

Department II of Internal Medicine, Nephrology, Rheumatology, Diabetes and General Internal Medicine University Hospital of Cologne

# Management des Patienten mit ADPKD: Wer profitiert von Tolvaptan?

**Prof. Dr. Thomas Benzing** 

Klinik II für Innere Medizin, Uniklinik Köln



31-jähriger Mann mit bekannter ADPKD (pos. FA: Vater und ein Bruder erkrankt), Sportlehrer, sportlich äußerst aktiv. Langjährige arterielle Hypertonie (Candesartan 32 mg, Amlodipin 5 mg), jährlich etwa 1x Makrohämaturie, keine Infektionen, ansonsten keine relevanten VE.

31-jähriger Mann mit bekannter ADPKD (pos. FA: Vater und ein Bruder erkrankt), Sportlehrer, sportlich äußerst aktiv. Langjährige arterielle Hypertonie (Candesartan 32 mg, Amlodipin 5 mg), jährlich etwa 1x Makrohämaturie, keine Infektionen, ansonsten keine relevanten VE.

Körperliche Untersuchung: RR 125/82, HF 71, muskulös und sehr gut trainiert, BMI 23, Cor/Pulmo o.B., keine Ödeme.

Labor: BB unauffällig, Krea 1.7 mg/dl (eGFR 53 ml/min), restliches Labor unauffällig. Urin-Stix: Ery +, Leuko -, Nitrit -, Eiweiß (+).

**Sono:** Nieren bds. deutlich vergrößert und von unzähligen Zysten durchsetzt, z.T. komplizierte Leberzysten, Parenchym nicht gut abzugrenzen, >10 unkomplizierte Leberzysten.

31-jähriger Mann mit bekannter ADPKD (pos. FA: Vater und ein Bruder erkrankt), Sportlehrer, sportlich äußerst aktiv. Langjährige arterielle Hypertonie (Candesartan 32 mg, Amlodipin 5 mg), jährlich etwa 1x Makrohämaturie, keine Infektionen, ansonsten keine relevanten VE.

#### Management:

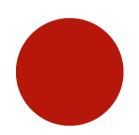
- konsequente Blutdrucksenkung (<120/80 mmHg), weiter viel Sport
- Candesartan ausdosieren, Non-Dipper erkennen, ggf. Abendmedikation (24h-RR)
- wenig Salz und viel trinken (24h-SU)
- mediterrane Diät
- Frauen: östrogenarme Pille

Benzing fragt ...



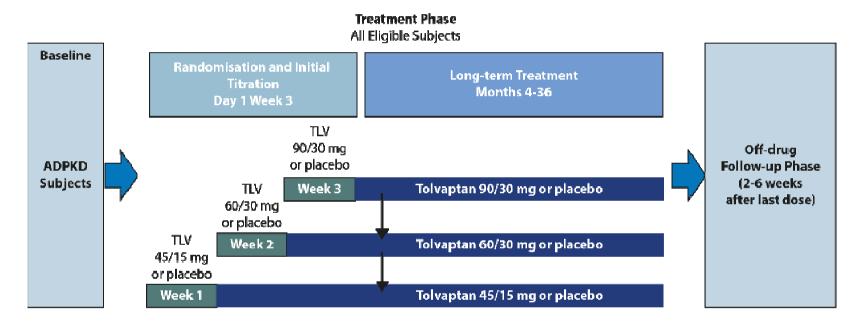
Soll der Patient Tolvaptan zur weiteren Progressionshemmung erhalten?

# **Aktueller Stand:**



Der Einsatz von Tolvaptan bei ADPKD:

 Zugelassen für die Behandlung der ADPKD bei CKD1-3 mit Gefahr der raschen Progression



- Phase 3 multi-center study which enrolled patients from 129 sites in 15 countries
- 1445 patients were randomised (2:1) to tolvaptan (titrated to the highest tolerable regimen) or placebo

Torres et al. (2012) N Engl J Med, 363, 20;367, 2407-18

#### Inclusion criteria

- 18–50 years, male and female with diagnosis of ADPKD
- eCrCl ≥60 mL/min (by Cockcroft–Gault)
- TKV ≥750 ml by MRI at randomization

#### Primary endpoint

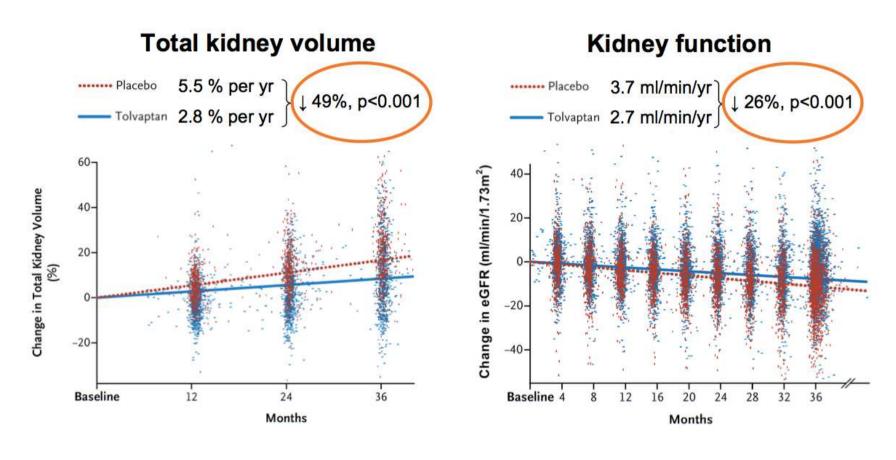
Annualized rate in change of TKV (best predictor of progression)

