

ΕΜΠΟΔΙΑ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΤΟΛΒΑΠΤΑΝΗΣ ΣΕ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΑΧΕΙΑ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Β. Φιλιοπούλου¹, Χ. Μελεξοπούλου¹, Σ. Ρηγόγλου¹, Γ. Καρδάρα¹, Κ. Βαλλιάνου¹, Ε. Καραβασίλης², Γ. Ντούνας³, Ε. Ευσταθόπουλος⁴, Ι. Ν. Μπολέτης¹, Σ. Μαρινάκη¹

¹Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»

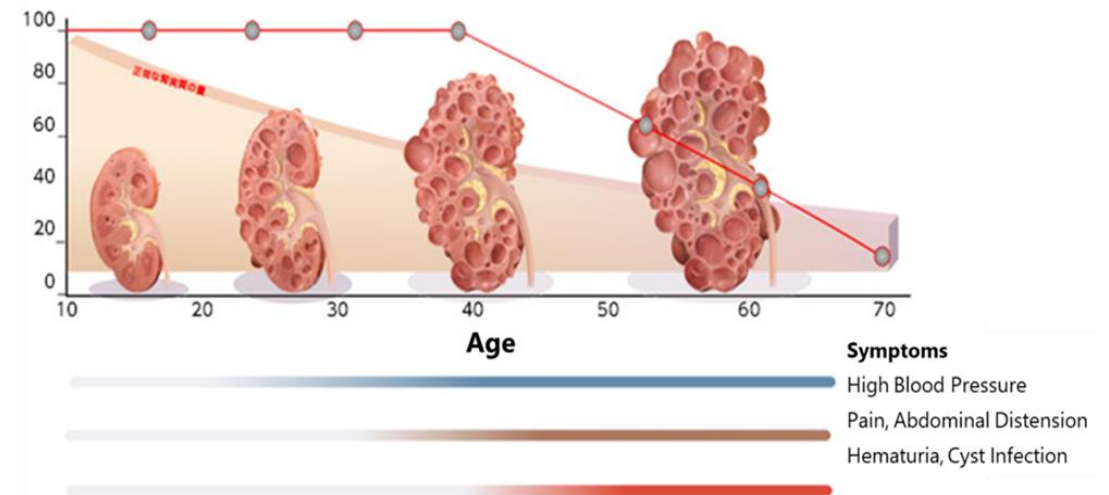
²Ιατρική Σχολή Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

³Διαγνωστικό Κέντρο «Ιατροδιάγνωση», Αθήνα

⁴2ο Τμήμα Ακτινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Αυτοσωματική Επικρατούσα Πολυκυστική Νόσος Νεφρών (ADPKD)

- Η πιο συχνή κληρονομική πάθηση των νεφρών (1/400 – 1/1000)
 - 80% μεταλλάξεις στο γονίδιο PKD1 (πολυκυστίνη 1, PC1)
 - 15% μεταλλάξεις στο γονίδιο PKD2 (πολυκυστίνη 2, PC2)
 - 5% μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια : GANAB, DNAJB11
- Δημιουργία νεφρικών κύστεων – κυρίως άπω νεφρώνα- αυξάνονται σε αριθμό και μέγεθος οδηγώντας σε νεφρική ανεπάρκεια
- 50% εμφανίζουν ΤΣΧΝΝ έως την ηλικία των 60 ετών
- Πρωτοπαθής νεφρική νόσος για το 5-10% των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση



