



# Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van cystenieren

**Dr. F.W. Visser**

**Internist-nefroloog  
ZGT Almelo**

Cystenieren Expertise Centrum  
Universitair Medisch Centrum Groningen

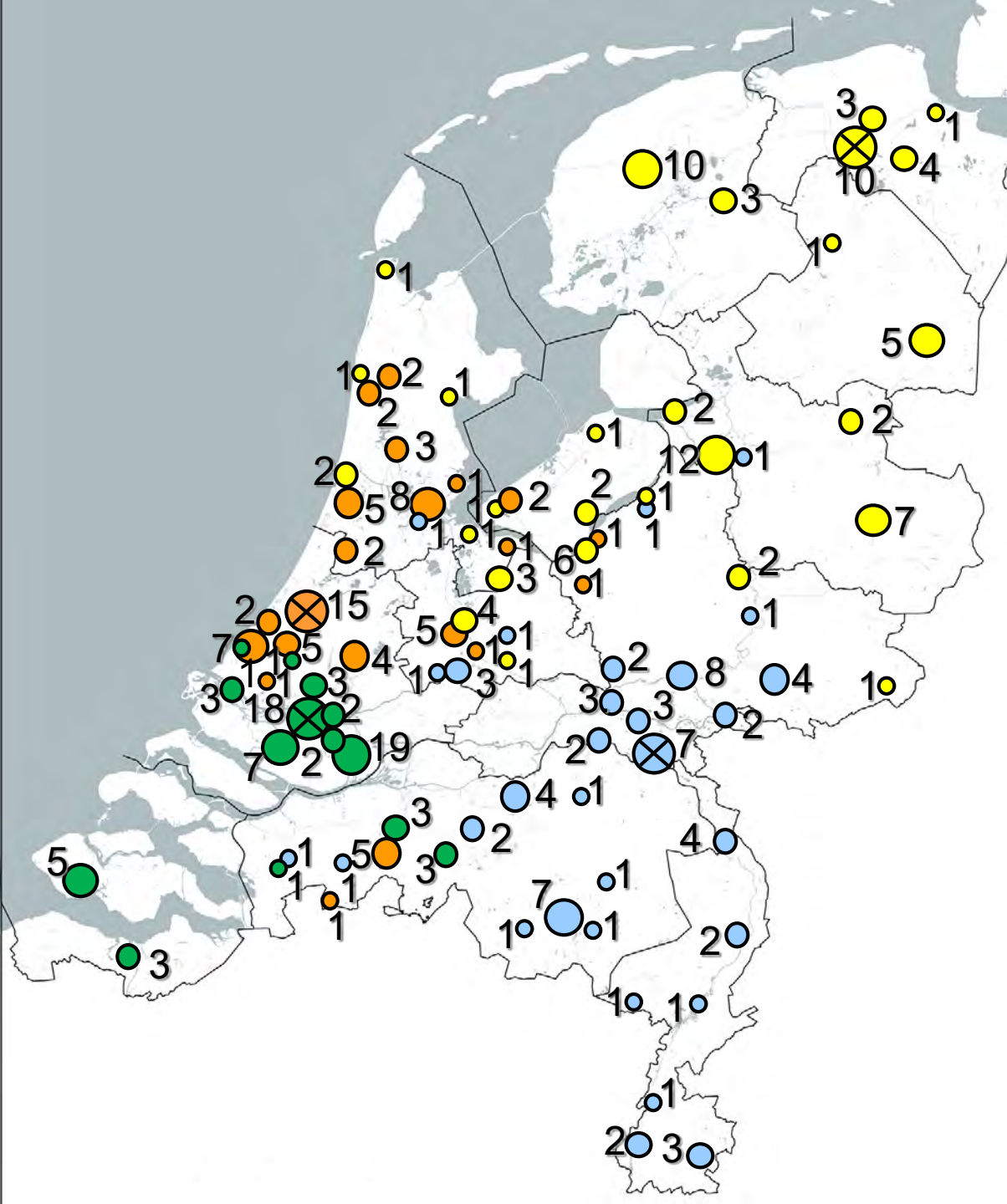
# DIPAK

Developing **I**ntervention strategies  
to halt **P**rogression of **A**utosomal  
Dominant Polycystic **K**idney Disease