#### Secondary endpoints

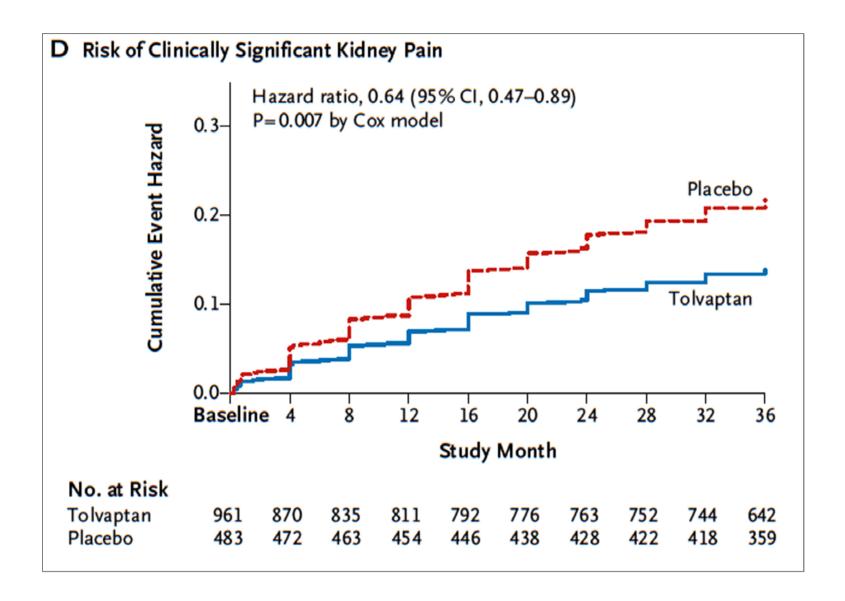
- rate of change in GFR
- Time to multiple ADPKD progression events: kidney pain, albuminuria, hypertension

Torres et al. (2012) N Engl J Med, 363, 20;367, 2407-18

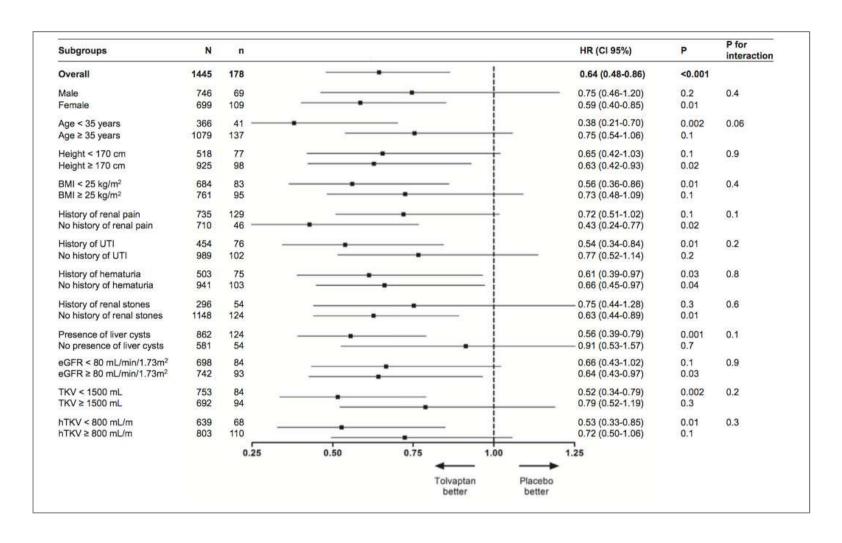
	Characteristic	Tolvaptan (N=961)	Placebo (N=484)	
	Male – no. (%)	495 (51.5%)	251 (51.9%)	
	Age (years)	39±7	39±7	
	Race – White (%)	810 (84.3%)	408 (84.3%)	
	Race - Asian (%)	121 (12.6%)	62 (12.8%)	
	Total kidney volume (ml)	1705±921	1668±873	
	Height-adjusted total kidney volume (ml/m)	979±515	958±483	
	Total kidney volume <1000 ml	197 (20.5)	101 (20.9)	
	Serum creatinine – mg/dl	1.05±0.30	1.04±0.32	
	Reciprocal of serum creatinine	102.27±27.21	104.30±35.60	
	Estimate creatinine clearance (ml/ min)	104.08±32.76	103.80±35.60	
	Estimated GFR (ml/min/1.73 m²)	81.35±21.02	82.14±22.73	
	eCrCl <80ml/min	242 (25.2)	130 (26.9)	



Torres et al. (2012) N Engl J Med, 363, 20;367, 2407-18



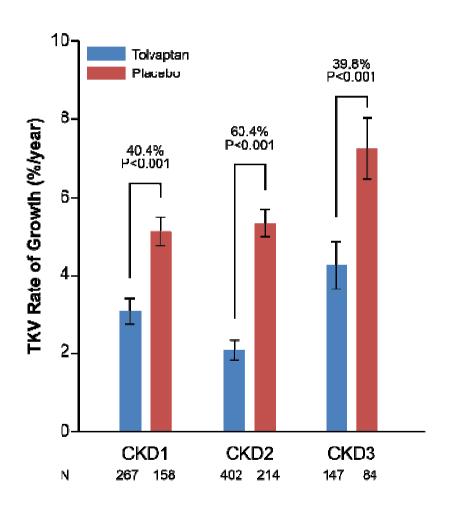
# Tolvaptan senkt die Belastung durch Schmerzen



