

USO DE TOLVAPTAN A LARGO PLAZO EN ENFERMEDAD POLIQUISTICA RENAL

Mauro Lampo
Servicio de Nefrología

Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Marie E. Edwards,¹ Fouad T. Chebib,¹ Maria V. Irazabal,¹ Troy G. Ofstie,¹ Lisa A. Bungum,¹ Andrew J. Metzger,¹ Sarah R. Senum,¹ Marie C. Hogan,¹ Ziad M. El-Zoghby,¹ Timothy L. Kline ,¹ Peter C. Harris,¹ Frank S. Czerwiec,² and Vicente E. Torres¹

**Clinical Journal of the
American Society of
Nephrology
AGOSTO 2018**

Disregulación del Ca y el AMPc en la patogénesis de la EPQRAD

- Las policistinas regulan la homeostasis intracelular del Ca, la cual a su vez regula los niveles de AMPc.
- Hay desdiferenciación celular a un fenotipo secretor, con altas tasas de proliferación.
- La acumulación de AMPc estimula la secreción de Cl, con arrastre de H₂O y Na y proliferación celular.
- La vasopresina, a través de receptores V₂ estimula la producción de AMPc.

- La eficacia de los antagonistas de receptores V2 en modelos de roedores llevó al inicio de ensayos clínicos con los mismos en el año 2004.
- Estudios preliminares mostraron que dosis diarias de tolvaptan (divididas en 2 tomas) eran necesarias para mantener una osmolaridad urinaria <300 mOsm/kg, implicando una efectiva inhibición del receptor V2.

Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of ADPKD and Its Outcomes (TEMPO 3:4)

- Estudio doble ciego.
- 1445 pacientes de entre 18-50 años.
- Clearance >60 ml/min.
- Tolvaptan vs. Placebo.
- Volumen renal total ↑ 2,8% por año vs. 5,5%
- eGFR ↓ 6,8ml/min/1,73m² vs. 10,1 en el seguimiento por 3 años. (Estudio TEMPO 4:4 hizo seguimiento por 2 años más manteniendo esta diferencia).
- ↑ transaminasas x 3 en el 4,4% vs. 1% (toxicidad hepatocelular en 3 de 1271 ptes que utilizaron tolvaptan).

Replicating Evidence of Preserved Renal Function: an Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD (REPRISE)

- Estudio doble ciego.
- 1370 pacientes.
- 18-55 años con eGFR 25-65ml/min o 56-65 años con eGFR 25-44ml/min.
- Tolvaptan vs. Placebo durante 1 año.
- eGFR ↓ 2,34ml/min vs. 3,61ml/min
- ↑ transaminasas x 3 en el 5,6% vs. 1,2%

Materiales y métodos

- Este estudio incluye todos los pacientes que participaron en Mayo Clinic en ensayos clínicos de tolvaptan.
- 3 estrategias para analizar el efecto del tolvaptan en la ↓ eGFR
 - Se compararon curvas de eGFR en ptes tratados con tolvaptan con controles de estudios observacionales (CRISP y HALT), divididos por sexo, edad y eGFR basal. **Objetivo: determinar si tolvaptan en períodos de 1,1 a 11,2 años ↓ la tasa de disminución del eGFR sin importar la duración del seguimiento.**
 - Se analizaron las curvas de eGFR de ptes con tolvaptan según duración de seguimiento, estratificados por severidad de EPQRAD y estadio de ERC en comparación a controles placebo. **Objetivo: determinar si la ↓ eGFR en ptes con tolvaptan es estable en el tiempo.**
 - Se compararon los valores de eGFR de ptes con tolvaptan con los «predichos» por ecuaciones predictivas validadas. **Objetivo: determinar si tolvaptan alteraba dichas predicciones.**

