Datum 12-11-15
Spreker dr. F.W. Visser

ADPKD
huidige status en ontwikkelingen

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Inhoud

-Achtergrond ADPKD

-Hoe diagnose te stellen?

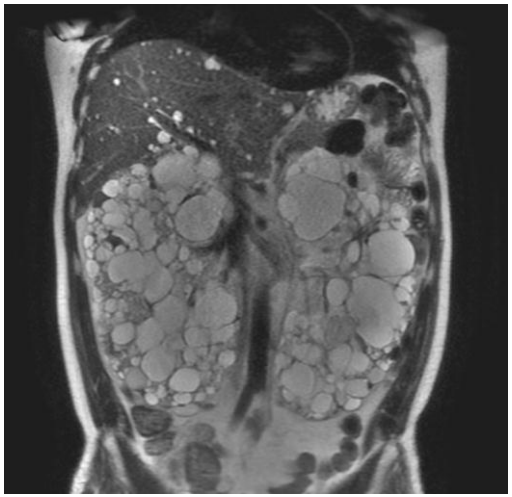
-Complicaties

-Ontwikkelingen behandeling
- tolvaptan
- studies

-Conclusies

ADPKD

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease



Prevalentie 1:1000 in de algehele bevolking
Twee genen: PKD1 (85%) and PKD2 (15%)
Autosomaal dominant (i.e. 50% kans)

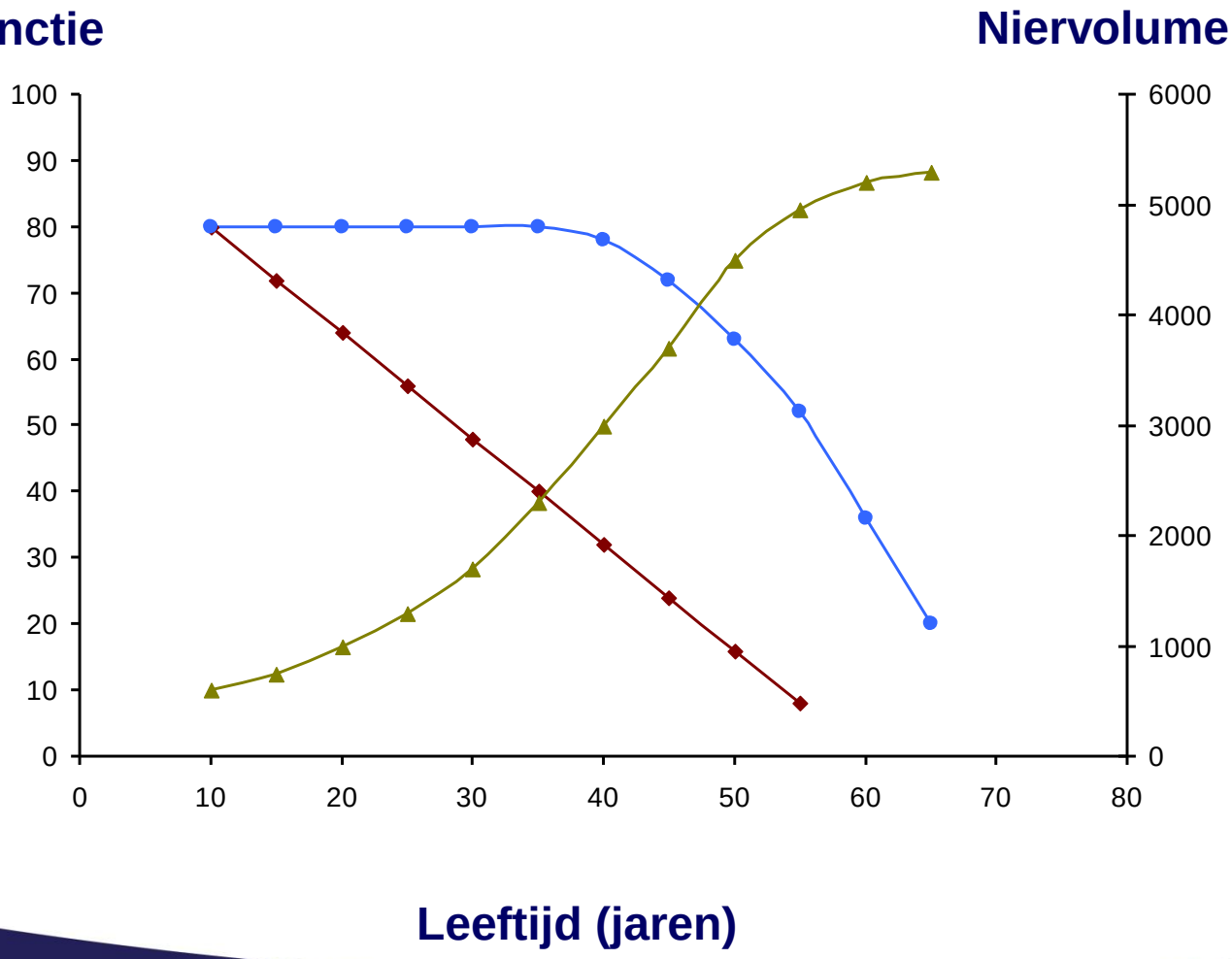
Nier gerelateerde symptomen

Cyste vorming
Verdrukking van nierweefsel
Nierfunctieverlies, leidend tot dialyse of Tx (lftd ±60 jr)
3e oorzaak nierfalen in Nederland

