

**Η θέση της Τολβαπτάνης στη θεραπεία της αυτοσωματικής
επικρατούσας πολυκυστικής νόσου των νεφρών:
Παρουσίαση κλινικών περιστατικών**

Μελεξοπούλου Χριστίνα

**Επιμελήτρια Α', Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού
Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»**

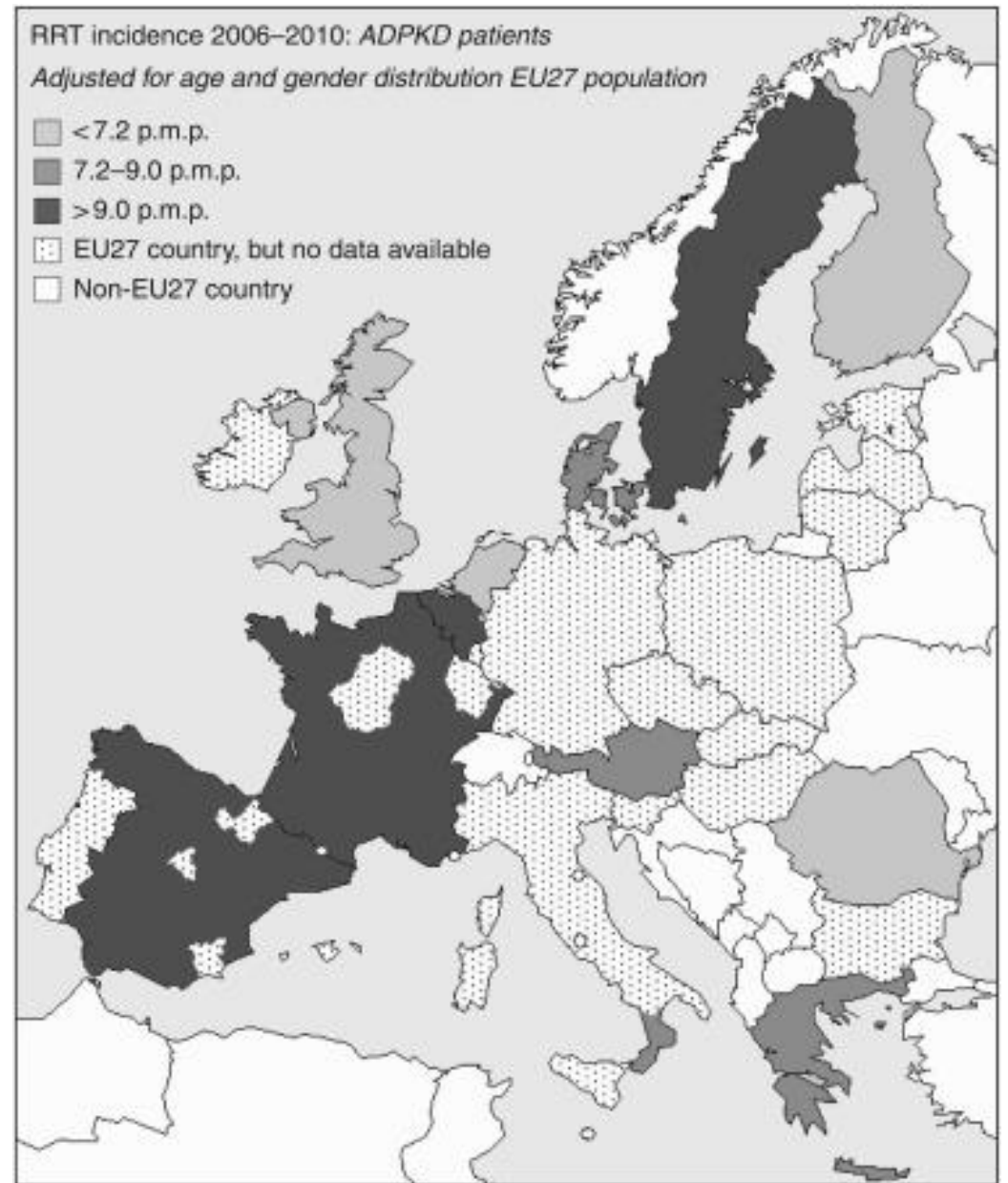
Disclosures

TEVA: speaker honoraria

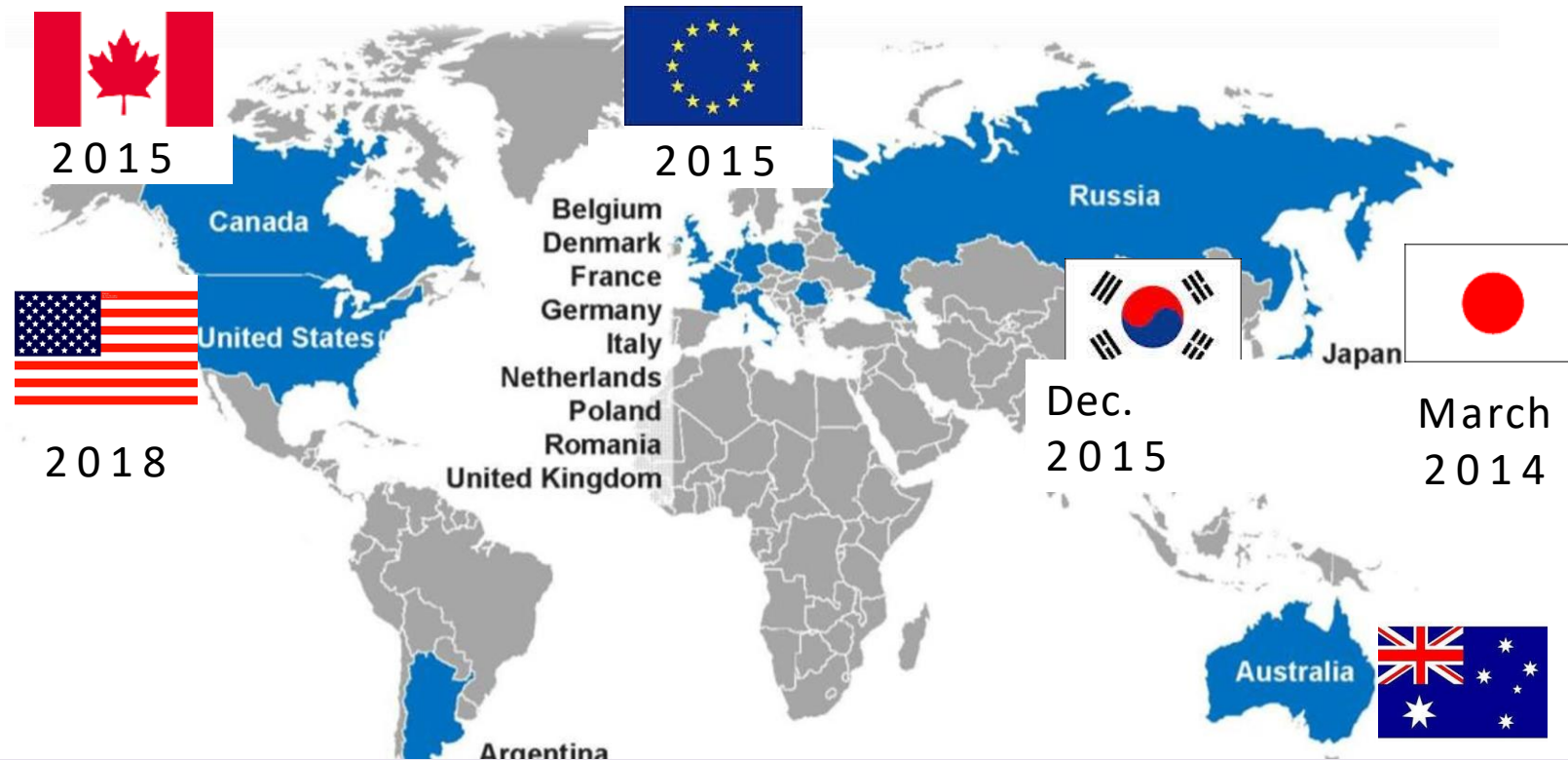
Πολυκυστική Νόσος Νεφρών

- ~12.4 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από πολυκυστική νόσο
- 4η αιτία ΧΝΝ τελικού σταδίου

Analysis of data from the ERA-EDTA Registry Kidney International, 2014;86(6), 1244-1252



Έγκριση τοιναρταν ανά τον κόσμο



Από τον Οκτώβριο του 2018 έχει ξεκινήσει η χορήγηση του τοιναρταν στην Ελλάδα

Ιατρεία Πολυκυστικής Νόσου



- Συστηματική παρακολούθηση ασθενών
- Centers of Excellence

Registry ADPKD



- Συστηματική καταγραφή ασθενών

Ερευνητικά προγράμματα



PKD Foundation-
60εκ \$ σε έρευνα

Guidelines KDIGO ADPKD-αλγόριθμος θεραπείας

Initiation of tolvaptan should be offered to adult ADPKD patient with:

- Age ≤ 55 years
- eGFR ≥ 25 ml/min per 1.73 m^2

Risk of rapid disease progression* as indicated by:

- Historical rapid eGFR decline, with no other confounding cause than ADPKD (reliable eGFR decline ≥ 3 ml/min per 1.73 m^2 per year over ≥ 5 years[†])