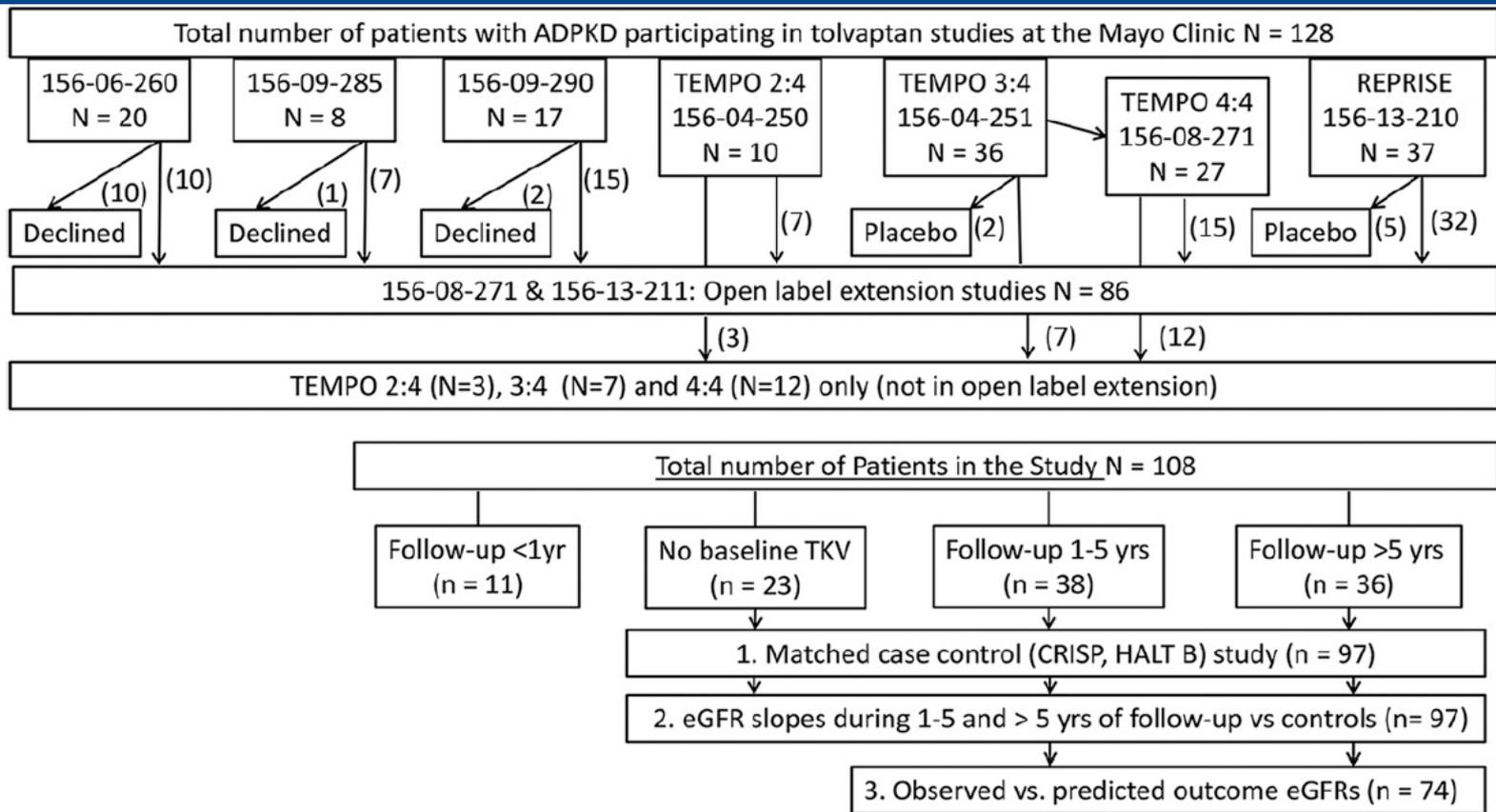


Figure 1. | The flow chart of the study population describes the study sources, enrollment into an open label extension, overall duration of follow-up, and approaches used to evaluate the long-term efficacy of treatment with tolvaptan.

Table 1. Baseline characteristics of the 97 patients treated with tolvaptan for at least 1 year and of 194 control patients matched by sex, age, and baseline eGFR