<https://www.regenephro.co.jp/en/news/2023-12-04/>

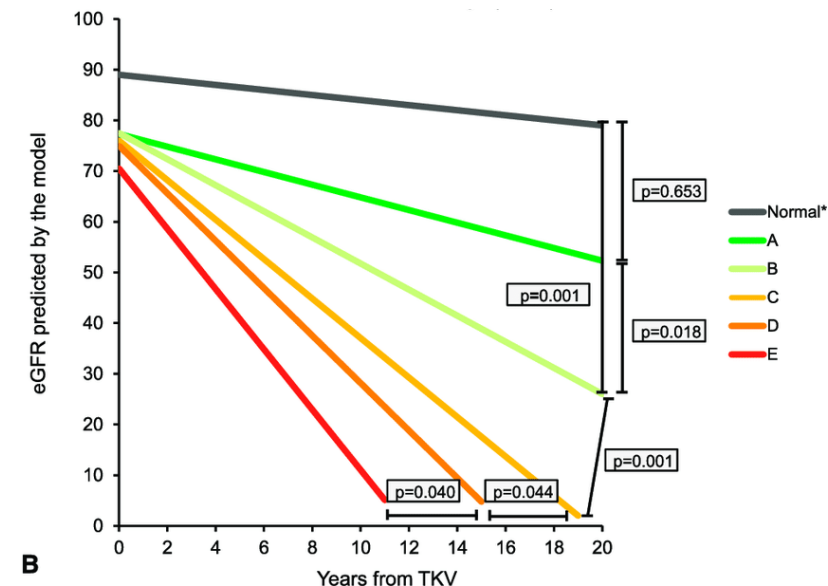
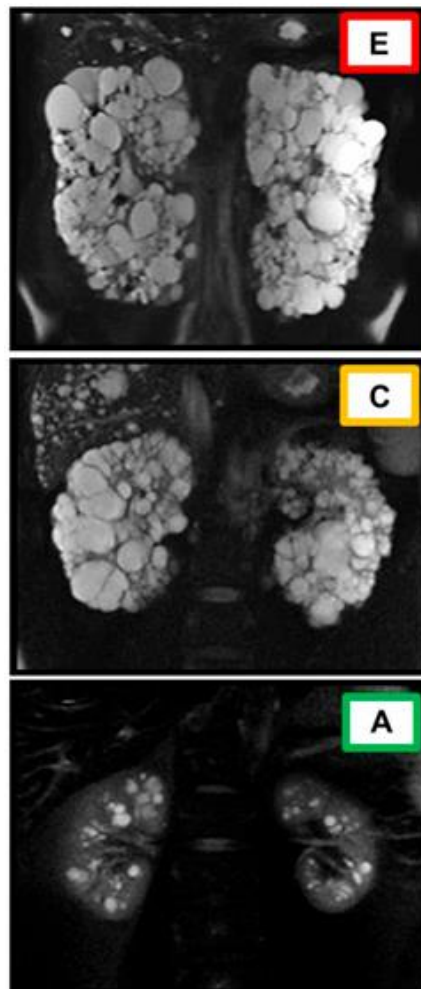
Nobakht et all. Kidney Med. 2(2):196-208

Ταξινόμηση πρόγνωσης κατά Mayo Clinic

Υπολογισμός TKV (Total Kidney Volume) με CT ή MRI και προσαρμογή στο ύψος (HtTKV) και την ηλικία του ασθενούς

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

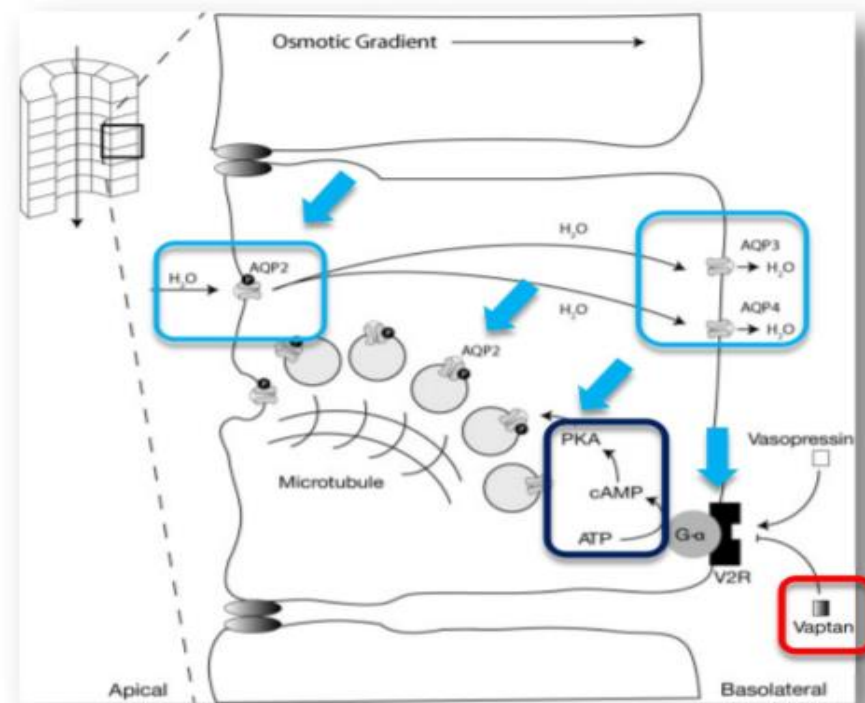
eGFR units=mL/min/1.73 m²/yr.