and/or

Predicted rapid progression by baseline htTKV indexed for age and:

- Mayo class 1D or 1E
- Mayo class 1C with additional evidence of rapid disease progression[‡]

Yes

(At risk of) rapid progression

Indication for treatment

No

(At risk of) slow progression
or outside indication

No treatment

- evidence of eGFR decline or of a reduced age calibrated eGFR
- PROPKD score > 6
- family history with onset of KRT < 60 y in ≥ 2 first-line family members
- novel biomarkers

Κλινικό περιστατικό 1

- Άντρας 38 ετών με θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΠΚΝ
 - μητέρα σε αιμοκάθαρση σε ηλικία 45 ετών και από 5ετίας μεταμοσχευμένη νεφρού
- Γνωρίζει ότι έχει τη νόσο από 20ετών, αλλά δεν παρακολουθείτε συστηματικά
- Cr= **1.71** mg/dL, eGFR (CKD-EPI) =**50** mL/min/1.73m²
- Χωρίς τακτική ιατρική παρακολούθηση, δεν προσκομίζει τιμές νεφρικής λειτουργίας τα τελευταία χρόνια

Πώς θα προχωρήσουμε?

Ενημέρωση → Υπάρχει θεραπεία που επιβραδύνει τη νόσο-έρευνα σε εξέλιξη

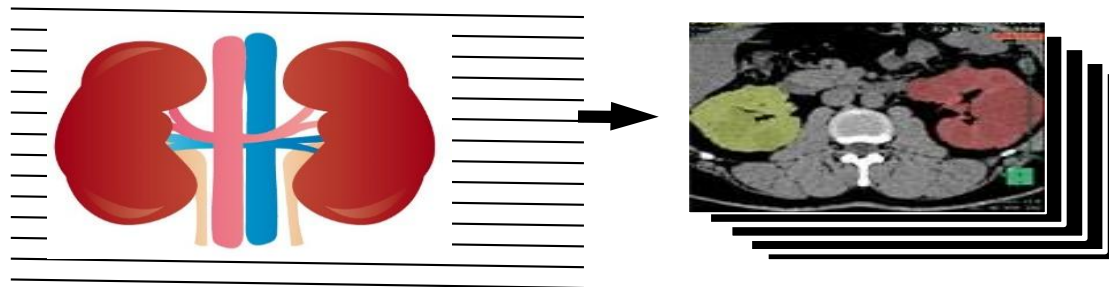
Ιστορικό → Αναλυτικό γενεαλογικό δέντρο
Επεισόδια αιματουρίας/νεφρολιθίασης/ουρολοιμώξεων/άλγους
Φαρμακευτική αγωγή/συνήθειες

Κλινικός έλεγχος → Κλινική εξέταση –εργαστηριακός έλεγχος

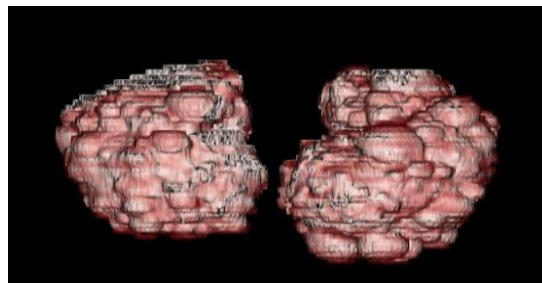
Απεικονιστικός έλεγχος → Νεφρικές και εξωνεφρικές εκδηλώσεις της νόσου