## Hospitals and patients

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

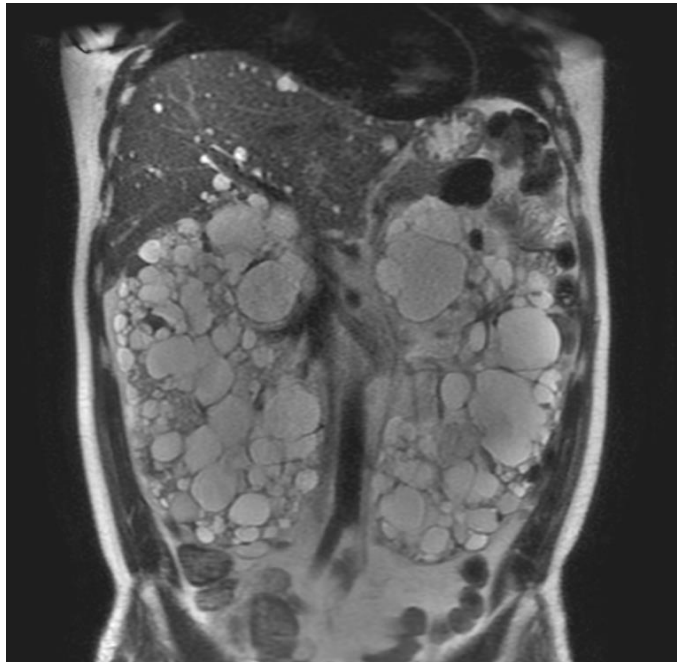


# Inhoud

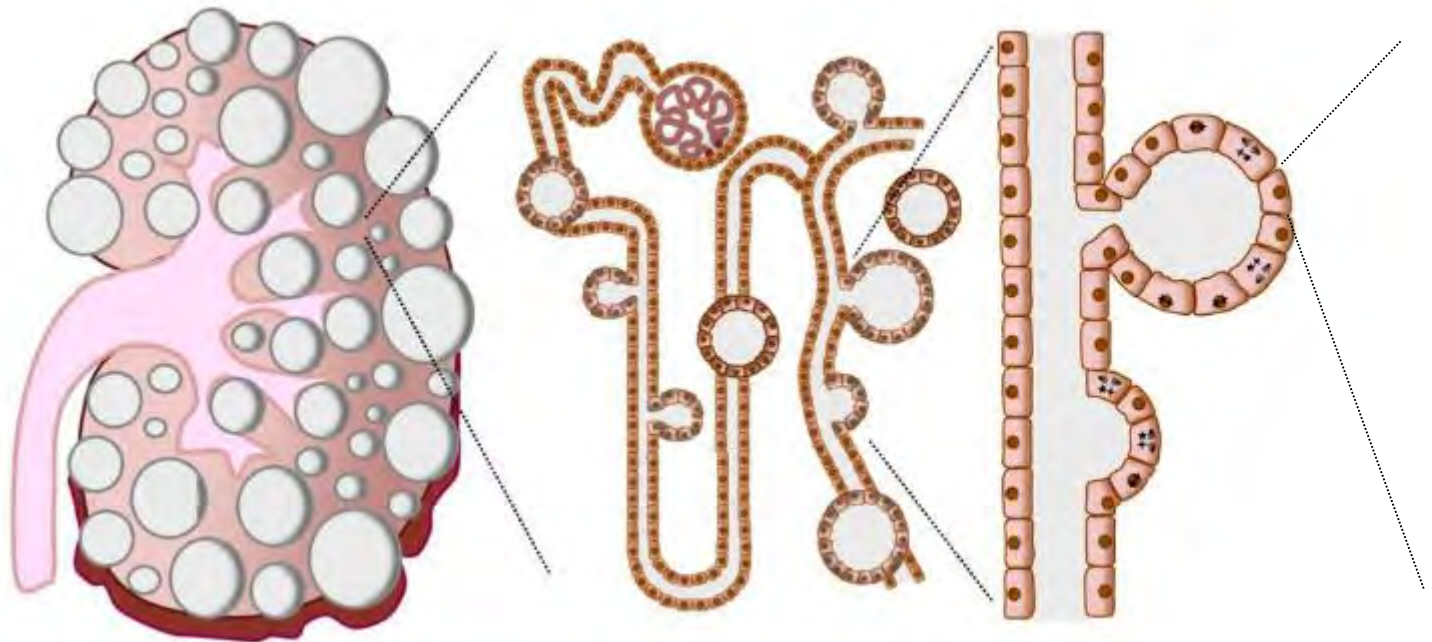
- Achtergrond cystenieren & behandelmogelijkheden
- Wat is tolvaptan?
- Resultaten TEMPO studie
  - Wereldwijd
  - Nederland
- Voordelen behandeling
- Nadelen behandeling
- Wie komt in aanmerking