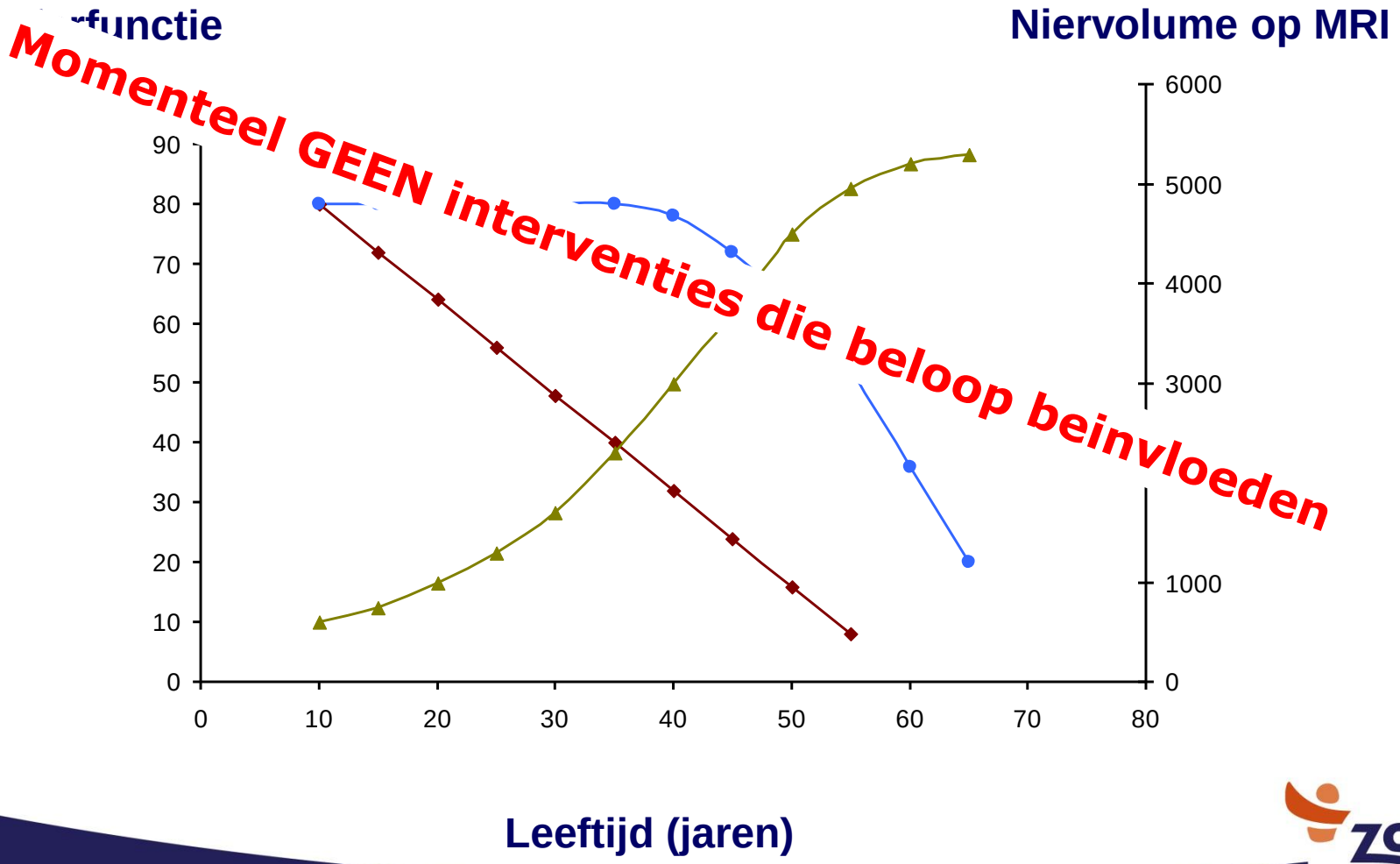
Systemische verschijnselen

Hypertensie
Hartklepafwijkingen
Bloedig CVA (aneurysmata)
Toename cardiovasculaire mortaliteit
Lever cystes (behouden functie)

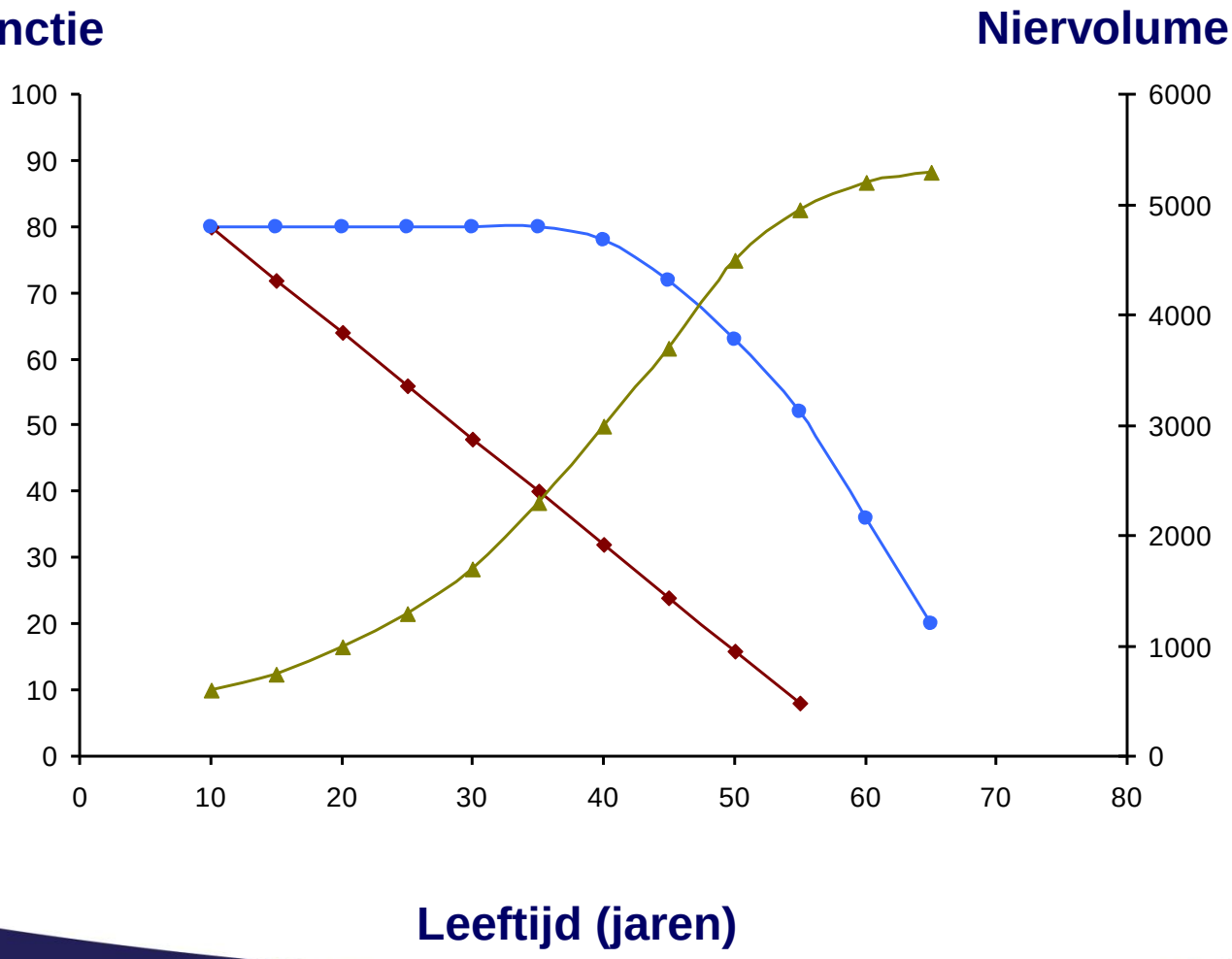
Nierfunctie slechte maat voor kans op ziekteprogressie



Nierfunctie slechte maat voor kans op ziekteprogressie



Nierfunctie slechte maat voor kans op ziekteprogressie



Hoe wordt diagnose gesteld?