Ολιστική θεραπεία-Συνεργασία ασθενούς/ιατρού στη λήψη αποφάσεων

Μέτρηση συνολικού όγκου νεφρών (TKV)



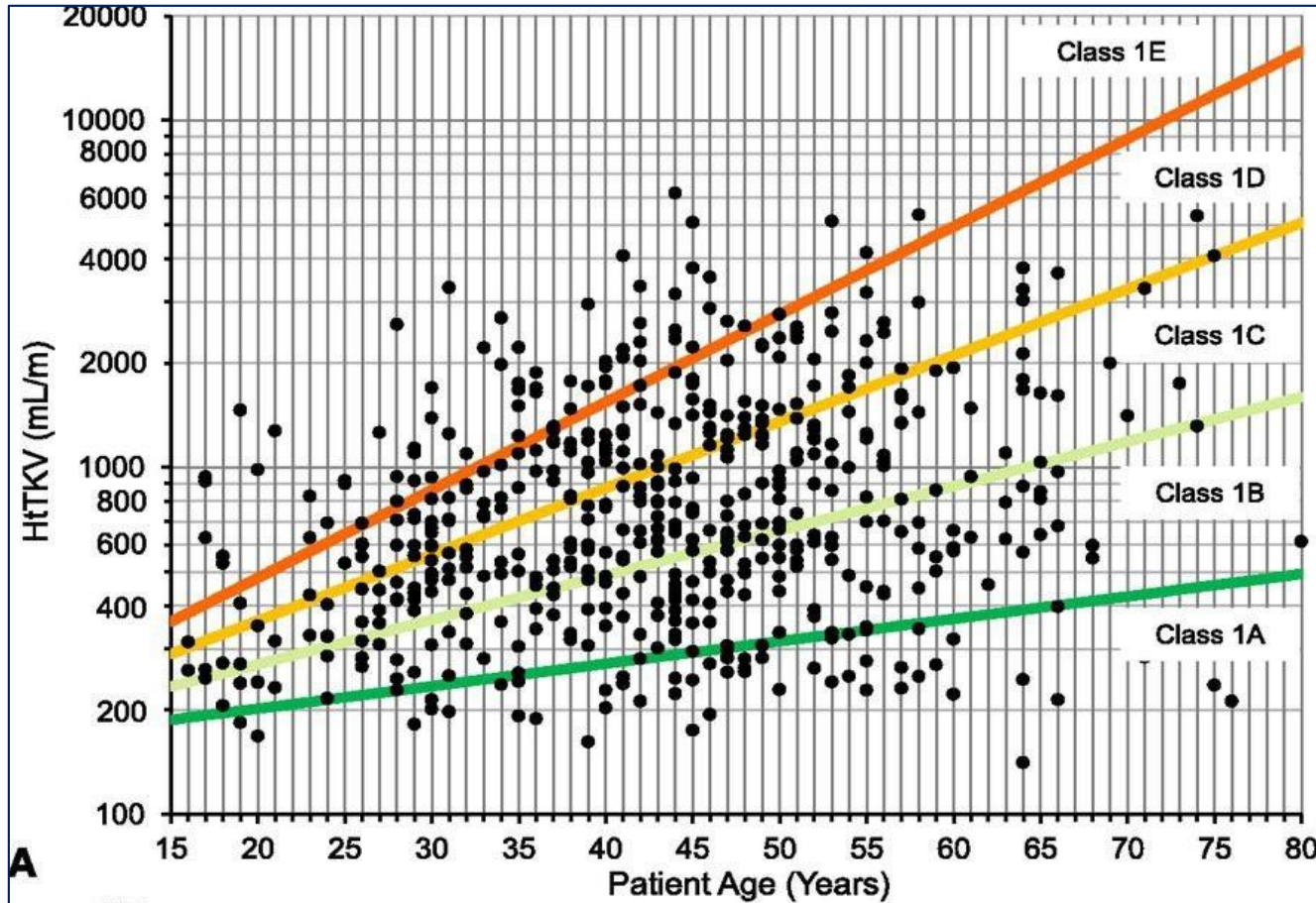
Ογκομέτρηση



ADPKD Classification - Mayo Clinic

3 ADPKD Classification if Kidney Volume previously calculated by Stereology	
Required Data Entry	Calculated Results
Kidney Volume (mL) <input type="text"/>	Height Adjusted TKV (mL/m) <input type="text"/>
Patient Height (m) <input type="text"/>	ADPKD Classification <input type="text"/>
Patient Age (years) <input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="button" value="Clear All"/>	<input type="button" value="Calculate Classification"/>

Mayo Classification



- Στις τάξεις **1C**, **1D** και **1E** κατά Mayo Clinic είναι πιθανότερη η ταχέως εξελισσόμενη πορεία της νόσου



Θεραπεία



Series 100 Ax:15



- Ογκομέτρηση, TKV= 4518 cm³

3 ADPKD Classification if Kidney Volume previously calculated by Stereology	
Required Data Entry	Calculated Results
Kidney Volume (mL) <input type="text" value="4518"/>	Height Adjusted TKV (mL/m) <input type="text" value="2538.2"/>
Patient Height (m) <input type="text" value="1.78"/>	ADPKD Classification <input type="text" value="1E"/>
Patient Age (years) <input type="text" value="38"/>	<input type="button" value="Calculate Classification"/>
<input type="button" value="Clear All"/>	

Μαγο=1E



Θεραπεία με Τολναρταν

Tolvaptan

Benefits

- Reduces eGFR decline
(-1.3 ml/min per 1.73 m²/year)
- Reduces increase in total kidney volume
(greatest in first year of treatment)
- Reduction in acute pain events
(stone and urinary tract infection)



Harms

- Aquaretic side effects (polyuria, polydipsia, thirst)
- Risk of drug-induced hepatotoxicity
- Requirement for lifelong blood tests to monitor liver function tests (monthly for first 18 months and then 3 monthly)
- Drug interactions
- Cost