Torres et al. (2016) Am J Kidney Dis, epub ahead of print

# Tolvaptan wirkt bei CK1-3

Post-hoc Analyse der TEMPO 3:4 Studie



 Vergleichbare Wirksamkeit auf das Größenwachstum der Nieren (TKV Growth) in allen Stadien der Nierenfunktion

Torres et al. (2016) Clin J Am Soc Nephrol 11, 803-11

# Fazit für die Praxis:



#### Tolvaptan ...

- verlangsamt die Progression der ADPKD gemessen an der Zunahme des TKV
- vermindert die Abnahme der Nierenfunktion um 26% (in einer 3-Jahres-Studie)
- senkt die Belastung durch Nierenschmerzen, beeinflusst jedoch nicht das Leberzystenwachstum

Argumente gegen Tolvaptan ...



" Der Effekt von Tolvaptan ist ja marginal und eher zu vernachlässigen."

# Effect on rate of eGFR loss and tolerability Comparison with other renoprotective agents

**Kindly provided by Ron Gansevoort, Groningen** 

			Annual eGFR loss			Withdrawal
		_	Placebo	Active	Effect	rate
NEJM 1993 <sup>1</sup>	DM	ACEi	NA	NA	-35%	-47%
NEJM 1994 <sup>2</sup>	Various	Low BP	-3.9	-2.8	-28%	NA
		LPD	-3.9	-2.8	-28%	NA
NEJM 2001 <sup>3</sup>	DM	A2A	-5.2	-4.4	-15%	-24%
NEJM 2001 <sup>4</sup>	DM	A2A	-6.5	-5.5	-15%	–19%
NEJM 2012 <sup>5</sup>	ADPKD	V2RA	-3.7	-2.6	-26%	-23%

<sup>1.</sup> Lewis EJ et al. N Eng J Med 1993;329:1456–62

<sup>2.</sup> Klahr S et al. N Engl J Med 1994;330:877-84

<sup>3.</sup> Brenner BM et al. N Engl J Med 2001;345:861-69

<sup>4.</sup> Lewis EJ et al. N Engl J Med 2001;345:851–60

<sup>5.</sup> Torres VE et al. N Eng J Med 2012;367:2407-18

Argumente gegen Tolvaptan ...



"Ein Effekt auf das Nierenvolumen sagt noch gar nichts über die Nierenfunktion."

# Benzing denkt ...

## The problems with ADPKD trials ...



- ADPKD ist eine langsam voranschreitende Erkrankung, die eine Therapie über eine sehr lange Zeit (lebenslang?) benötigt
- Studien, die Nierenfunktionsabnahme adressieren sind deshalb extrem schwierig, aufwändig und kostspielig. Gleichzeitig ist die Anzahl der Patienten limitiert.

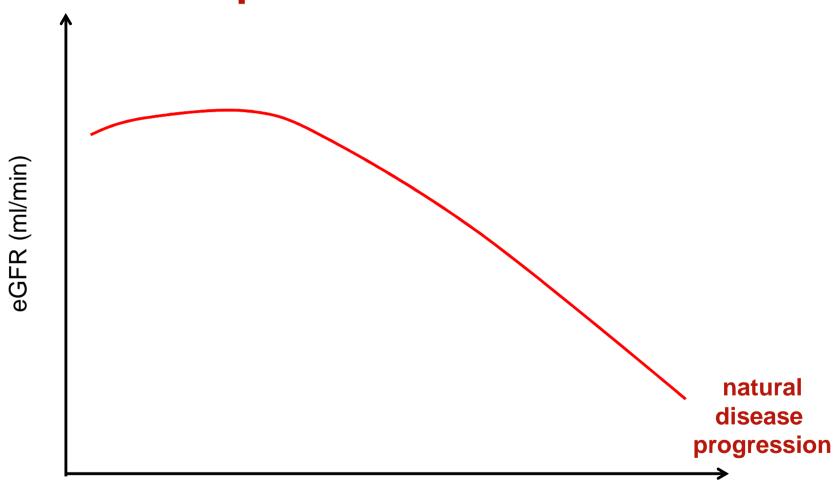
# Benzing denkt ...