Ravine criteria (echografie)

Komt voor in de familie

- 15-39 jaar: ≥ 3 (unilaterale of bilaterale) niercysten
- 40-59 jaar: ≥ 2 cysten in elke nier
- ≥ 60 jaar: ≥ 4 cysten in elke nier

Komt niet voor in de familie (10%)

- ≥ 10 cysten in elke nier en geen sprake van andere cysteuze nieraandoening

Patient: ***Heeft mijn zoon ook ADPKD?***

A. Ja
B. Nee
C. 25% kans
D. 50% kans

Patient: ***Heeft mijn zoon ook ADPKD?***

A. Ja
B. Nee
C. 25% kans
D. 50% kans

Welk advies zou u geven:

A. echografie
B. DNA onderzoek
C. nierfunctie, urine-onderzoek
D. anders

Complicaties: pijn

Acuut: bloeding of infectie van cyste

Chronisch:

- druk op kapsel van de nier
- druk op omliggende organen

30% medicatie-afhankelijk,
vaak goed effect houdingstherapie

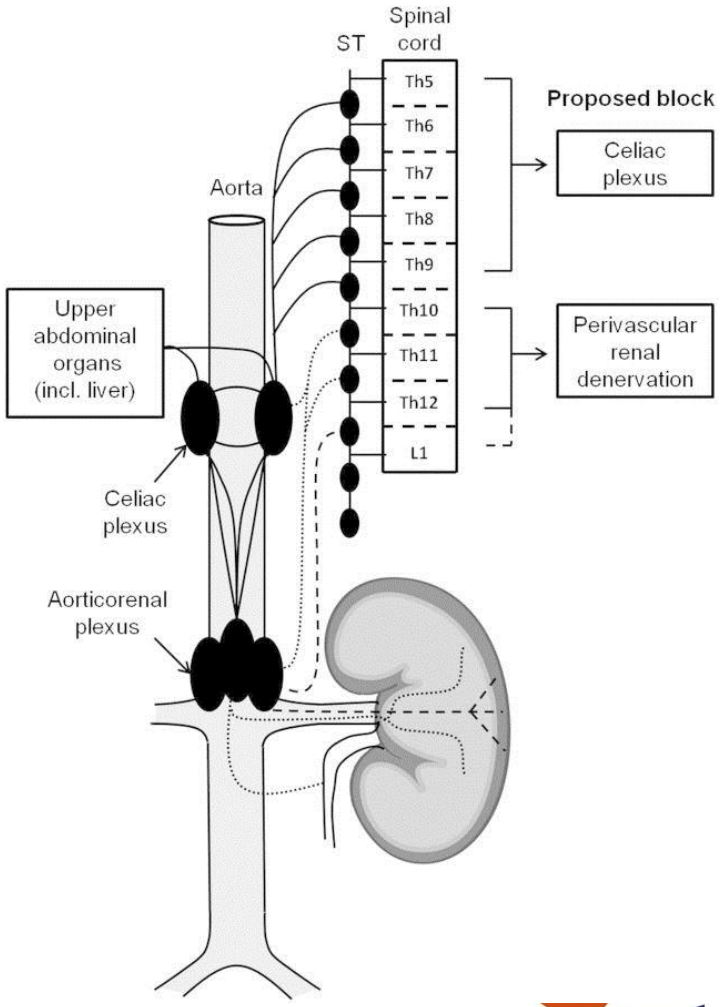
Complicaties: pijn

Acuut: bloeding of infectie van cyste

Chronisch:

- druk op kapsel van de nier
- druk op omliggende organen

30% medicatie-afhankelijk,
vaak goed effect houdingstherapie



Complicaties: pijn

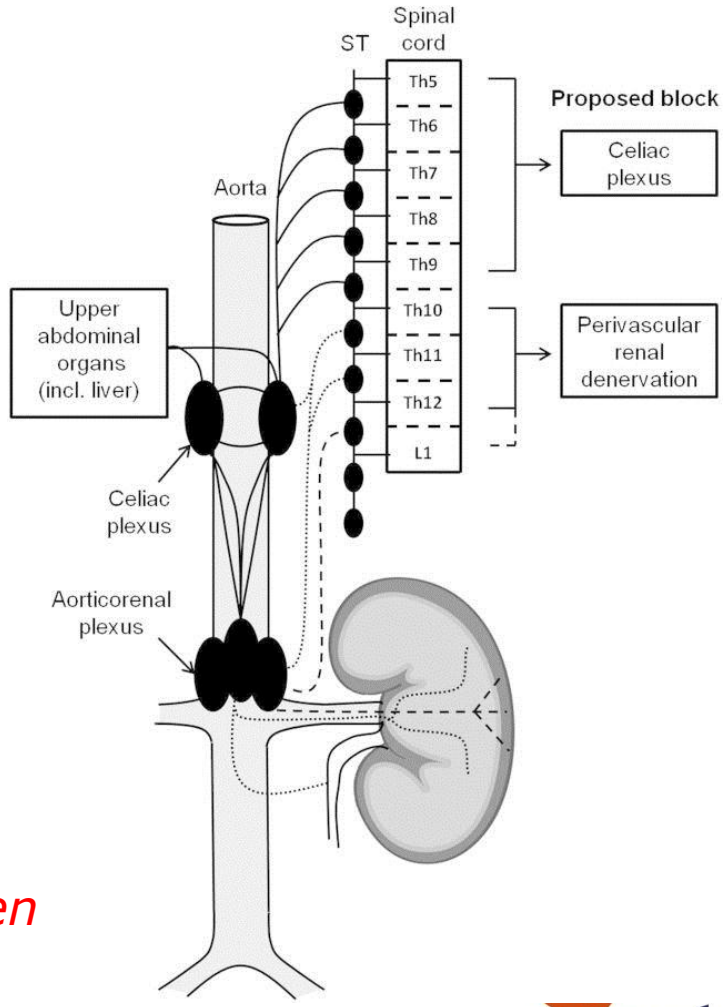
Acuut: bloeding of infectie van cyste

Chronisch:

- druk op kapsel van de nier
- druk op omliggende organen

30% medicatie-afhankelijk,
vaak goed effect houdingstherapie

Momenteel via verwijzing UMCG Groningen
Toekomst mogelijk ook ZGT



Complicaties: cyste-infectie

- Veel voorkomende complicatie
- Hoger risico bij UWI (maar niet obligaat)
- Verschijnselen: lokale pijn + koorts (urine +/-)
- Klinisch moeilijk onderscheid pyelonefritis
- Klinisch moeilijk onderscheid cyste-bloeding
- PET scan

- Behandelconsequenties (6 weken antibiotica met goede cystepenetratie; zeldzaam drainage/ok)

Complicaties: cyste-infectie

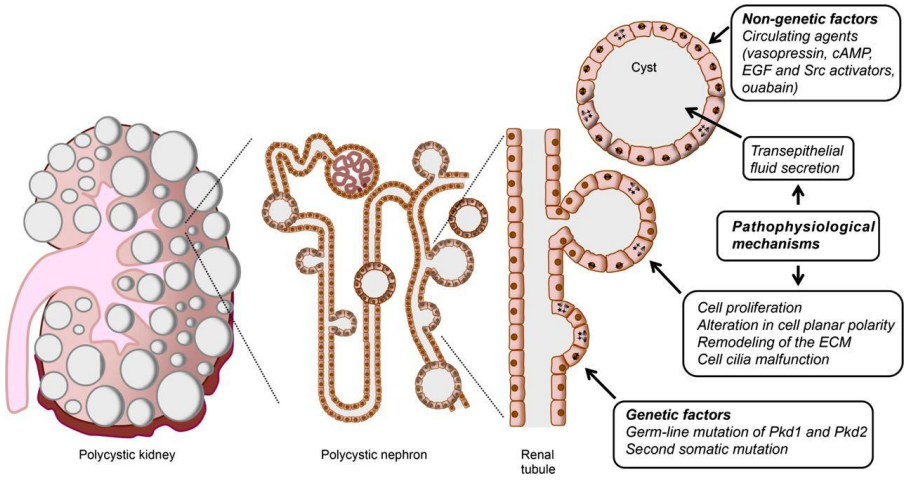
- Veel voorkomende complicatie
- Hoger risico bij UWI (maar niet obligaat)
- Verschijnselen: lokale pijn + koorts (urine +/-)
- Klinisch moeilijk onderscheid pyelonefritis
- Klinisch moeilijk onderscheid cyste-bloeding
- PET scan