Οφέλη από τη χρήση Tolvartan

1

Επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου

2

Καθυστέρηση της ένταξης σε εξωνεφρική κάθαρση

3

Μείωση επεισοδίων άλγους και λοιμώξεων

Tolvaptan

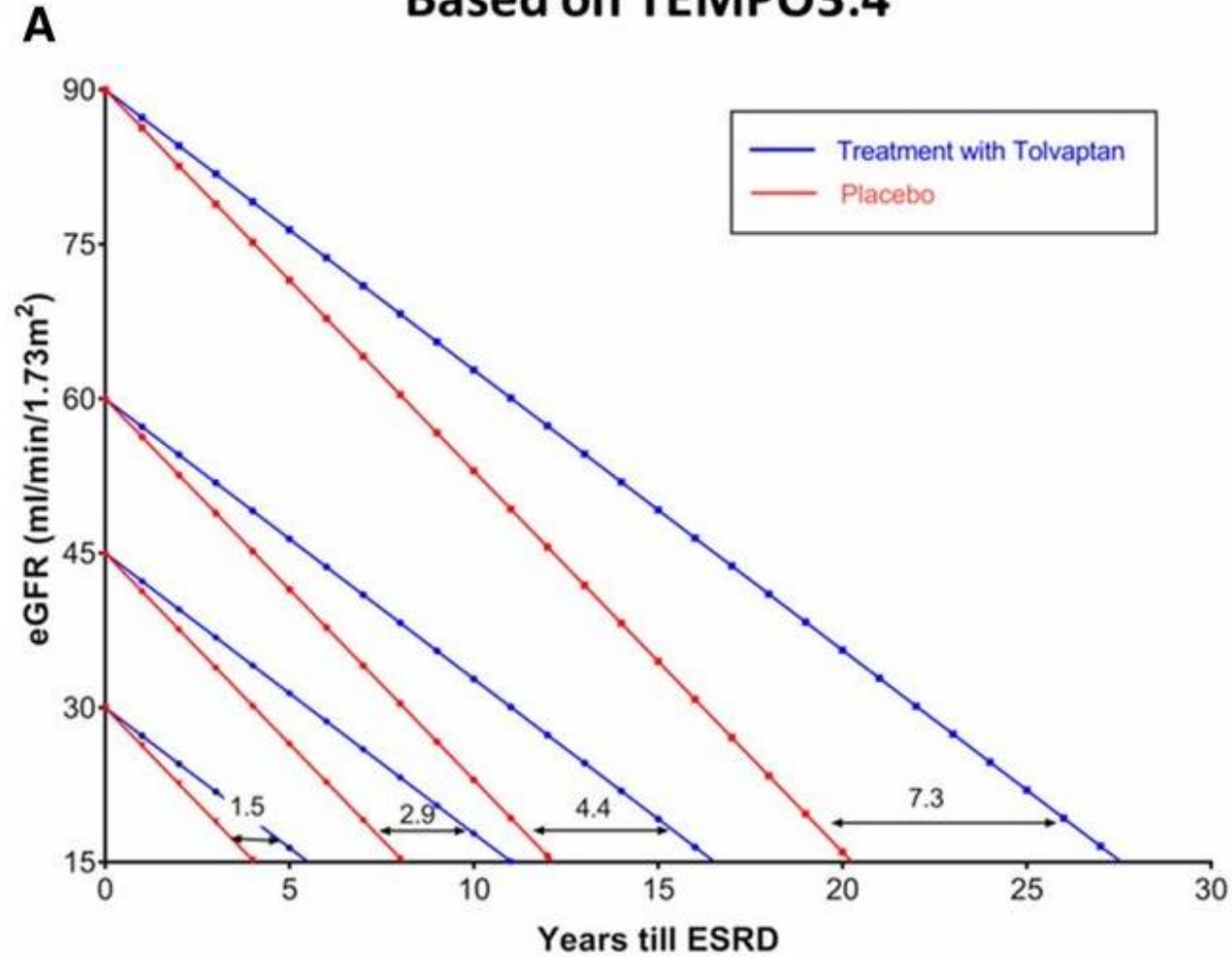
TEMPO 3:4	CKD G1–G2	REPRISE	CKD G3–G4
<p>Study population n=1445 18 to 50 years old TKV >750 ml in CKD</p> <p>Dose of tolvaptan 120 mg/d (55%), 90 mg/d (21%), 60 mg/d (24%)</p> <p>Main results</p> <ul style="list-style-type: none">• Primary endpoint: reduced rate of increase in TKV: 2.8%/year in tolvaptan group vs. 5.5%/year in placebo• Secondary endpoint: slower decline in kidney function (reciprocal of the serum creatinine level, -2.61 [mg/ml]/year vs. -3.81 [mg/ml]/year, $P < 0.001$); lower rates of worsening kidney function (2 vs. 5 events per 100 person-years, $P < 0.001$) and kidney pain (5 vs. 7 events per 100 person-years of follow-up; $P = 0.007$). <p>Adverse effects Tolvaptan associated with aquaresis and abnormal liver function tests and higher discontinuation rate (23% vs. 14% in the placebo group).</p>		<p>Study population n=1390 18–55 years old + (eGFR 25–65 ml/min per 1.73 m²) 56–65 years old + (eGFR 25–44 ml/min per 1.73 m²)</p> <p>Ability to tolerate tolvaptan after an 8-week run-in</p> <p>Dose of tolvaptan 120 mg/d (61%), 90 mg/d (30%), 60 mg/d (10%)</p> <p>Main results</p> <ul style="list-style-type: none">• Primary endpoint: Reduced rate of decline in eGFR by -2.34 ml/min per 1.73 m² in the tolvaptan vs. -3.61 ml/min per 1.73 m² in the placebo; $P < 0.001$. <p>Adverse effects Reversible increases in the ALT (to >3 times normal range) 5.6% in tolvaptan group vs. 1.2% in the placebo group</p>	

