Tolvaptan in der Subkohorte (n = 23) erreichen	38
Abbildung 17 Osmolytaufnahme in 24h, gemessen an der Osmolytausscheidung in 24h-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Subkohorte (n = 23).....	39
Abbildung 18 Kochsalzaufnahme in 24h, gemessen an der Kochsalzausscheidung in 24h-Urinvolumen vor und unter Tolvaptan in der Subkohorte (n = 23).....	39

Abbildung 19 Korrelation zwischen 24h-Sammelurin vor Tolvaptan (A) und unter 45/15 mg Tolvaptan (B) und Alter in der Gesamtkohorte (n = 47)	40
Abbildung 20 Korrelation zwischen 24h-Sammelurin vor Tolvaptan (A) und unter 45/15 mg Tolvaptan (B) und eGFR in der Gesamtkohorte (n = 47)	41
Abbildung 21 Korrelation zwischen 24h-Urinvolumen vor Tolvaptan (A) und unter 45/15 mg (B), sowie unter 60/30 mg (C) und unter 90/30 mg (D) und der Osmolytaufnahme in 24h in der Gesamtkohorte (n = 47)	42
Abbildung 22 Korrelation zwischen 24h-Urinvolumen vor Tolvaptan (A) und unter 45/15 mg (B), sowie unter 60/30 mg (C) und unter 90/30 mg (D) und der Kochsalzaufnahme in 24h in der Gesamtkohorte (n = 47)	43
Abbildung 23 Korrelation zwischen 24h-Urinvolumen vor Tolvaptan (A) und unter 45/15 mg (B), sowie unter 60/30 mg (C) und unter 90/30 mg (D) und der Osmolytaufnahme in 24h in der Subkohorte (n = 23).....	44
Abbildung 24 Korrelation zwischen 24h-Urinvolumen vor Tolvaptan (A) und unter 45/15 mg (B), sowie unter 60/30 mg (C) und unter 90/30 mg (D) und der Kochsalzaufnahme in 24h in der Subkohorte (n = 23).....	45

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 PROPKD-Score zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Dialysepflichtigkeit.....	15
Tabelle 2 Untersuchte Parameter mit Referenzbereiche und Stabilität Quelle: Leistungsverzeichnis der klinischen Chemie Uniklinik Köln	21
Tabelle 3 Charakteristika der Gesamtkohorte (n = 47) und der Subkohorte (n = 23) vor Beginn der Therapie.....	26

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Polina Todorova, Simon Oehm, Victor Suarez, Thomas Benzing, Volker Burst, Franziska Grundmann und Roman-Ulrich Müller: AD(H)PKD – a prospective study on the effect on urine volume and osmolality during uptitration of tolvaptan in ADPKD Patients DGFN, Düsseldorf 10.-13.10.2019

Mussa Keaei, **Polina Todorova**, Simon Oehm, Katharina Burkert, Bastian W. Abend, Thomas Benzing, Volker Rolf Burst, Franziska Grundmann, Roman-Ulrich Müller: Using Tolvaptan for ADPKD: Feasibility and Patient-Reported Outcome in the Real-Life Setting, ASN Kidney Week 5.-10.11.2019