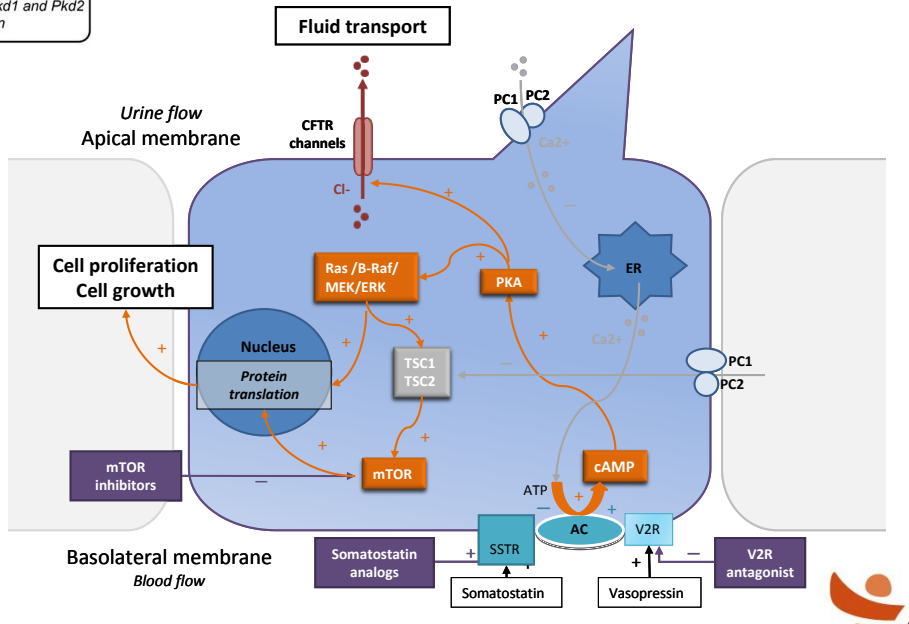
- Behandelconsequenties (6 weken antibiotica met goede cystepenetratie; zeldzaam drainage/ok)

'ongecompliceerde' urineweginfectie met nierpijn of koorts bestaat niet bij ADPKD

Nieuwe ontwikkelingen

Pathofysiologie- mogelijke interventies





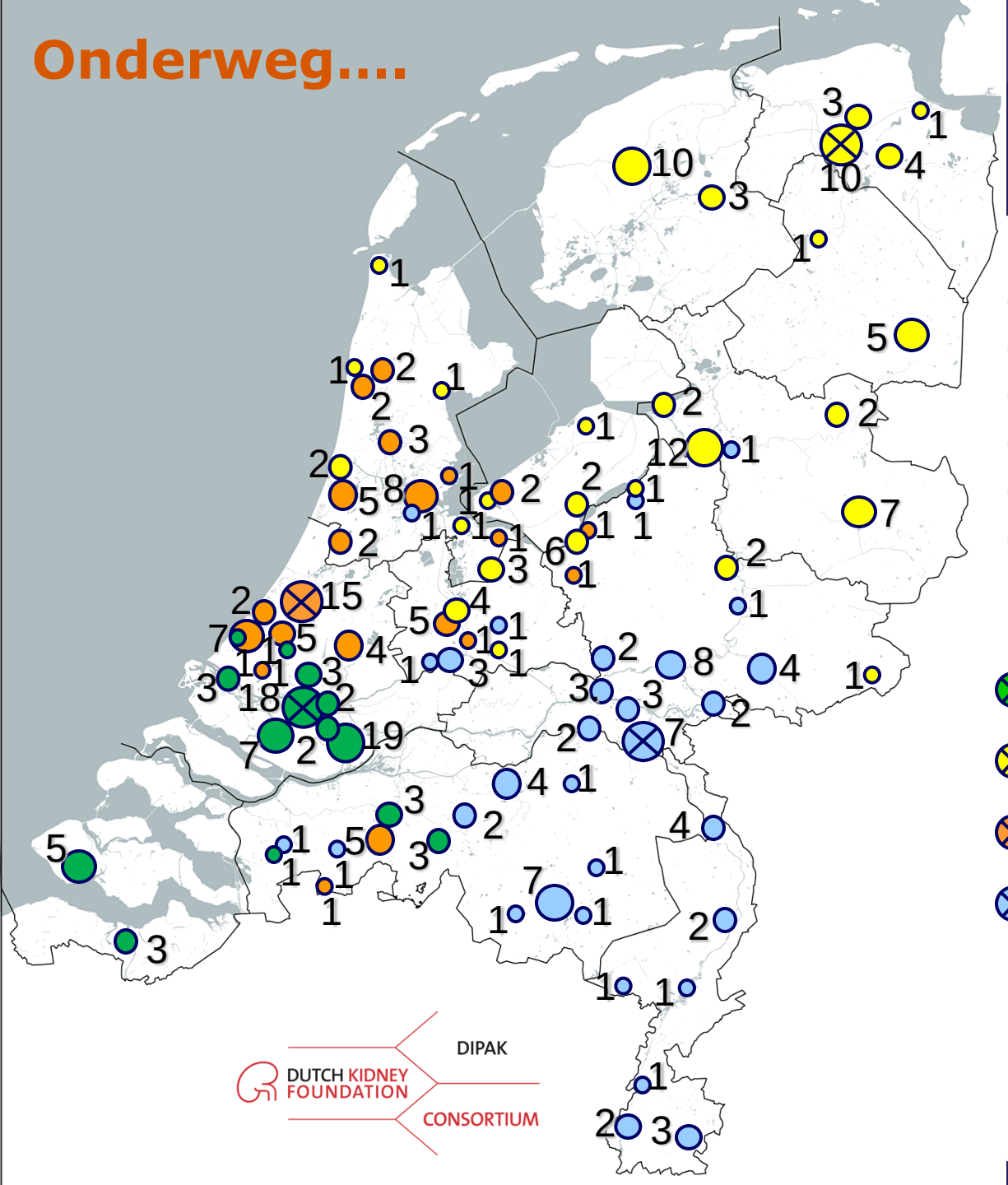
Mogelijke interventies

- **Somatostatine analogen**
(lanreotide, pasireotide)
1 positieve studie – ALADIN trial Lancet 2013
n=70; randomisatie-issues

→ grote lopende studie in Nederland

- **Vasopressine antagonist (tolvaptan)**
Komt op de markt…

Onderweg....