## The problems with ADPKD trials ...

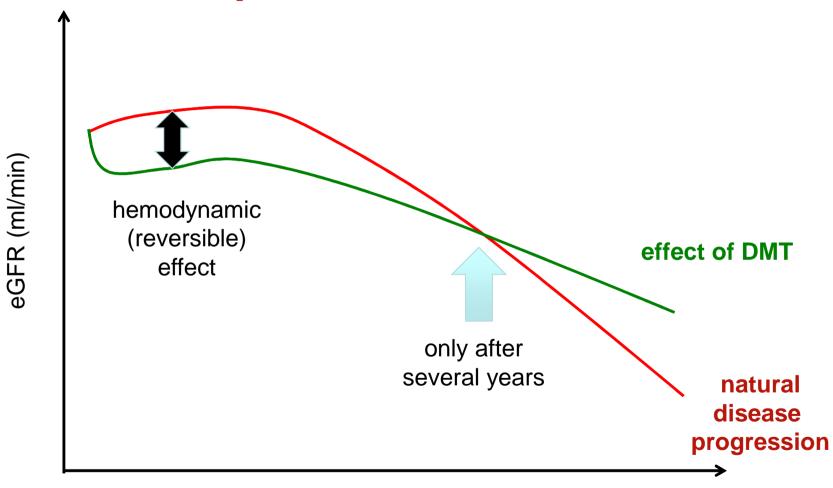


- ADPKD ist eine langsam voranschreitende Erkrankung, die eine Therapie über eine sehr lange Zeit (lebenslang?) benötigt
- Studien, die Nierenfunktionsabnahme adressieren sind deshalb extrem schwierig, aufwändig und kostspielig. Gleichzeitig ist die Anzahl der Patienten limitiert.
- Akute Effekte auf die eGFR (hämodynamisch) können einen Benefit besonders lange maskieren

# The problem with eGFR as a primary endpoint in ADPKD trials



# The problem with eGFR as a primary endpoint in ADPKD trials



# Benzing denkt ...

## The problems with ADPKD trials ...

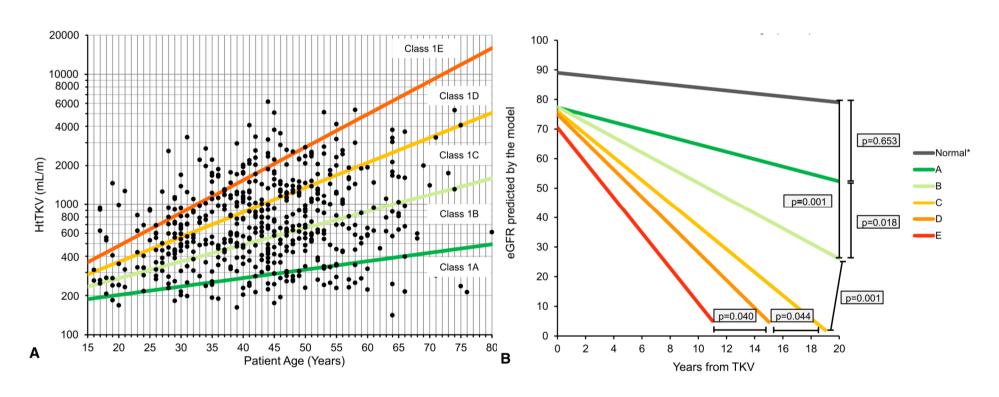


 Deshalb werden Surrogatparameter oder Biomarker gebraucht (ist TKV wirklich ein guter Biomarker?) ...

# The discussion about TKV ...

- CRISP data: Baseline htTKV greater than 600 ml/m is the best identified predictor of progression (in early stages of the disease).
- But: htTKV is far less well suited for follow-up studies (possible in cohorts, almost impossible in individuals due to large variations)
- In contrast: If you lower cholesterol with a drug you are pretty sure that you do something good in the individual patient.

# The discussion about TKV ...



Validiert and CRISP Kohorte, Mayo clinic Kohorte, HALT PKD Kohorte

# The discussion about TKV ...

• FDA released new guidance for use for the biomarker TKV in ADPKD trials.

**Contains Nonbinding Recommendations** 

Qualification of Biomarker—Total Kidney Volume in Studies for Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

**Guidance for Industry** 

This guidance represents the current thinking of the Food and Drug Administration's (FDA) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Biomarker Qualification Program (email: CDER-BiomarkerQualificationProgram@fda.hhs.gov).

# Fazit für die Praxis:



### Tolvaptan ...

- verlangsamt die Progression der ADPKD gemessen an der Zunahme des TKV um 49%
- vermindert die Abnahme der Nierenfunktion um 26% (in einer 3-Jahres-Studie)
- beeinflusst auch Surrogatparameter der Verschlechterung günstig (Albuminurie, intrarenaler Gefäßwiderstand)
- vermindert Schmerzen

Argumente gegen Tolvaptan ...



" Das kann man Patienten doch nicht zumuten. "

# Here are things to consider ...

- Motivation, Aufklärung und Kommunikation ist entscheidend: ABER: Let the patient decide.
- Problematisch: Nachteulen, Schichtarbeit, hyperaktive Patienten mit wenig Schlaf, nach 3 Monaten setzen nach den Studien kaum noch Patienten die Medikation ab
- Polyurie ist IMMER EIN THEMA. Was sagen wir den Patienten: Polyurie 1x/Stunde tagsüber, Nykturie 1-3x/Nacht

```
Fakt: eGFR >60: +4.3 L (1.7 auf 6.0 L/d)
eGFR 30-60: +3.1 L (2.8 auf 5.9 L/d)
eGFR <30: +2.9 L (3.1 auf 6.1 L/d)
```

- Medikamentengabe 6.00 Uhr und 15.00 Uhr
- Immer Diuretika stoppen und RR-Medikation anpassen vor dem Umsetzen auf Tolvaptan



# Soll der Patient Tolvaptan zur weiteren Progressionshemmung erhalten?

Was kann Tolvaptan erzielen?

Verzögerung der Dialysepflicht.

Aber: nur etwa 50% der ADPKD-Patienten werden dialysepflichtig.