Characteristics	Patients Treated with Tolvaptan for >1 yr, ^a n=97				Controls, n=194
	With Baseline MRI, n=74		Without Baseline MRI, n=23	All, n=97	
	1–5 yr Follow-Up, n=38	>5 yr Follow-Up, n=36			
Men, n (%)	15 (39)	12 (33)	9 (39)	36 (37)	72 (37)
Age, yr, mean±SD	43±10	42±9	49±9	44±10	44±9
Genetic analysis, n (%)	30 (79)	35 (97)	22 (96)	87 (90)	191 (99)
No mutation detected, n/N (%) ^b	2/30 (7)	0/35 (0)	0/22 (0)	2/87 (2)	7/191 (4)
PKD1 mutation, n/N (%)^b	23/30 (77)	29/35 (83)	17/22 (77)	69/87 (79)	156/191 (82)
Truncating	15/30 (50)	18/35 (51)	14/22 (64)	47/87 (54)	96/191 (50)
Nontruncating	8/30 (27)	11/35 (31)	3/22 (14)	22/87 (25)	60/191 (31)
PKD2 mutation, n/N (%) ^b	5/30 (17)	6/35 (17)	5/22 (23)	16/87 (18)	28/191 (15)
Source study, n (%)					
156–06–260 (17)	5 (13)	4 (11)	0 (0)	9 (9)	—
TEMPO 2:4, 156–04–250 (16)	4 (11)	6 (17)	0 (0)	10 (10)	—
TEMPO 3:4, 156–04–251 (22)	14 (37)	18 (50)	1 (4)	33 (34)	—
REPRISE, 156–13–210 (25)	6 (16)	0 (0)	19 (83)	25 (26)	—
NOCTURNE, 156–09–290 (NCT01451827)	8 (21)	5 (14)	0 (0)	13 (13)	—
156–09–285 (NCT01210560)	1 (3)	3 (8)	3 (13)	7 (7)	—
CRISP (27,28)	—	—	—	—	78 (40)
HALT PKD study B (29)	—	—	—	—	116 (60)
eGFR, ml/min per 1.73 m ² , mean±SD	66±27	78±20	48±23	65±25	64±25
Total kidney volume, ml, mean±SD	2020±1881	1444±759	—	—	—
Irazabal classification (30), n (%)					
1A	1 (3)	0 (0)	—	—	—
1B	7 (18)	9 (25)	—	—	—
1C	13 (34)	16 (44)	—	—	—
1D	12 (32)	7 (19)	—	—	—
1E	5 (13)	4 (11)	—	—	—
CKD stage, n (%)					
1, eGFR>90 ml/min per 1.73 m ²	7 (18)	8 (22)	3 (13)	18 (19)	32 (17)
2, eGFR 60–89 ml/min per 1.73 m ²	13 (34)	18 (50)	3 (13)	34 (35)	69 (36)
3, eGFR 30–59 ml/min per 1.73 m ²	14 (37)	10 (28)	13 (57)	37 (38)	80 (41)
4, eGFR 15–29 ml/min per 1.73 m ²	4 (11)	0 (0)	4 (17)	8 (8)	13 (7)

MRI, magnetic resonance imaging; —, not applicable; TEMPO, Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of ADPKD and Its Outcomes; REPRISE, Replicating Evidence of Preserved Renal Function: an Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD; CRISP, Consortium for Radiologic Imaging Studies of PKD.

^aEleven patients on tolvaptan for <1 year are shown in Supplemental Table 1.

^bPercentage is on the basis of the total number of patients for each class with genetic analysis.

Comparación de curvas de eGFR con controles

- Se comparó a cada paciente tratado (n=97) con 2 casos controles (n=194; 78 del estudio CRISP, 116 del estudio HALT), con características similares.
- La tasa de ↓ eGFR, tanto basal como al mes de iniciado el tratamiento, fue menor en los pacientes tratados con tolvaptan con respecto a los controles. Esta observación se mantuvo independientemente del estadio de ERC.

Table 2. Annualized eGFR slopes (ml/min per 1.73 m² per year) for tolvaptan-treated patients versus controls

CKD Stage	Tolvaptan-Treated Patients			Controls		
	Baseline eGFR	eGFR Slope		Baseline eGFR	eGFR Slope	
		Baseline, Last Follow-Up, n=97	1 Mo, Last Follow-Up, n=97		All, n=194	Best Matched Follow-Up, n=97 ^a
1	102±10 [18]	-1.49±2.88 [18]	-0.72±3.77 ^{b,c} [18]	102±13 [36]	-2.68±1.95 [36] ^d	-2.72±2.34 [18]
2	75±9 [34]	-1.77±2.05 ^{e,f} [34]	-1.77±2.10 ^{e,f} [34]	74±9 [68]	-3.62±2.42 [68] ^d	-3.88±2.47 [34]
3	46±10 [37]	-2.68±1.96 ^{e,f} [37]	-2.53±1.86 ^{e,f} [37]	46±10 [74]	-3.78±1.88 [74] ^d	-4.20±1.59 [37]
4	25±3 [8]	-3.25±0.91 ^c [8]	-3.02±1.06 ^c [8]	28±2 [16]	-3.63±1.37 [16] ^d	-4.43±1.06 [8]
Total	64±25 [97]	-2.20±2.18 ^{g,h} [97]	-1.97±2.44 ^{g,h} [97]	64±25 [194]	-3.50±2.09 [194] ^d	-3.84±2.09 [97]