- 1A: προβλεπόμενη ηλικία ΤΣΧΝΝ στα 77 έτη
- 1E: προβλεπόμενη ηλικία έναρξης ΤΣΧΝΝ τα 42 έτη

Τολβαπτάνη

- Εκλεκτικός ανταγωνιστής υποδοχέων V_2 βαζοπρεσίνης
- Μεγαλύτερη συγγένεια από τον φυσικό προσδέτη
- ↓ [cAMP] = 🚫 πολλαπλασιασμού και συσσώρευσης υγρών



Τολβαπτάνη

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>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>Dose of tolvaptan 120 mg/d (55%), 90 mg/d (21%), 60 mg/d (24%)</p>		<p>Ability to tolerate tolvaptan after an 8-week run-in</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>Dose of tolvaptan 120 mg/d (61%), 90 mg/d (30%), 60 mg/d (10%)</p>	
<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>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>	

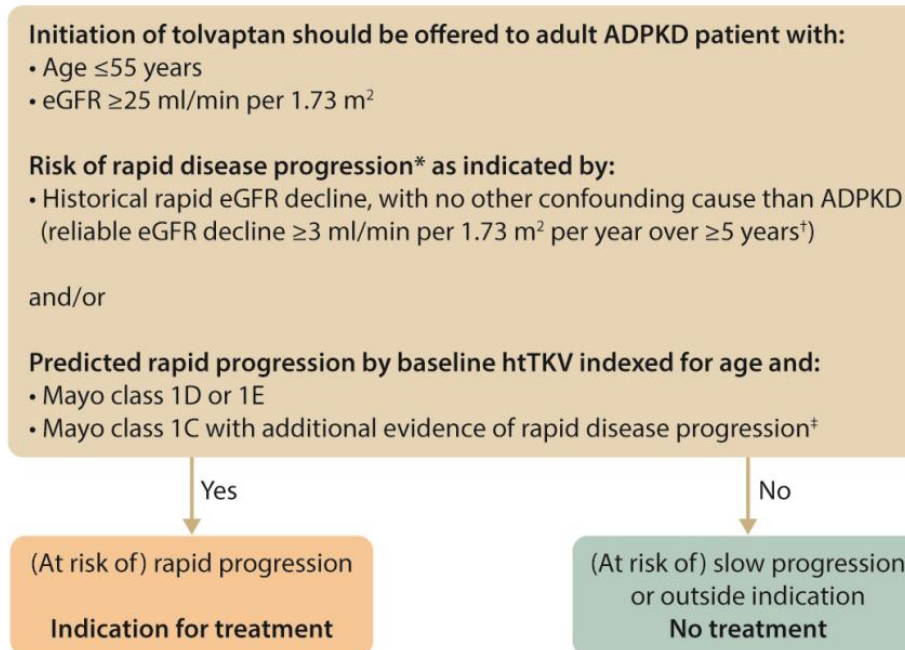
Torres et al. N Engl J Med 2012;367:2407-18.

Torres et al. N Engl J Med 2017; 377;20.

KDIGO ADPKD Guideline-Public Review 2023

Τολβαπτάνη

Recommendation 4.1.1.1: We recommend initiating tolvaptan treatment in adults with ADPKD **aged 18-55 years** with an estimated glomerular filtration rate (**eGFR**) **≥25 ml/min/1.73 m²** who have or are at risk for **rapidly progressive disease**



Ανεπιθύμητες ενέργειες και Αντενδείξεις

Table 2. Most Common Adverse Events and Serious Adverse Events.*

Event	Tolvaptan (N = 961)	Placebo (N = 483)
	<i>no. of patients with event (%)</i>	
Adverse events more common in tolvaptan group		
Thirst	531 (55.3)†	99 (20.5)
Polyuria	368 (38.3)†	83 (17.2)
Nocturia	280 (29.1)†	63 (13.0)
Headache	240 (25.0)	120 (24.8)
Pollakiuria‡	223 (23.2)†	26 (5.4)
Dry mouth	154 (16.0)	59 (12.2)
Diarrhea	128 (13.3)	53 (11.0)
Fatigue	131 (13.6)	47 (9.7)
Dizziness	109 (11.3)	42 (8.7)
Polydipsia	100 (10.4)†	17 (3.5)
Serious adverse events more common in tolvaptan group		
Alanine aminotransferase elevation	9 (0.9)	2 (0.4)
Aspartate aminotransferase elevation	9 (0.9)	2 (0.4)
Chest pain	8 (0.8)	2 (0.4)
Headache	5 (0.5)	0

Absolute

- eGFR at initiation <25 ml/min per 1.73 m²
- Planning pregnancy, pregnancy, or breastfeeding
- Medical conditions associated with or at high risk of volume depletion
- Inability to respond or perceive thirst
- Uncorrected hypernatremia
- Urinary tract obstruction
- Strong CYP3A inhibitors*
- Significant liver disease unless due to PLD

Relative

- History of gout
- Moderate CYP3A inhibitors[†], P-gp inhibitors[‡], grapefruit juice
- Urinary incontinence

TEMPO 3: 4 : Το 23% των ασθενών διέκοψε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Σκοπός της μελέτης