- **DIPAK 1 Study**
- **Lanreotide 120mg/28dy sc**
- **n=309**
- **2,5 yrs treatment**
- **inclusion completed**
- **End-of-study sept 2017**

Hospitals and patients

- UMC Erasmus, Rotterdam
- UMC Groningen
- UMC Leiden
- UMC Radboud, Nijmegen

zgt

Tolvaptan (Jinerc ®)

- Komt op de markt

- **Vasopressine antagonist (tolvaptan)**
VR2 receptor blockade = poly-urie

- 1 grote studie

TEMPO trial NEJM 2012

- Multi-center (wereldwijd) dubbelblind gerandomiseerde trial
- N=1445; 3 jaar behandeling

- 18-50 jaar
- Total Kidney Volume > 750 mL
- eGFR >60 ml/min*1.73m2

(dus vroege fase, hoog risico)

- Primaire uitkomstmaat: snelheid groei niervolume
- Secundaire uitkomstmaat: snelheid nierfunctie-achteruitgang

TEMPO trial NEJM 2012

- Multi-center (wereldwijd) dubbelblind gerandomiseerde trial
- N=1445; 3 jaar behandeling

- 18-50 jaar
- Total Kidney Volume > 750 mL
- eGFR >60 ml/min*1.73m2

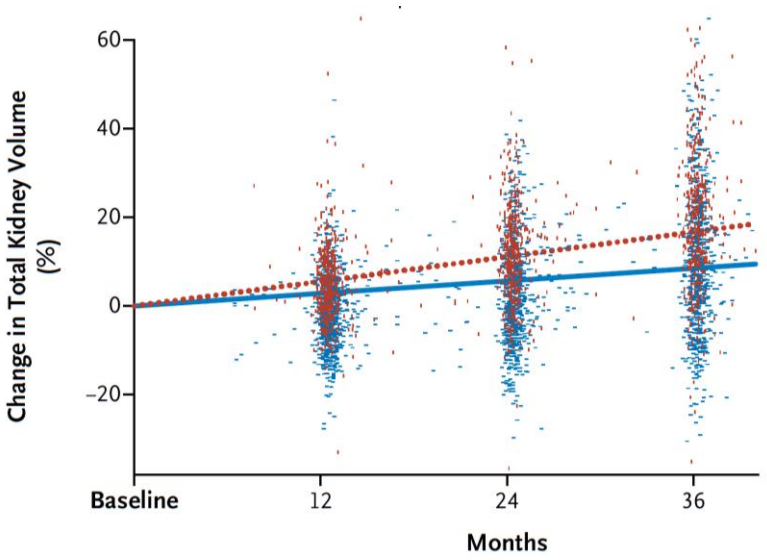
(dus vroege fase, hoog risico)

- Primaire uitkomstmaat: snelheid groei niervolume
- Secundaire uitkomstmaat: snelheid nierfunctie-achteruitgang

TEMPO trial NEJM 2012

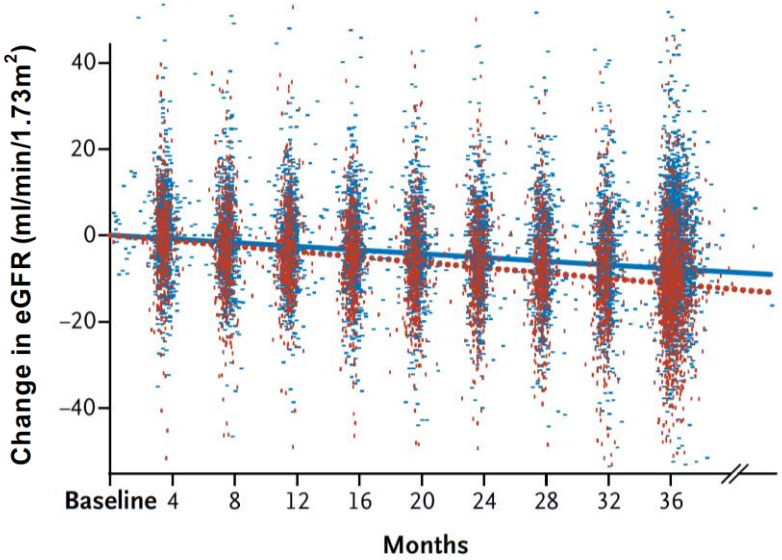
Total Kidney Volume

Placebo 5.5 % per yr
Tolvaptan 2.8 % per yr
} ↓ 49%, p<0.001



Kidney function

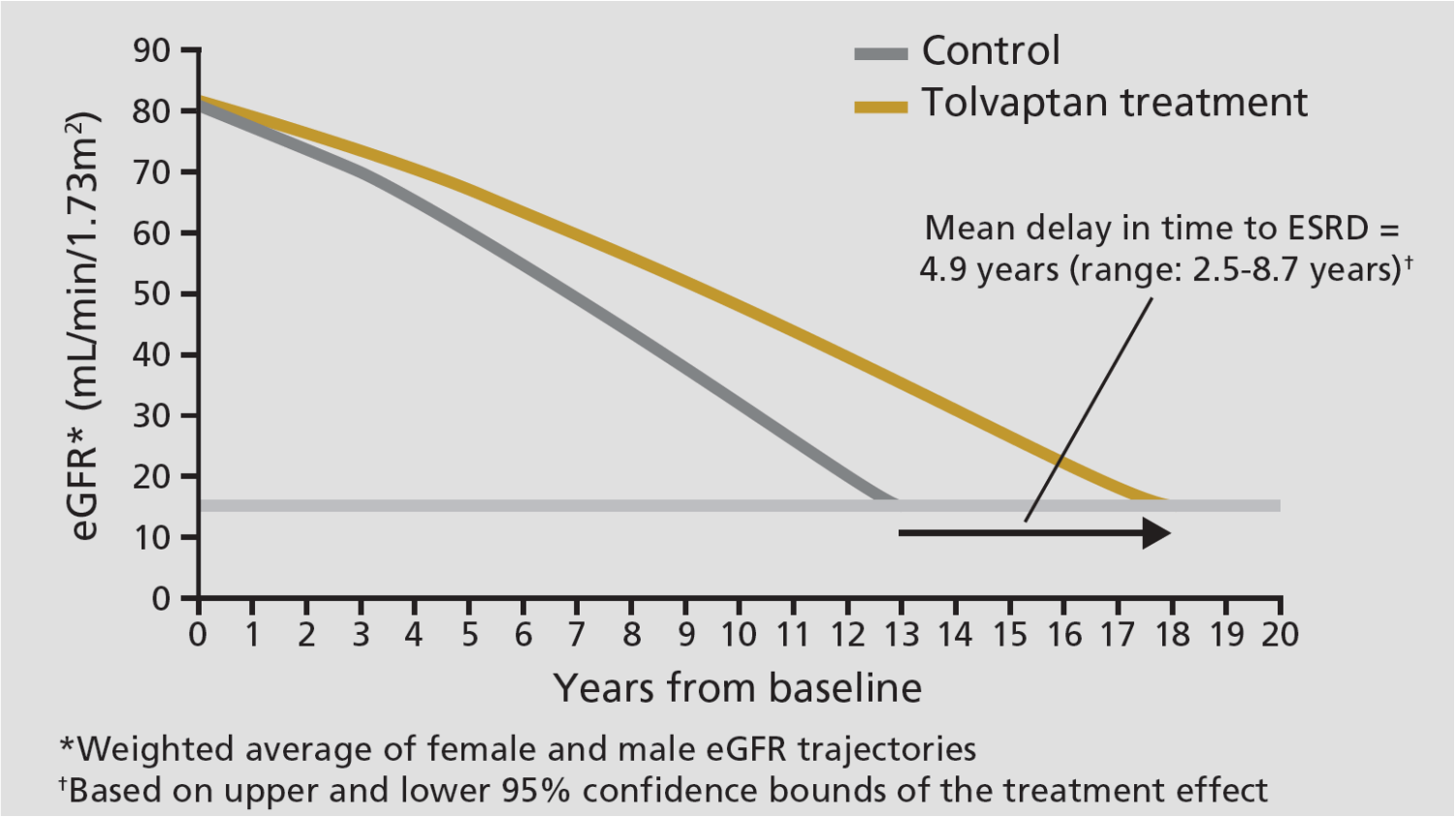
Placebo 3.7 ml/min/yr
Tolvaptan 2.7 ml/min/yr
} ↓ 26%, p<0.001