Folglich: Selektion der Patienten erforderlich.

WAS KÖNNTE BEI DER ENTSCHEIDUNG HELFEN?

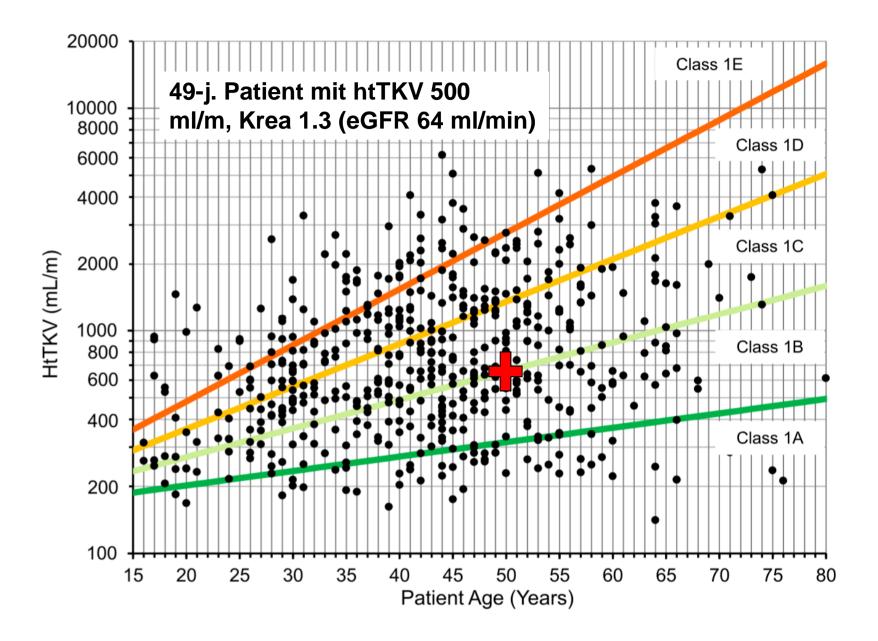


# Soll der Patient Tolvaptan zur weiteren Progressionshemmung erhalten?

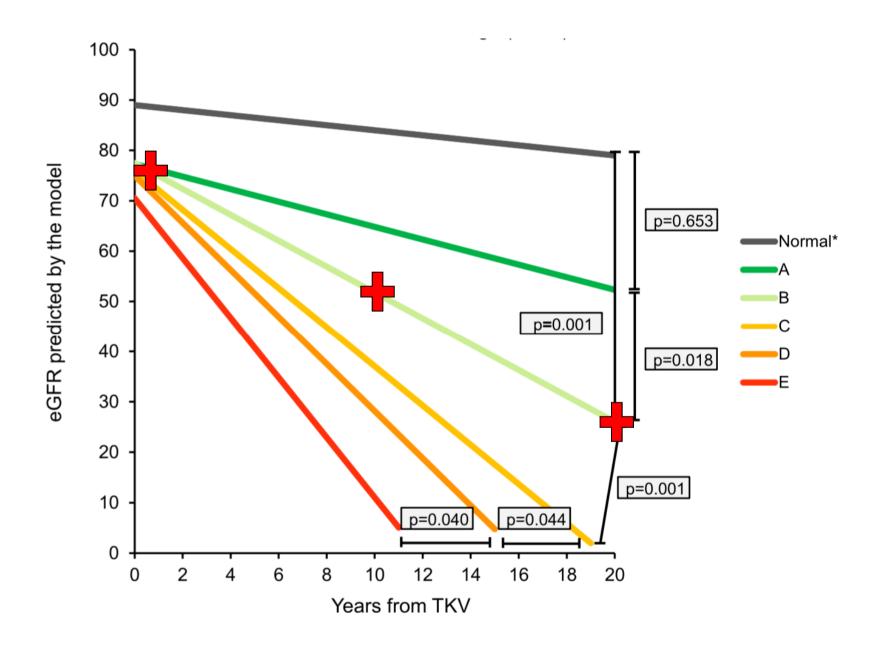
Einschlusskriterien in die Studie alleine sind wenig geeignet zur Entscheidung im real life setting.

#### **Inclusion criteria TEMPO 3:4**

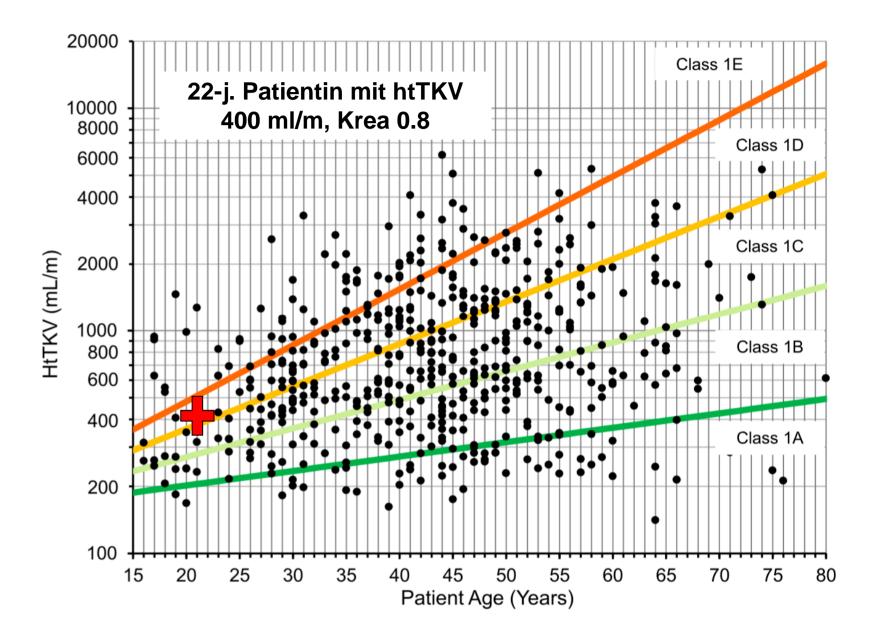
18–50 years, male and female with diagnosis of ADPKD eCrCl ≥60 mL/min (by Cockcroft–Gault) TKV ≥750 ml by MRI at randomization