- Αναδρομική μελέτη ασθενών με ADPKD που παρακολουθούνται στο κέντρο μας (2019 -2023)
- Καταγραφή των επιδημιολογικών και κλινικών παραμέτρων
- Αποσαφήνιση εμποδίων στη χρήση της τολβαπτάνης σε πολυκυστικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου για ταχεία εξέλιξη της νόσου

Ασθενείς και Μέθοδοι

- 280 ασθενείς με ADPKD
- Ο ολικός νεφρικός όγκος (TKV) μετρήθηκε με MRI χωρίς γαδολίνιο με ημιαυτόματη στερεολογική μέθοδο (Myrian software).
- Αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου για ταχεία εξέλιξη της νεφρικής νόσου έγινε με το μοντέλο πρόβλεψης της Mayo Clinic: ηλικία 18-55 έτη, eGFR ≥ 25 ml/min/1.73m² και κατηγορία 1C-1E (απεικονιστική ταξινόμηση Mayo Clinic).
 - 186 ασθενείς υπεβλήθησαν σε ογκομέτρηση
 - 139 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για χορήγηση τολβαπτάνης: **1C (n=57), 1D (n=52) και 1E (n=30)**

Επιδημιολογικοί και Κλινικοί παράμετροι

139 πληρούσαν τα κριτήρια για τη χορήγηση της τολβαπτάνης.

- 85 ασθενείς (61.1%) έλαβαν το φάρμακο
- 54 ασθενείς (38.8%) αρνήθηκαν

Χαρακτηριστικά
Ασθενών

	ΛΗΨΗ ΤΟΛΒΑΠΤΑΝΗΣ (ΝΑΙ) n=85 (61.1%)	ΛΗΨΗ ΤΟΛΒΑΠΤΑΝΗΣ (ΟΧΙ) n =54 (38.8%)
Φύλο (άρρεν/θήλυ)	44 (51.8%)/ 41 (48.2%)	18 (33.3%) / 36 (66.7%)
Ηλικία (έτη)	41.5	38.5
BMI (Kg/m ²)	23.18	23.15
Οικογενειακό Ιστορικό (ναι)	78 (91.8%)	47 (87%)
Αρτηριακή Υπέρταση (ναι)	53 (62.3%)	24 (44.4%)
Ουρολογικές επιπλοκές (ναι)	70 (83.3%)	20 (37%)
1C	31 (36.5%)	26 (48.1%)
1D	35 (41.2%)	17 (31.5%)
1E	19 (22.3%)	11 (20.4%)

Αποτελέσματα

Λήψη τολβαπατάνης (ναι)	Odds Ratio	p - value	95% Conf. Interval
Φύλο (άρρεν)	2.91	0.44	0.772, 10.954
Ηλικία (έτος)	1.05	0.178	0.978, 1.129
BMI (kg/m ²)	0,91	0.087	0.812, 1.014
Οικογενειακό ιστορικό (ναι)	1.06	0.956	0.139, 8.06
Κάπνισμα (ναι)	0.77	0.691	0.206, 2.848
Αρτηριακή υπέρταση (ναι)	2.68	0.188	0.617, 11.674
Ουρολογικές επιπλοκές (ναι)	1.5	0.497	0.463, 4.889
eGFR	0.978	0.018	0.959, 0.99
MAYO CI (d vs c)	2.01	0.334	0.487, 8.306
MAYO CI c vs e)	1.29	0.786	0.207, 7.984

Αίτια μη λήψης τολβαπτάνης

- Πολυουρία (48%)
- Επιθυμία τεκνοποίησης (15%)
- Συννοσηρότητες (10%)
- Αδιευκρίνιστοι λόγοι (10%)
- Επαγγελματικές υποχρεώσεις (7%)
- Διακοπή παρακολούθησης (5%)
- Δυσπιστία ως προς το όφελος (5%)



Συμπεράσματα

- Το 40% των ασθενών υψηλού κινδύνου για ταχεία εξέλιξη της νόσου επέλεξε να μη λάβει θεραπεία με τολβαπτάνη.
- Ο eGFR είναι η μοναδική παράμετρος που διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τολβαπτάνη έναντι αυτών που δεν έλαβαν αν και είχαν ένδειξη, με τους πρώτους να εμφανίζουν χαμηλότερο eGFR ($p=0.018$)
- Η πολυουρία ήταν ο κύριος λόγος για την άρνησή τους να λάβουν την ενδεδειγμένη θεραπεία.
- Στρατηγικές για τον περιορισμό της παρενέργειας αυτής θα μπορούσαν να διευρύνουν τη θεραπεία με τολβαπτάνη σε ασθενείς με ADPKD.

Σας ευχαριστώ!