Torres, VE. et al.: *N Engl J Med.* 367 (25), 2407-18, 2012

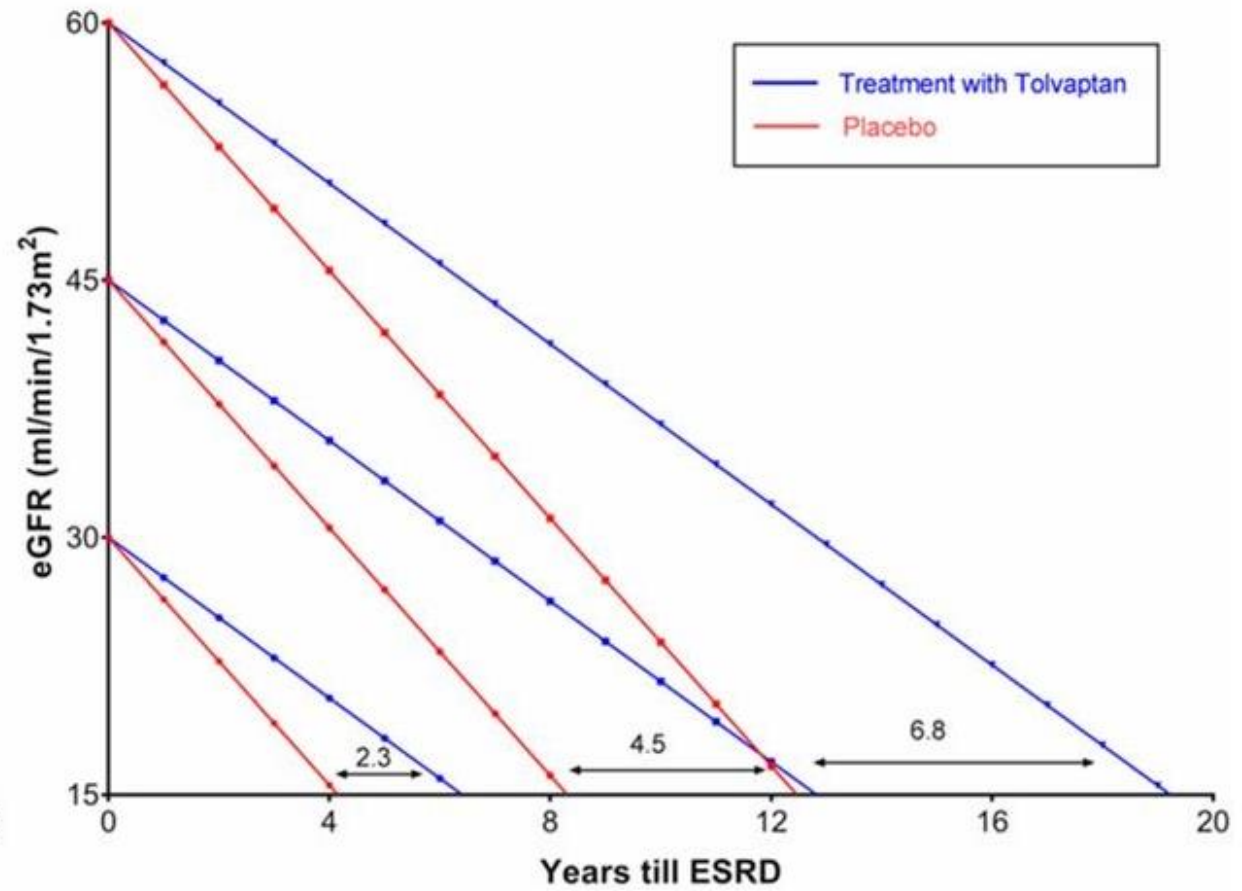
Torres VE. *N Engl J Med* 2017; 377:1930-1942

Τολβαπάνη: πόσο καθυστερεί την επέλευση ΤΣΧΝΝ ανάλογα με το αρχικό eGFR

A Based on TEMPO3:4



B Based on REPRISE



Θεραπεία με Τολναρταν

- Υπολογίζεται ότι με τη θεραπεία με τολναρταν οι ασθενείς **καθυστερούν τη ΧΝΝΤΣ κατά 1 έτος για κάθε 3-4 έτη θεραπείας** ή περίπου κατά 7 έτη συνολικά όταν η θεραπεία ξεκινάει σε μικρή ηλικία και με υψηλό GFR

Τα 7 έτη θεωρούνται επιτυχία, αν σκεφτούμε ότι πλησιάζουν το χρόνο ημίσειας ζωής μιας μεταμόσχευσης νεφρού από αποβιώσαντα δότη

Ανεπιθύμητες ενέργειες Tolvartan

RENAL	AQUARETIC	GASTROINTESTINAL	OTHER
Polyuria	Thirst	Elevated AST	Back pain
Nocturia	Polydipsia	Elevated ALT	Headache
Pollakiuria	Dry mouth	Constipation	Fatigue
Kidney pain	Dehydration	Diarrhoea	Hypertension
Urinary tract infection		Nausea	Hyperuricaemia
Haematuria			Gout
Reduced/absent bladder sensation			Upper respiratory tract infections
Urinary retention			Peripheral oedema

More common side effects are in bold and fuchsia

Ανεπιθύμητες ενέργειες Tolvartan

- Αύξηση ηπατικών ενζύμων 1-6%
- Είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου
- Απαραίτητη η παρακολούθηση με εργαστηριακές εξετάσεις ανά μήνα για τους πρώτους 18 μήνες και στη συνέχεια αν τρίμηνο

Θεραπεία με Τοιναρταν

- Αρχική δόση (45+15) mg, τιτλοποιήθηκε μέχρι (90+30) mg
- Η διούρηση προ θεραπείας 3 λίτρα/ημέρα, ενώ μετά 6.5-7 λίτρα/ημέρα
- Συχνουρία και νυκτουρία

Τι κέρδισε ο ασθενής?

Θεραπεία με Τολναρταν για 4 έτη

4 Prediction of Future eGFR based on Classification	
Required Data Entry	
Serum Creatinine (mg/dL) [†]	<input type="text" value="1.71"/>
Age (years)	<input type="text" value="38"/>
Race (AA/O) [‡]	<input type="text" value="O"/>
Gender (M/F)	<input type="text" value="M"/>
ADPKD Classification	<input type="text" value="1E"/>
Future time (years)	<input type="text" value="4"/>
<input type="button" value="Clear All"/>	
Calculated Results	
Current eGFR (mL/min/1.73m ²)	<input type="text" value="49.7"/>
Future eGFR (mL/min/1.73m²)	<input type="text" value="26.9"/>
<input type="button" value="Calculate Current and Future eGFR"/>	

[†] This equation is only valid with creatinine assays that are traceable to IDMS