TEMPO$^{3}_{4}$ study
N=1445 ADPKD, placebo or tolvaptan 90/30 mg
Age 18-50 yr, eCrCl>60 ml/min, TKV>750 mL

NEJM 2012
Torres, Gansevoort et al

TEMPO trial - vertaling -



Extrapolation TEMPO study results
Submitted to NICE institute

TEMPO trial
- de keerzijde -

- 15% uitval ivm Adverse Events
- 4% sNa > 150 mmol/l
- Toename urine-volume (dorst, polyurie, nycturie…)
- 5 a 6 liter per 24u urine-volumina

-(passagere) stijging leverenzymen

-Kosten…

Tolvaptan (Jinerc ®) huidige status

FDA rejected (liver toxicity; effectiveness)

Japan- approved/ on the marked

Canada- approved

EMA – maart 2015 – approved

Nederland

- gesprekken met ZIN gaande

Indicatie-gebied:

- CKD 2 en 3 en tekenen snelle progressie
- waarschijnlijk voorschrijven preferente centra
- voorjaar 2016

Conclusies

-ADPKD is de meest voorkomende zeldzame erfelijke nieraandoening

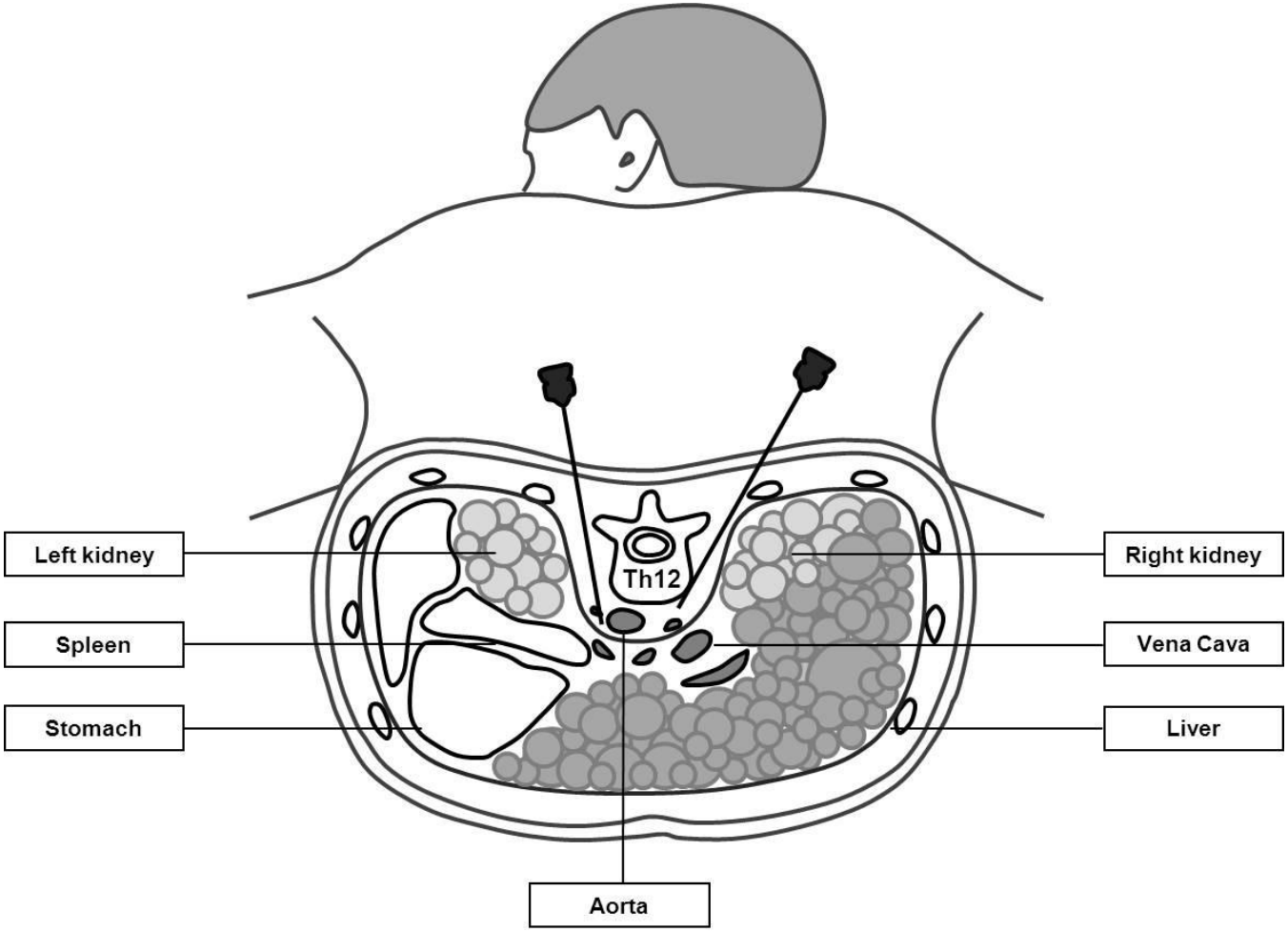
-Complicaties:
- Hypertensie op jonge leeftijd
- Pijn of slechte voedingstoestand door grote cystes
- Urineweginfectie/ cyste-infectie
- Nieuwe complicaties door behandeling tolvaptan:
  - Poly-urie → hypernatriemie, dehydratie…

-Tolvaptan (Jinarc ®) komt beschikbaar voor behandeling van ADPKD
-Veel onderzoek naar alternatieven gaande