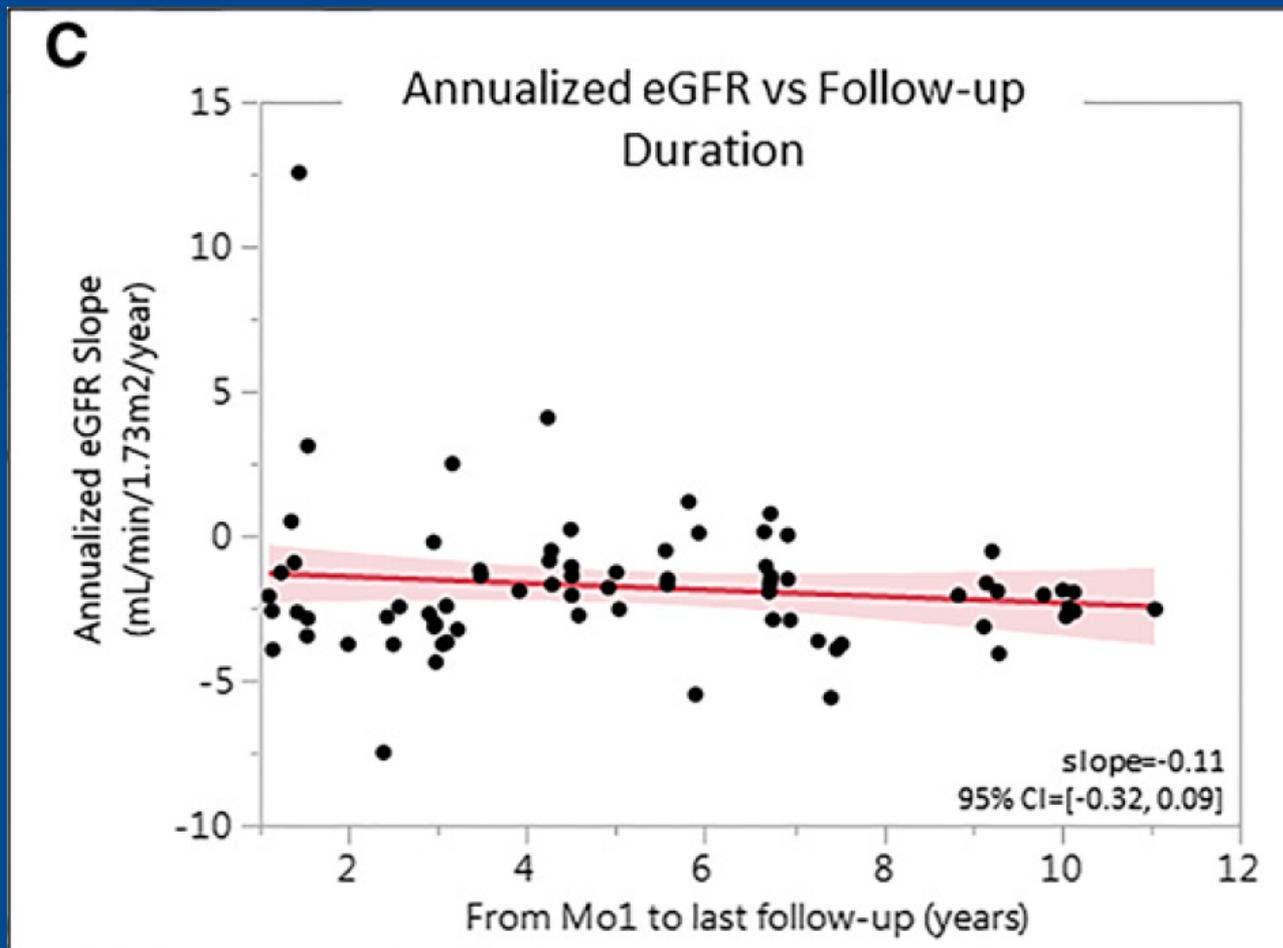
Análisis de curvas de eGFR según duración del tratamiento

- Se compararon las curvas de eGFR de pacientes tratados e/ 1-5 años y aquellos >5 años.
- Resultados similares en ambos grupos, tanto en forma global como analizando según estadio de ERC y severidad de EPQRAD.
- Ambos grupos mostraron beneficios con respecto a los grupos placebo.