[‡] AA = African American; O = All ethnic groups other than African American

Θεραπεία με Τολναρταν για 4 έτη

• Cr=2,1mg/dl



• eGFR = **39ml/min/1.73m²**

Αντί για **26,9ml/min/1.73m²** που ήταν η πρόβλεψη χωρίς θεραπεία

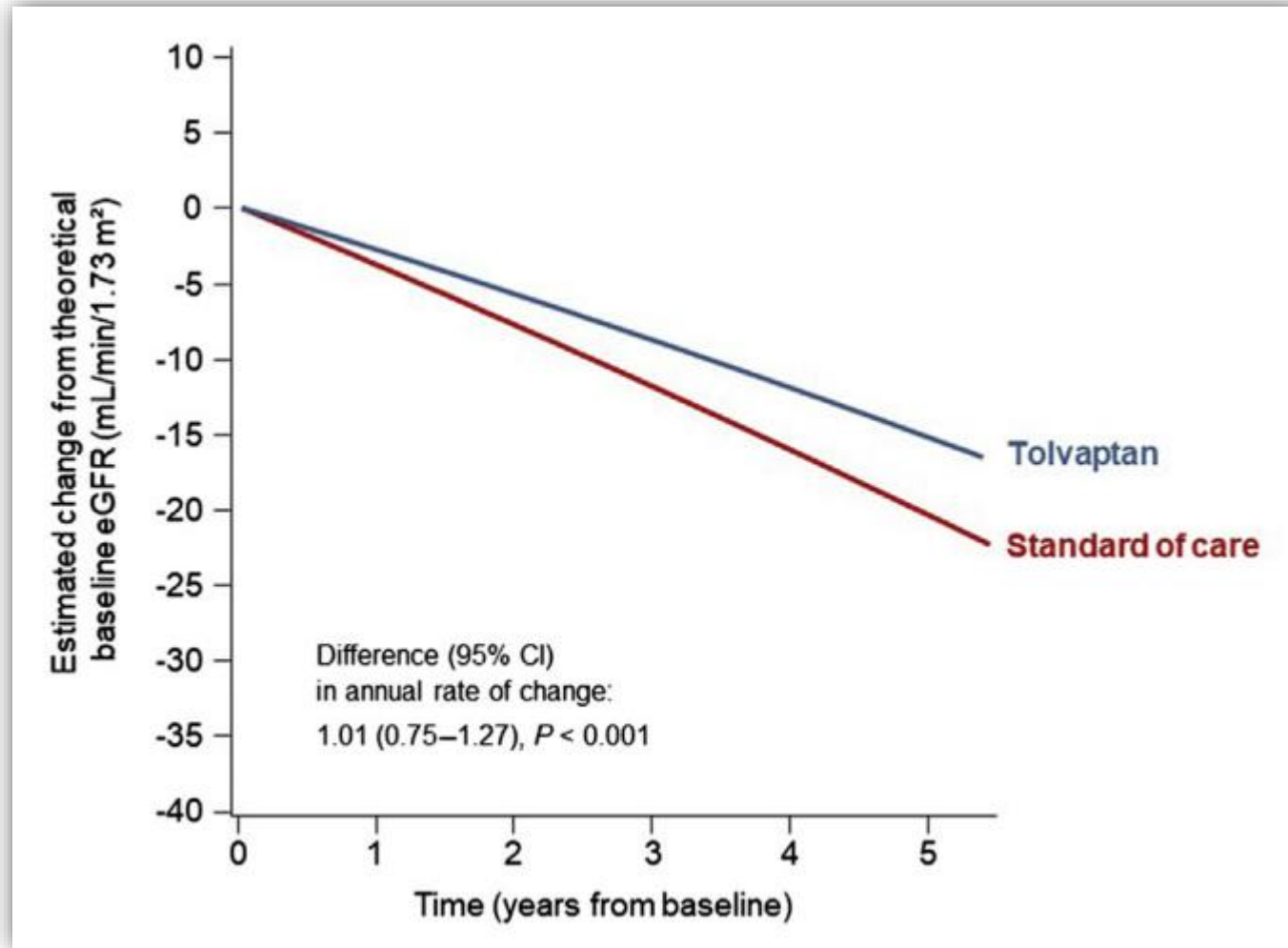
πραγματική ετήσια μείωση του eGFR στη διάρκεια της θεραπείας με τολβαπτάνη ήταν **3 ml/min/1.73m²**

Class	Est. kidney growth rate: yearly percentage increase	Estimated slope of change in eGFR
1E	>6.0%	-4.78
1D	4.5% - 6.0%	-3.48
1C	3.0% - 4.5%	-2.63
1B	1.5% - 3.0%	-1.33
1A	<1.5%	-0.23

Mayo Classification και υπολογιζόμενη μείωση eGFR

eGFR units = ml/min/1.73 m²/yr.

Pooled Data Analysis of the Long-Term Treatment Effects of Tolvaptan in ADPKD



Μακροχρόνια λήψη tolvaptan

Θεραπεία με Τολναρταν

Practice Point 4.1.6.3: Treatment with tolvaptan can be maintained until people with ADPKD approach the need of KRT initiation. Discontinuation may slightly increase eGFR.

Κλινικό περιστατικό 2

- Άντρας **35** ετών, χωρίς γνωστό κληρονομικό ιστορικό, ιδιωτικός υπάλληλος
- Σε τυχαίο έλεγχο μετά από κολικό νεφρού ανευρέθηκαν πολλαπλές κύστεις νεφρών και ήπατος
- Υπέρταση, έναρξη αΜΕΑ
- Cr=1.2 mg/dl, eGFR CKD-EPI=81 ml/min/1.73m²

Διάγνωση ADPKD-Χωρίς οικογενειακό ιστορικό

Απεικονιστικά
κριτήρια

>10 κύστες ($\geq 5\text{mm}$) σε κάθε νεφρό

Γενετικός έλεγχος συστήνεται, εφόσον υπάρχει δυνατότητα, για τεκμηρίωση της διάγνωσης

Διάγνωση ADPKD-Χωρίς οικογενειακό ιστορικό

- Ποσοστό ως 25% των ατόμων που διαγιγνώσκονται με ADPKD δεν έχουν γνωστό οικογενειακό ιστορικό
- Μόνο 5% αυτών των περιπτώσεων οφείλονται σε de novo μετάλλαξη ή μωσαϊκισμό
- Στις υπόλοιπες περιπτώσεις υπάρχει κληρονομική πάθηση, που δεν είναι γνωστή. Απαραίτητος ο έλεγχος των γονέων ή άλλων μελών της οικογένειας