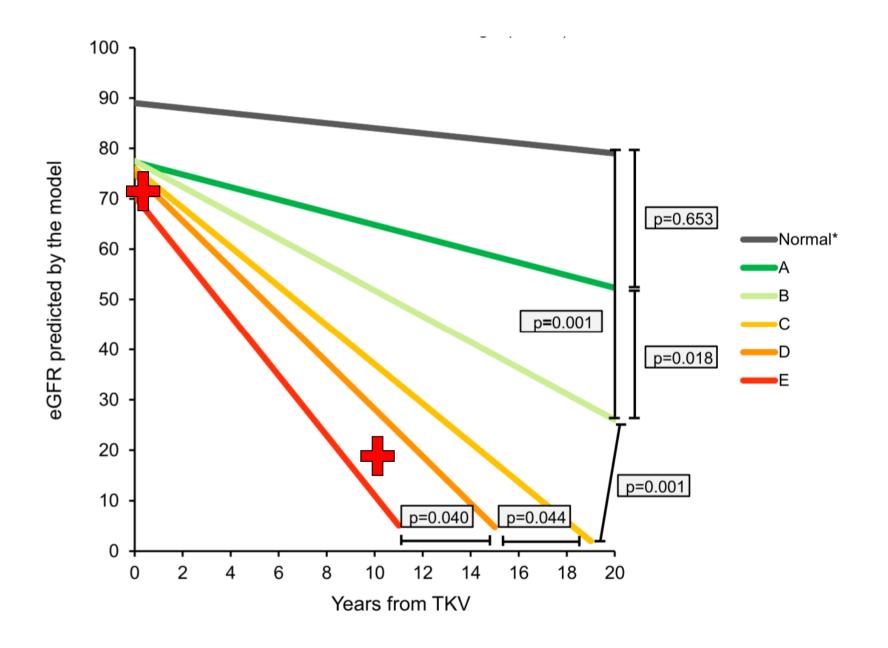
Irazabal et al. (2015) J Am Soc Nephrol 26(1):160-72



Irazabal et al. (2015) *J Am Soc Nephrol* 26(1):160-72

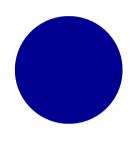


Irazabal et al. (2015) J Am Soc Nephrol 26(1):160-72



Irazabal et al. (2015) J Am Soc Nephrol 26(1):160-72

# Benzing denkt ...



Eine logische Hierarchie an Fragen kann bei der individualisierten Entscheidung zur Tolvaptan-Therapie helfen (ERA-EDTA Konsens).

# Einleitung einer Therapie mit Tolvaptan zur Progressionshemmung bei ADPKD

- 1. Nierenfunktion nach Alter und CKD Stadium 1–3
- 2. Verlauf von Nierenfunktion oder Nierenvolumen über die Zeit
- 3. Alterskorrigiertes Nierenvolumen
- 4. Prognosebasierte Progressionsmodelle
- 5. Andere Indikatoren für eine schnelle Progression Familienanamnese usw.

31-jähriger Mann mit bekannter ADPKD (pos. FA: Vater und ein Bruder erkrankt), Sportlehrer, sportlich äußerst aktiv. Langjährige arterielle Hypertonie (Candesartan 32 mg, Amlodipin 5 mg), jährlich etwa 1x Makrohämaturie, keine Infektionen, ansonsten keine relevanten VE.

Körperliche Untersuchung: RR 125/82, HF 71, muskulös und sehr gut trainiert, BMI 23, Cor/Pulmo o.B., keine Ödeme.

Labor: BB unauffällig, Krea 1.7 mg/dl (eGFR 53 ml/min), restliches Labor unauffällig. Urin-Stix: Ery +, Leuko -, Nitrit -, Eiweiß (+).

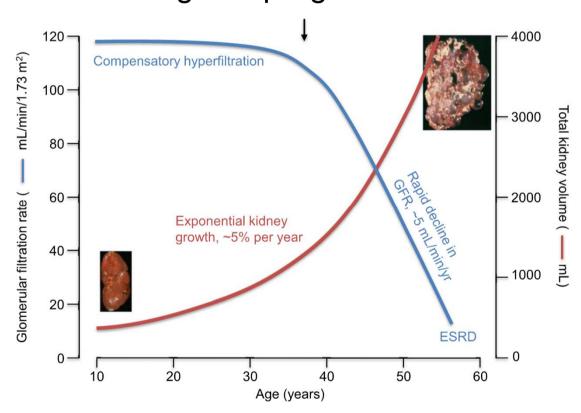
Stadium CKD3a im Alter von 31 Jahren: Der Patient hat schon 50% seiner Nierenfunktion verloren.