Classification	1-5 yr Follow-Up, n=58		>5 yr Follow-Up, n=39		Reference Populations	
	Baseline to Last Follow-Up	Month 1 to Last Follow-Up	Baseline to Last Follow-Up	Month 1 to Last Follow-Up	TEMPO 3:4 Placebo ^a	REPRISE Placebo ^a
CKD stage						
1	-1.22±4.13 [8]	0.19±5.39 [8]	-1.69±1.52 [10]	-1.44±1.70 [10]	-2.55 (-3.20 to -1.90) ^b [162]	—
2	-1.36±2.50 [15]	-1.20±2.50 [15]	-2.27±1.68 [19]	-2.42±1.46 [19]	-3.9 (-4.42 to -3.37) ^b [216]	-4.65 (-6.24 to -3.05) ^b [38]
3	-2.80±2.11 [27]	-2.72±2.02 [27]	-2.09±1.39 [10]	-2.02±1.29 [10]	-5.36 (-6.19 to -4.53) ^b [84]	-4.16 (-4.50 to -3.81) ^b [500]
4	-3.25±0.91 [8]	-3.02±1.06 [8]	—	—	—	-4.60 (-5.09 to -4.12) ^b [125]
Total	-2.28±2.53 [58]	-1.96±2.89 [58]	-2.08±1.55 [39]	-1.97±1.57 [39]	-3.69 [462]	-3.61±0.24 [663]
Follow-up, yr	2.65±1.42	2.56±1.10	7.60±1.74	7.51±1.73	3	1

Análisis de curvas de eGFR según duración del tratamiento

- Las curvas también mostraron que durante el seguimiento, la tasa anual de \downarrow eGFR se mantuvo estable en los pacientes tratados con tolvaptan, demostrando que el impacto en los valores de eGFR se mantiene a lo largo de los años de tratamiento.



Comparación entre el eGFR observado y el predicho al último seguimiento

- Se utilizó una ecuación predictiva validada para estimar la diferencia entre los valores de eGFR observados y los predichos por esa ecuación al fin del seguimiento de cada paciente, observándose aún mayor diferencia en los pacientes con seguimiento > 5 años.

Table 4. Observed versus predicted eGFR (ml/min per 1.73 m²) values at the last follow-up in the patients treated with tolvaptan

Patients	Follow-Up, yr	Observed eGFR	Baseline eGFR Used for Prediction			Month 1 eGFR Used for Prediction		
			Predicted eGFR	P Value versus Observed	Observed–Predicted eGFR	Predicted eGFR	P Value versus Observed	Observed–Predicted eGFR
All (n=74)	5.2±2.8	56.2±26.3	53.1±24.6	0.02	3.1±11.4	51.6±24.6	0.003	4.6±12.7
Follow-up >3 yr (n=58) ^a	6.2±2.4 ^b	55.9±24.6	51.4±23.0	0.006	4.5±12.1	50.1±24.0	0.001	5.8±13.0
Follow-up >5 yr (n=36) ^a	7.7±1.8 ^b	54.8±25.6	49.1±21.5	0.02	5.7±14.0	46.5±22.5	0.002	8.3±14.6

Conclusiones

- La enfermedad poliquística autosómica dominante es la causa Mendeliana más común de ERC.
- El tratamiento de la HTA ha mejorado los outcomes renales y cardiovasculares.
- Los antagonistas de los receptores V2 pueden ser el primer tratamiento dirigido a los mecanismos responsables del desarrollo y crecimiento de los quistes
- En 2 grandes ensayos clínicos en pacientes con ERC leve en un período de 3 años (TEMPO 3:4) y ERC avanzada en un período de 1 año (REPRISE) tolvaptan retrasó la ↓ de eGFR en la enfermedad poliquística.
- En el presente estudio, se comparó la tasa de disminución del eGFR en pacientes tratados con tolvaptan con las de grupos controles por períodos de hasta 11,2 años.

Conclusiones

- Pacientes tratados con tolvaptan presentaron menor tasa de ↓ de eGFR comparados con grupos control de estudios observacionales CRISP y HALT, independientemente del estadio de ERC.
- Además, el efecto sobre dicha tasa de disminución de eGFR se mantuvo a lo largo de los años de tratamiento.
- Finalmente, la diferencia entre los valores de eGFR en pacientes tratados y en grupos control se incrementaron en pacientes con seguimiento > 5 años.
- El tolvaptan fue en general bien tolerado. Sólo 8 pacientes discontinuaron tratamiento por efectos adversos. Sólo 1 de 39 pacientes con seguimiento > a 5 años discontinuó tratamiento (por fatiga).