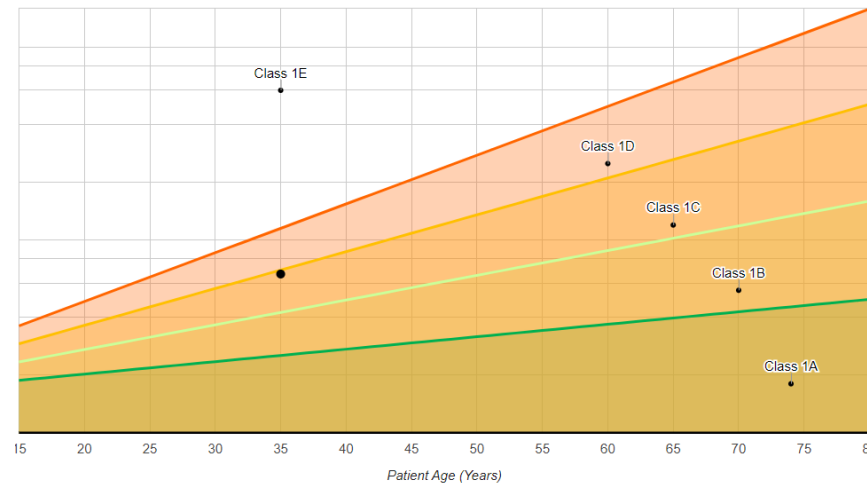
Κλινικό περιστατικό 2

- Γονιδιακός έλεγχος: PKD1
- Ογκομέτρηση, TKV=1169 cm³



Mayo=1C

PROPKD score >6

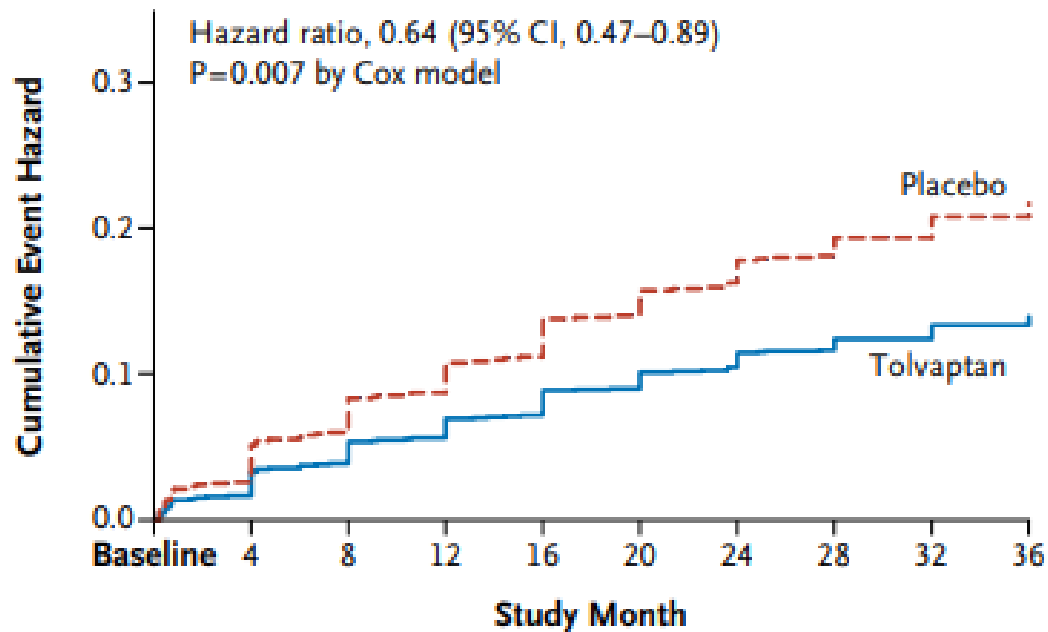


Θεραπεία με Tolvartan

- Έναρξη tolvartan 45+15 mg
- Διούρηση 6-7 λίτρα/μέρα, νυκτουρία
- Δεν επιθυμούσε τιτλοποίηση δόσης-μη ανοχή
- Ωσμωτικότητα ούρων <200 mosmol/kg
- 1.5 έτος μετά την έναρξη tolvartan, χωρίς κανένα πρόβλημα, δεν επανεμφανίστηκε οσφυϊκό άλγος

Θεραπεία με Tolvaptan

D Risk of Clinically Significant Kidney Pain



No. at Risk

Tolvaptan	961	870	835	811	792	776	763	752	744	642
Placebo	483	472	463	454	446	438	428	422	418	359

Η μείωση της συχνότητας εμφάνισης νεφρικών επιπλοκών, όπως λοιμώξεων του ουροποιητικού, νεφρολιθίασης και αιματουρίας, εξηγεί εν μέρει την επίδραση της tolvaptan στη μείωση του άλγους στα νεφρά