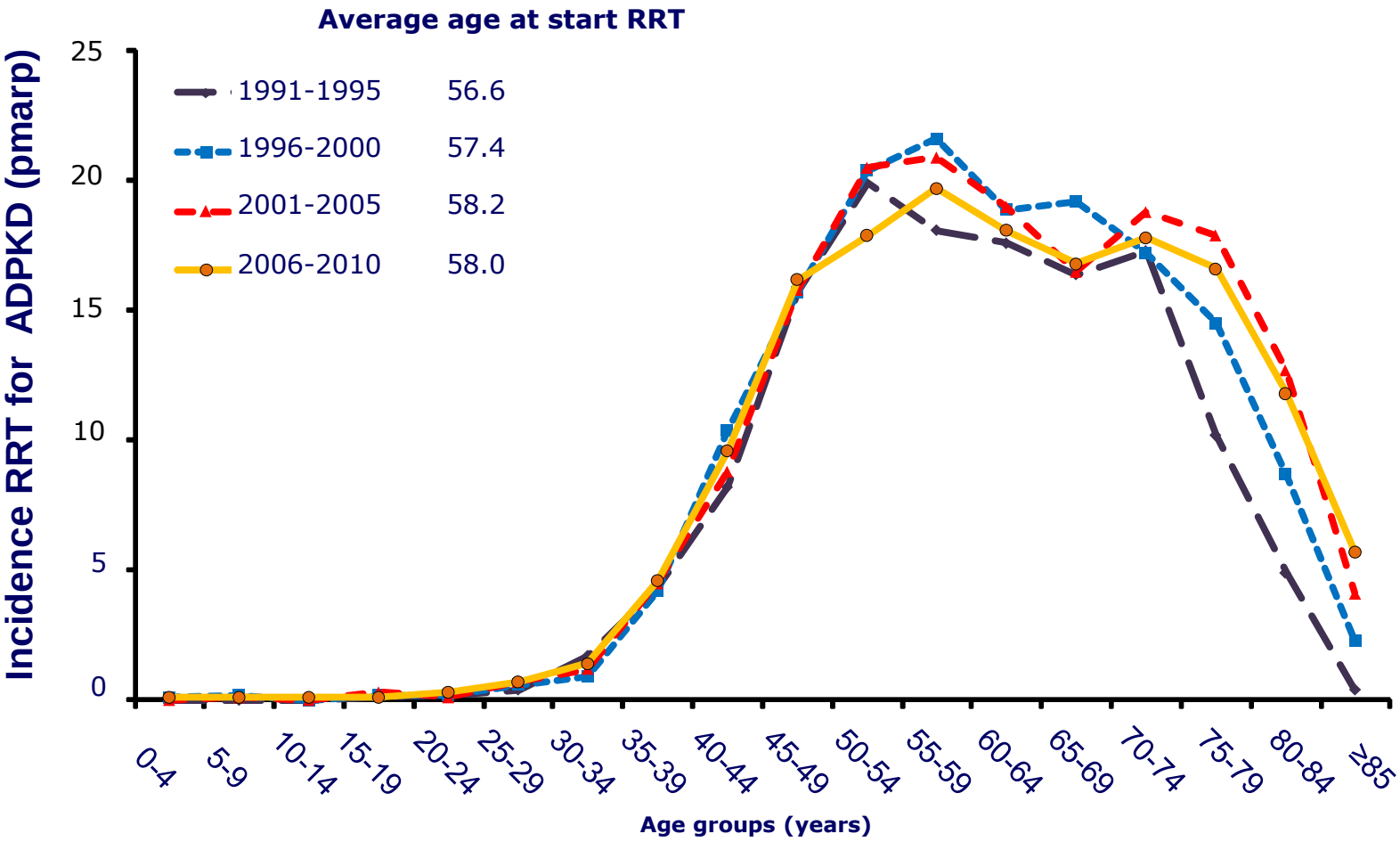
-Elke ADPKD patient moet onder controle van een nefroloog

Vragen?

RESERVE DIA’s


Left kidney
Spleen
Stomach
Th12
Right kidney
Vena Cava
Liver
Aorta

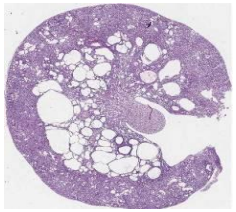
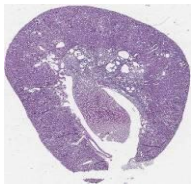
Hoe goed is huidige behandeling voor ADPKD?



ERA-EDTA Registry data
9 countries with individual data and follow-up
88.5 million people

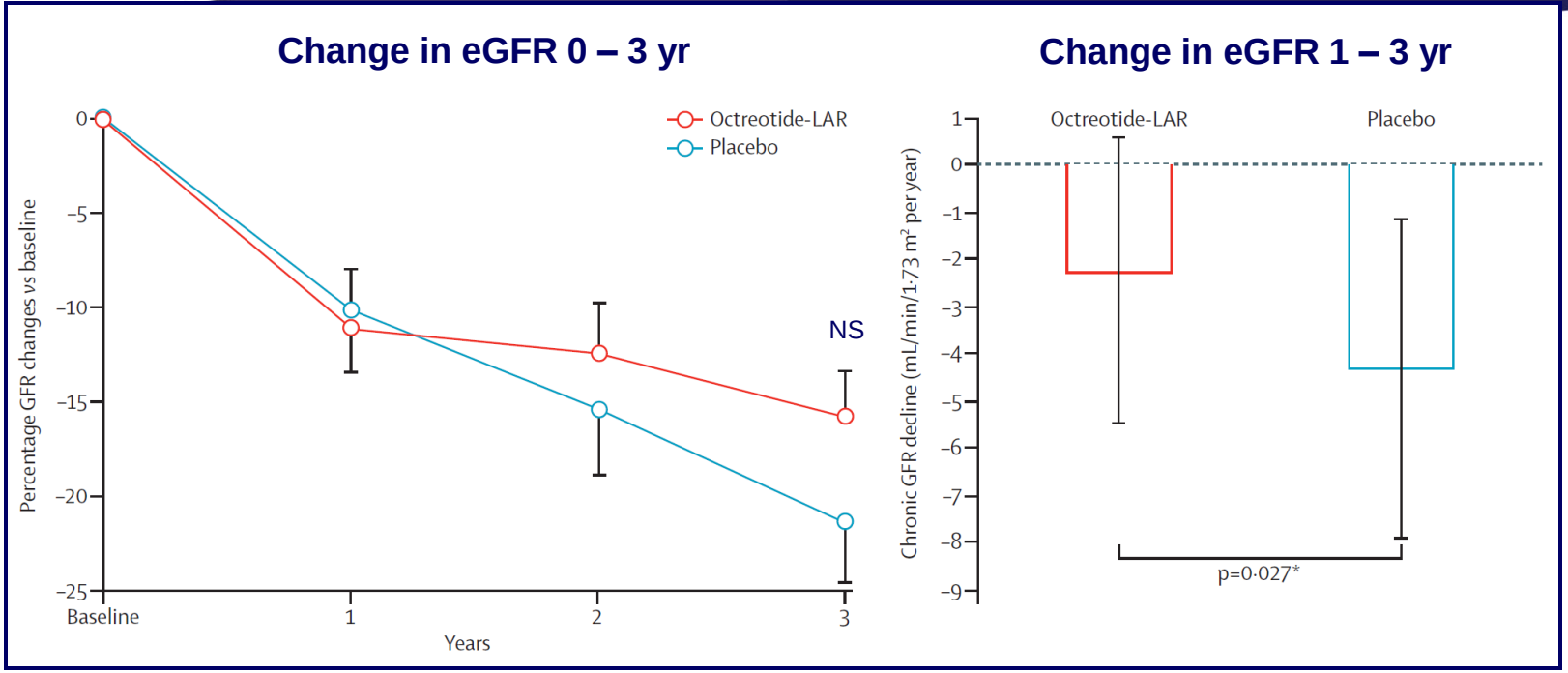
Published in Kid Int 2014
Spithoven et al