# **Einleitung einer Therapie mit Tolvaptan zur Progressionshemmung bei ADPKD**

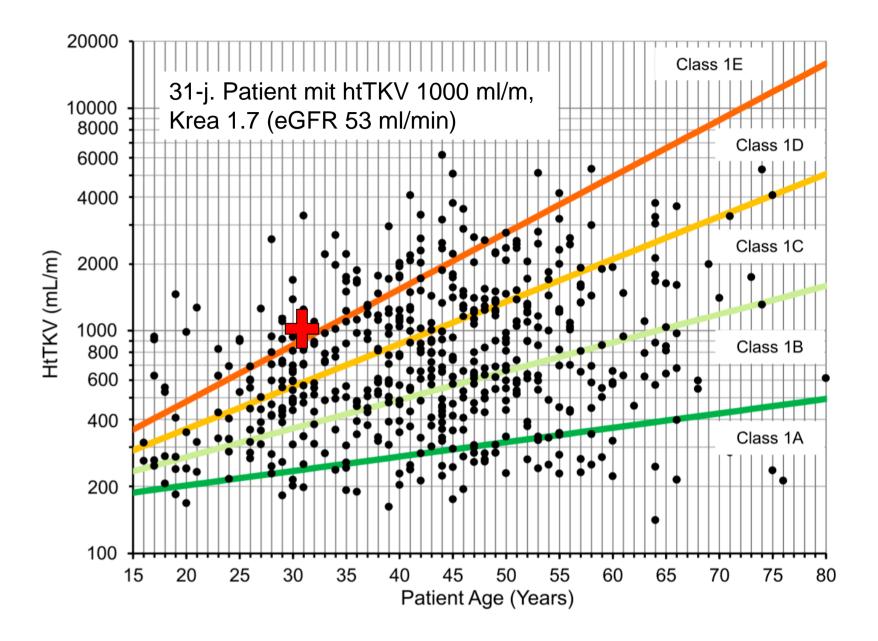
- 1. Nierenfunktion nach Alter und CKD Stadium 1-3
- 2. Verlauf von Nierenfunktion oder Nierenvolumen über die Zeit
- 3. Alterskorrigiertes Nierenvolumen
- 4. Prognosebasierte Progressionsmodelle
- 5. Andere Indikatoren für eine schnelle Progression Familienanamnese usw.



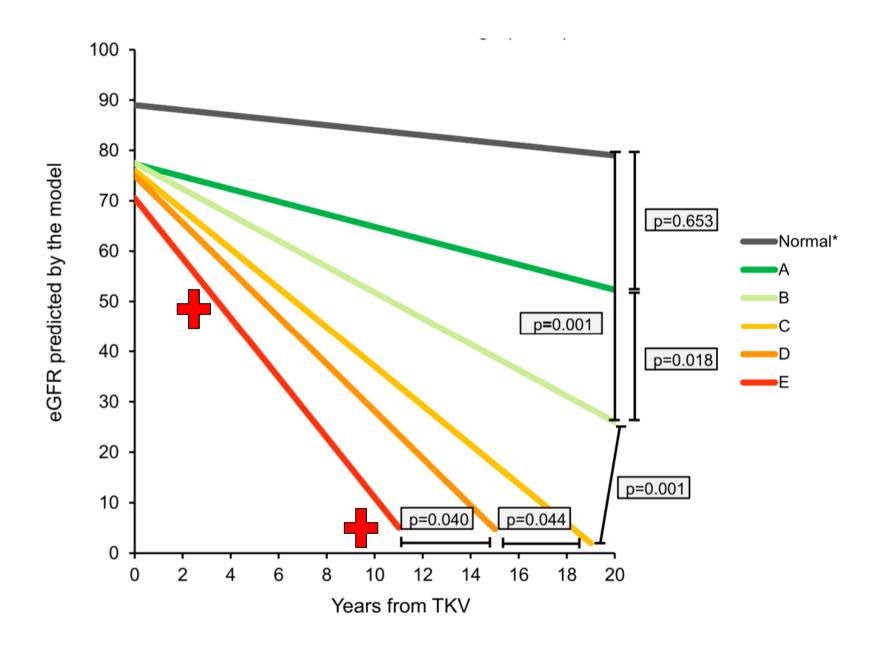
Die autosomal-dominante Nierenerkrankung ist eine langsam progrediente Erkrankung ...



Grantham JJ. Pediatr Nephrol 2015;30:1053–62. Antignac C et al. J Am Soc Nephrol 2015;26: 2081–95.



Irazabal et al. (2015) J Am Soc Nephrol 26(1):160-72



Irazabal et al. (2015) *J Am Soc Nephrol* 26(1):160-72

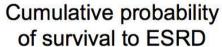
# **Einleitung einer Therapie mit Tolvaptan zur Progressionshemmung bei ADPKD**

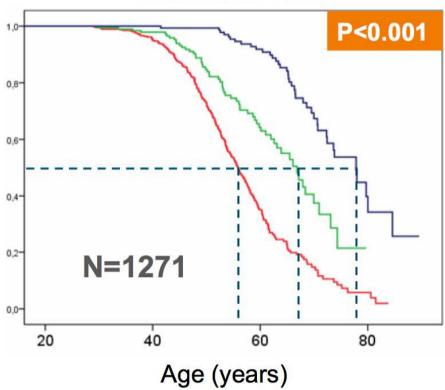
- 1. Nierenfunktion nach Alter und CKD Stadium 1-3
- 2. Verlauf von Nierenfunktion oder Nierenvolumen über die Zeit
- 3. Alterskorrigiertes Nierenvolumen
- 4. Prognosebasierte Progressionsmodelle
- 5. Andere Indikatoren für eine schnelle Progression Familienanamnese usw.