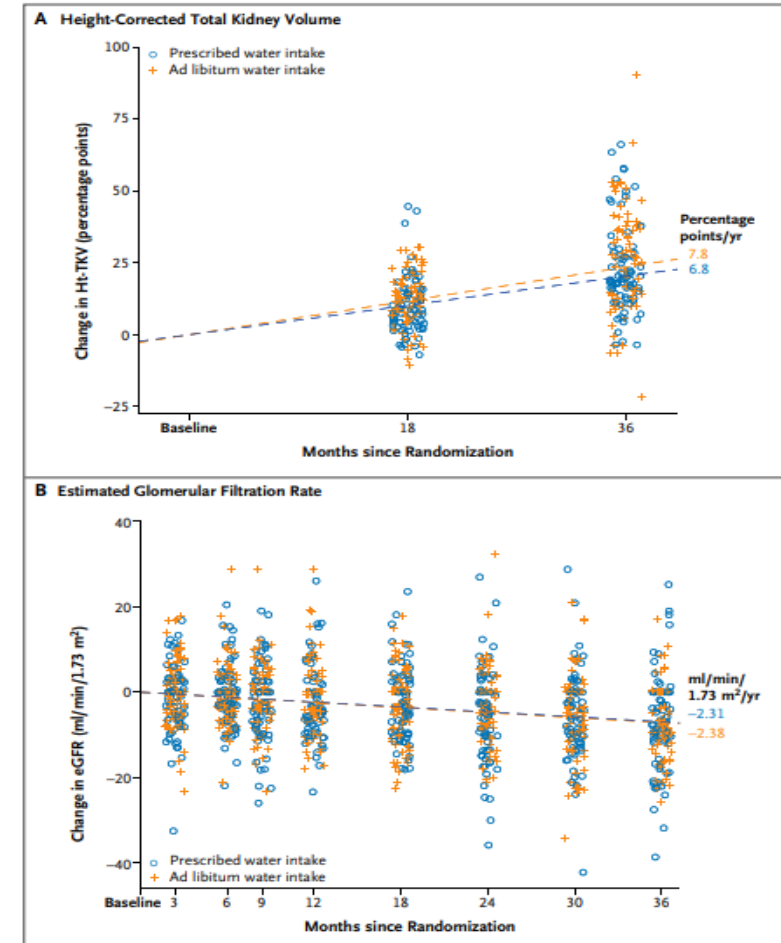
TEMPO 3:4 trial

ORIGINAL ARTICLE

Prescribed Water Intake in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

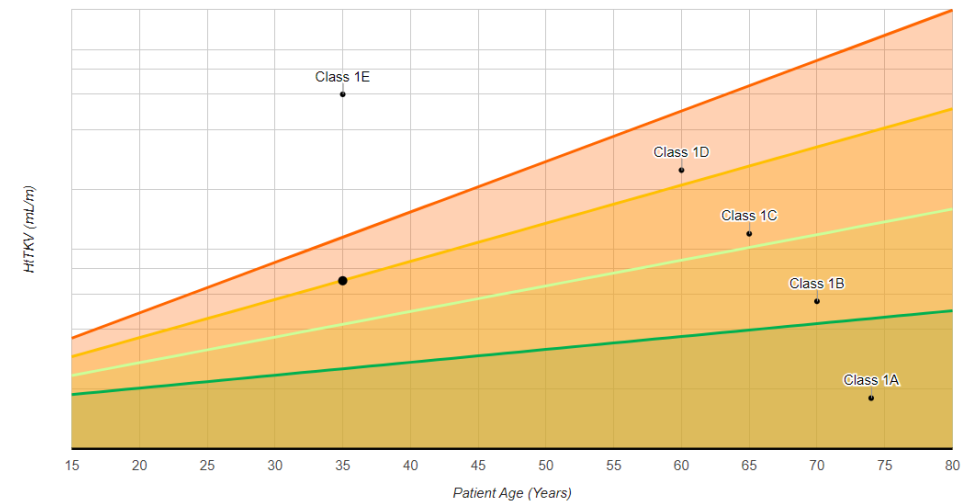
- Τυχαιοποιημένη μελέτη, 3 χρόνων
 - 184 ασθενείς με ADPKD, eGFR ≥ 30
- Πρόσληψη νερού ώστε $U_{osm} \leq 270$ mOsm/kg
VS
Πρόσληψη νερού ad libitum

- **Καμία διαφορά** στον ετήσιο ρυθμό μεταβολής του TKV και στο eGFR στα 3 έτη
- **Χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης** στην ομάδα υψηλής πρόσληψης νερού
- 52% μόνο πέτυχε το στόχο $U_{osm} \leq 270$ (ως μέση τιμή στα 3 έτη)
- <50% πέτυχε μέση αποβολή ούρων > 3 L/d




Κλινικό περιστατικό 3

- Γυναίκα **35** ετών με γνωστό κληρονομικό ιστορικό
- Μητέρα ΠΚΝ, ένταξη TN σε ηλικία 51 ετών
- Cr=0.98 mg/dl, eGFR CKD-EPI=77 ml/min/1.73m²
- Ογκομέτρηση, TKV=1277 cm³, **Mayo=1C**





Θεραπεία με Tolvartan

- Έναρξη tolvartan 45+15 mg και σταδιακή τιτλοποίηση έως 90+30 mg
 - Διούρηση 12 λίτρα/μέρα
 - Καλή ανοχή στο φάρμακο. Το λαμβάνει 3έτη, χωρίς να αναφέρει δυσκολία στη λήψη των υγρών
 - Δεν παρουσίασε ποτέ ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- 

Θεραπεία με Tolvartan

Μέτρα που μπορεί να περιορίσουν την πολυουρία

- Διατροφικές αλλαγές 
 - Μείωση άλατος και πρωτεΐνης (<5gr Na/μέρα και πρωτεΐνη 0,8-1gr/kg/μέρα και αποφυγή ιδίως τις βραδινές ώρες)
 - Λήψη κύριου γεύματος το μεσημέρι και επιλογή ελαφρού γεύματος το βράδυ
- Ώρα λήψης φαρμάκου  Αποφυγή λήψης 2^{ης} δόσης φαρμάκου μετά τις 17:00

Interaction Between Determinants Governing Urine Volume in Patients With ADPKD on Tolvaptan and its Impact on Quality of Life



Methods



German **AD(H)PKD** registry



Patients with ADPKD

N = 75

(Collecting 24-h urine during up-dosing with tolvaptan)



Urine analysis for volume, osmolality & osmoles



QOL assessment using **SF-12** & **PRO** questionnaires on treatment

Findings



- Strongest increase occurred immediately after therapy initiation
- Younger patients & those with a better kidney function experienced a larger relative rise in urine volume

Factors influencing urine volume

- **Modifiable** - Sodium & potassium intake
- **Non-modifiable** - Age & weight



No change in QOL in relation to treatment & urine volume

ADPKD Autosomal dominant polycystic kidney disease QOL Quality of life PRO Patient related outcomes

KI REPORTS
Kidney International Reports


Todorova P & Arjune S et al, 2023

Visual abstract by:
Krithika Mohan, MD, DNB

@krithicism

Conclusion This study provides an in-detail analysis of factors associated with the degree of polyuria on tolvaptan and puts them into the context of QoL. These findings will contribute to optimized patient counselling regarding this treatment option in ADPKD.

Συνοψίζοντας...

- Η θεραπεία με tolvartan είναι η πρώτη εγκεκριμένη θεραπεία για ADPKD
 - Επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου
 - Καθυστερεί την ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση
 - Μειώνει τα επεισόδια άλγους και λοιμώξεων
- 

Σας ευχαριστώ