Vasopressin V2 receptor antagonists for PKD

	Animal model for			
	ADPKD (*PKD1*)	ADPKD (*PKD2*)	ARPKD	nephronophtisis
Untreated				
Treated				
	Meijer NDT 2011	Torres Nat Med 2004	Gattone Nat Med 2004	Gattone Dev Genet 1999

Somatostatin analogues for PKD

Kidney Center, UMC Groningen



	Octreotide-LAR				Placebo			
	Baseline (n=36)	1 year (n=34)	2 year (n=34)	3 year (n=36)	Baseline (n=34)	1 year (n=32)	2 year (n=33)	3 year (n=31)
Mean (mL/min per 1·73m²)	88·68 (3·93)	77·86 (4·23)	78·50 (4·82)	76·33 (4·66)	77·77 (5·30)	72·16 (5·45)	67·98 (6·28)	64·64 (6·51)
Annual slope (mL/min per 1·73m² per year)								
0–3 years	..	..	..	−3·85* (−6·20 to −1·92)	..	..	..	−4·95 (−7·49 to −1·97)
1–3 years	..	..	..	−2·28† (−5·34 to 0·43)	..	..	..	−4·32 (−7·77 to −1·19)

Multicenter RCT, 3 yr FU

79 ADPKD patients with eGFR >40 ml/min*1.73m^2

Octreotide 20 mg or placebo im every 28 days

ALADIN trial
Lancet 2013

Somatostatin analogues for PKD

Kidney Center, UMC Groningen

	Octreotide-LAR (n=40)	Placebo (n=39)
Age (years)	36 (8)	38 (8)
Men	17 (42·5%)	20 (51·3%)
Height (cm)	170·2 (9·7)	169·7 (10·3)
Weight (kg)	70·3 (16·1)	74·8 (12·4)
Blood pressure (mm Hg)		
Systolic	127·2 (14·6)	127·2 (16·3)
Diastolic	83·5 (11·4)	83·5 (12·9)
MAP	98·1 (12·0)	98·1 (13·5)
Serum creatinine (µmol/L)	91·9 (36·2)	107·8 (41·5)
GFR (mL/min per 1·73 m²)*	86·5 (24·8)	80·2 (31·0)
eGFR (mL/min per 1·73 m²)†	90·0 (37·0)	76·1 (40·9)
Urine albumin (µg/min)	54·6 (80·3)	64·8 (76·8)
Urine proteins (g/24 h)	0·18 (0·16)	0·24 (0·24)
Osmolality (mmol/kg)	408·5 (155·1)	398·8 (119·0)
Fasting serum glucose (mmol/L)	4·3 (1·2)	4·6 (1·3)
TKV (mL)	1556·9 (1035·1)	2161·2 (1274·9)

Multicenter RCT, 3 yr FU

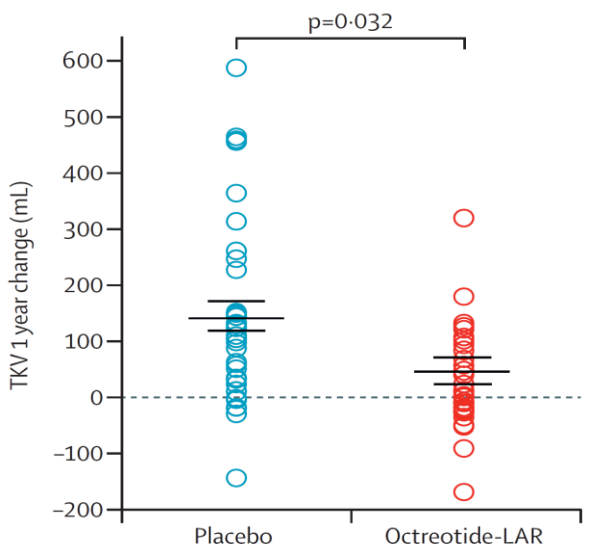
79 ADPKD patients with eGFR >40 ml/min*1.73m^2

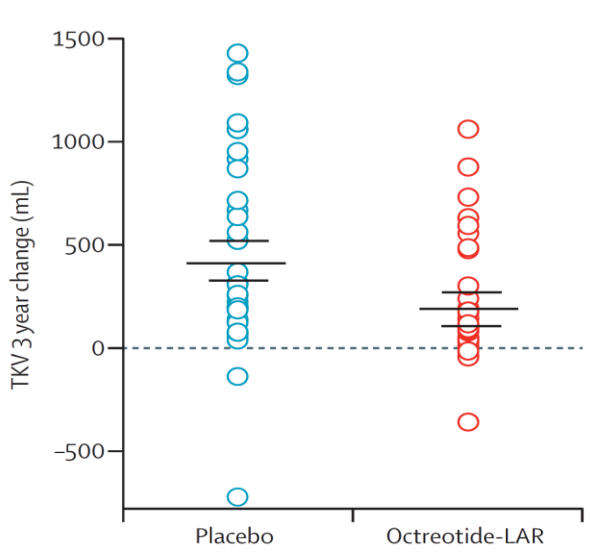
Octreotide 20 mg or placebo im every 28 days

ALADIN trial
Lancet 2013

Somatostatin analogues for PKD

Kidney Center, UMC Groningen





	Octreotide-LAR			Placebo			p value
	Baseline (n=38)	1 year (n=38)	3 year (n=35)	Baseline (n=37)	1 year (n=37)	3 year (n=35)	
TKV							
Mean (mL)	1556·9 (167·9)	1603·1 (176·1)	1672·7 (202·0)	2161·2 (209·6)	2304·9 (224·6)	2621·0 (271·0)	..
Absolute change (mL)	..	46·2 (18·2)	220·1 (49·1)	..	143·7 (26·0)	454·3 (80·8)	0·032*; 0·25†
Annual slope (mL per year)	..	..	76·6 (16·8)	..	..	152·0 (27·4)	0·0085

Multicenter RCT, 3 yr FU

ADPKD + eGFR >40 ml/min*1.73m^2

Octreotide 20 mg or placebo im every 28 days

ALADIN trial
Lancet 2013

Cystenieren, niet alleen ADPKD

Erfelijk, met name nier	Prevalentie
Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)	1: 1.000
Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD)	1: 40.000
Medullary Cystic Kidney Disease (MCKD)	1:100.000
Nephronophthisis (NPHP)	1:100.000
Erfelijk, "syndromaal"	
Joubert syndroom	1:100.000
Laurence-Moon/Bardet-Biedl syndroom	1:160.000
Meckel-Gruber syndroom	1:200.000
Erfelijk, systeemziekte	
Tubereuze sclerose (TS)	1: 10.000
Von Hippel-Lindau syndroom (VHLS)	1: 36.000
Verworven	
Simpele cystes	>25% boven 50 jaar
Chronisch lithium gebruik	>15%
Maligniteit; cysteus renaal celcarcinoom	Onbekend