# **Einleitung einer Therapie mit Tolvaptan zur Progressionshemmung bei ADPKD**

- 1. Nierenfunktion nach Alter und CKD Stadium 1-3
- 2. Verlauf von Nierenfunktion oder Nierenvolumen über die Zeit
- 3. Alterskorrigiertes Nierenvolumen
- 4. Prognosebasierte Progressionsmodelle
- 5. Andere Indikatoren für eine schnelle Progression Familienanamnese usw.

# Die Bedeutung des Genotyps (FA) ...





Mutation of PKD2: Median age at ESRD: 77.8 yrs

Non truncating mutation of PKD1: Median age at ESRD: 65.8 yrs

Truncating mutation of PKD1: median age at ESRD: 55.1 yrs

Courtesy of Yannick Lemeur

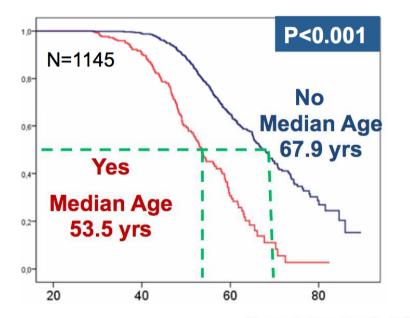
Cornec-Le Gall E et al. J Am Soc Nephrol 2013;24:1006–1013. Cornec-Le Gall E et al. J Am Soc Nephrol 2015 doi:10.1681/ASN.2015010016.

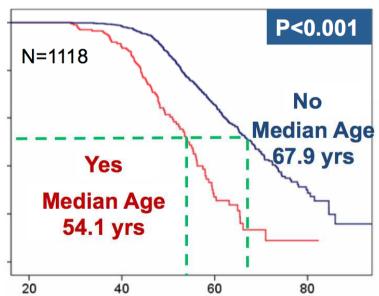
# Die Bedeutung früher Komplikationen ...

Treatment of Hypertension < age 35

First urological complication < age 35 :

- ·Flank pains related to cysts,
- Cyst infection or
- Macroscopic Hematuria





**Cumulative Probability of Survival to ESRD** 

Courtesy of Yannick Lemeur

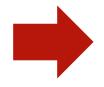
Cornec-Le Gall E et al. J Am Soc Nephrol 2015 doi:10.1681/ASN.2015010016.

31-jähriger Mann mit bekannter ADPKD (pos. FA: Vater und ein Bruder erkrankt), Sportlehrer, sportlich äußerst aktiv. Langjährige arterielle Hypertonie (Candesartan 32 mg, Amlodipin 5 mg), jährlich etwa 1x Makrohämaturie, keine Infektionen, ansonsten keine relevanten VE.

#### **Anamnese:**

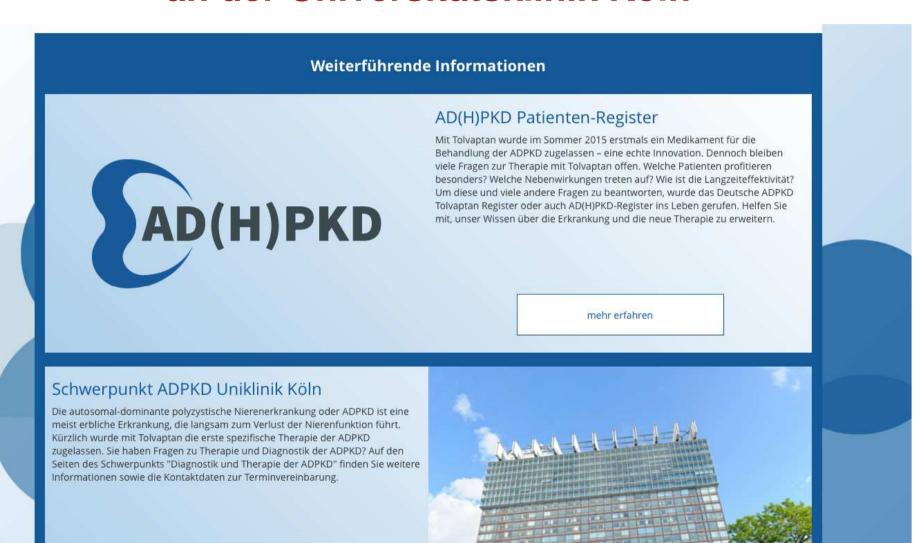
Vater mit 51 Jahren an HD, mit 53 Jahren gestorben an Myokardinfarkt.

Erste Zystenblutung mit 21 Jahren, Hypertonie-Therapie seit 28. Lebensjahr.



Patient erhält bei uns Tolvaptan und verträgt die Therapie gut.

# Das AD(H)PKD Register an der Universitätsklinik Köln



www.adpkd.org