## Cystenieren / ADPKD

- ADPKD = Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease



## Cystenier uitvergroot

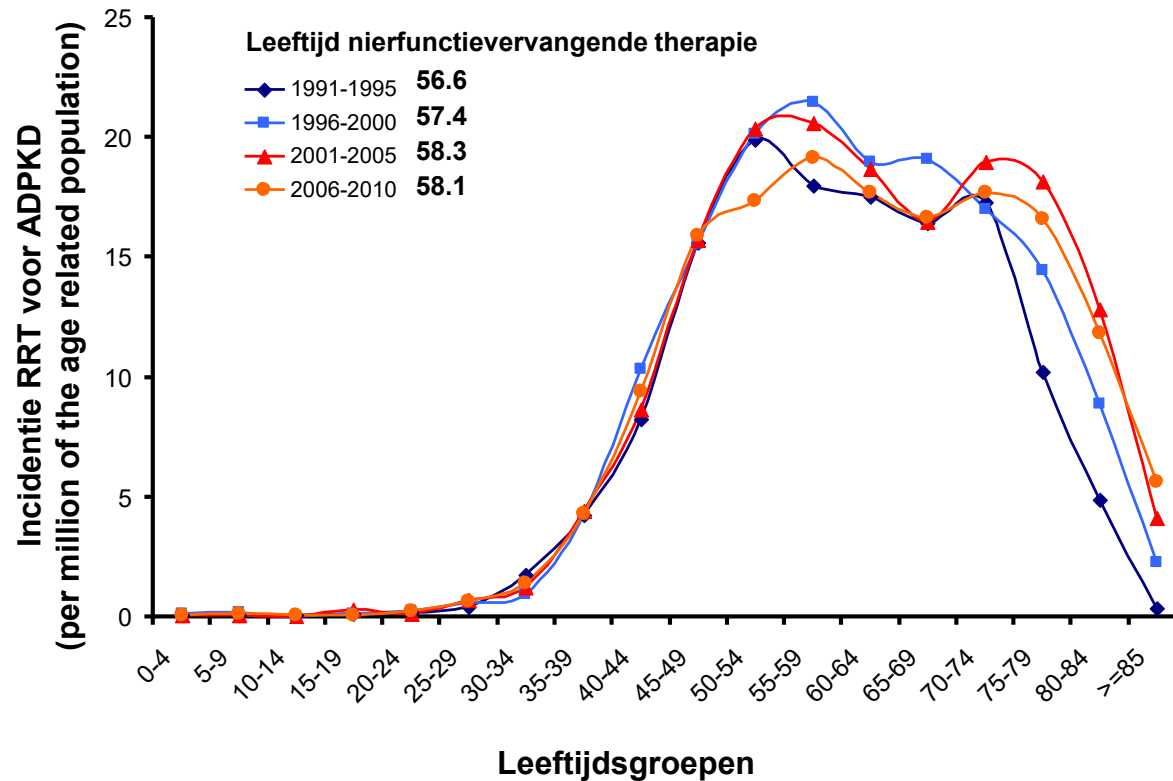


Cystenier

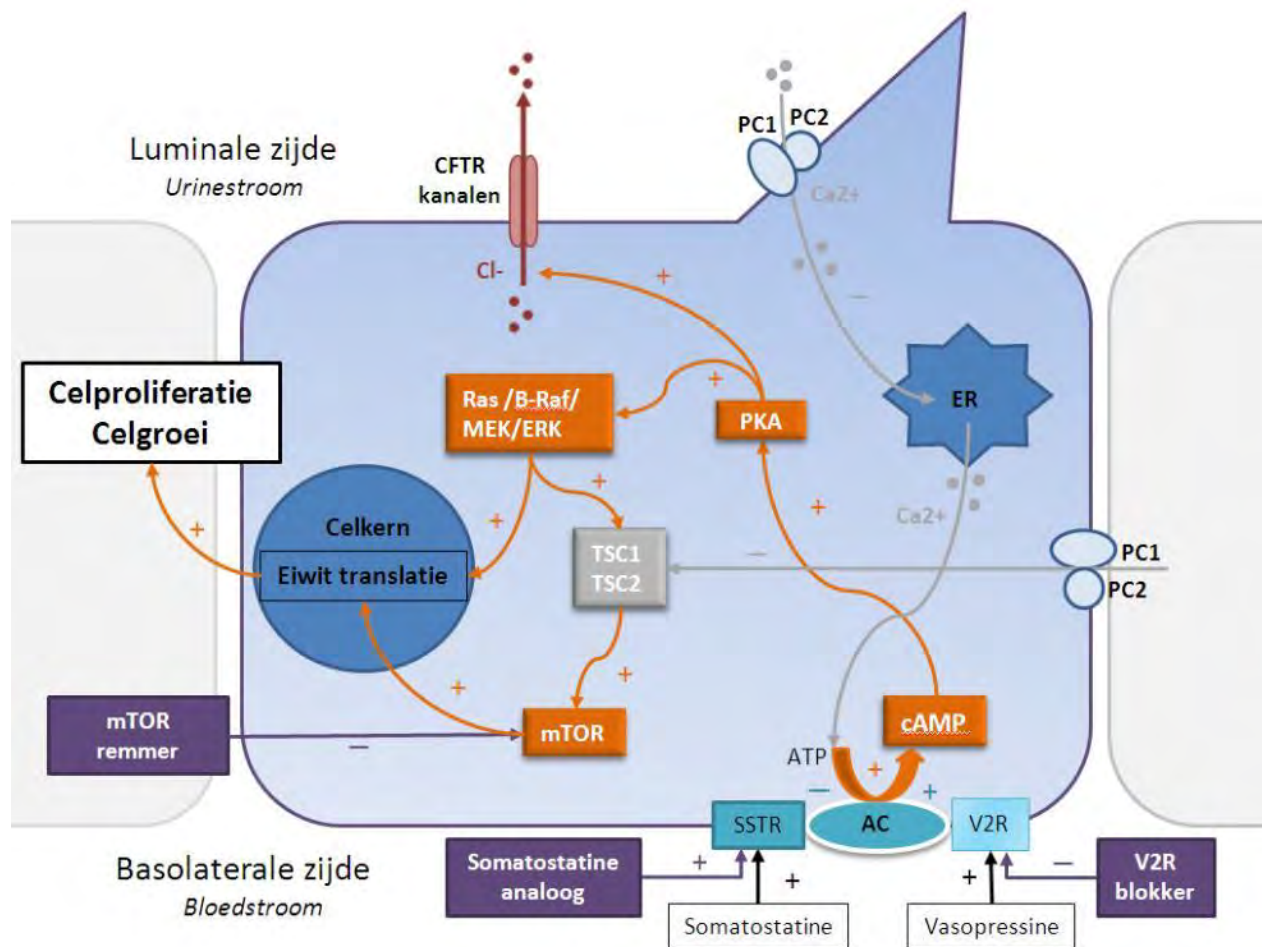
Nierbuisje

Deel nierbuisje

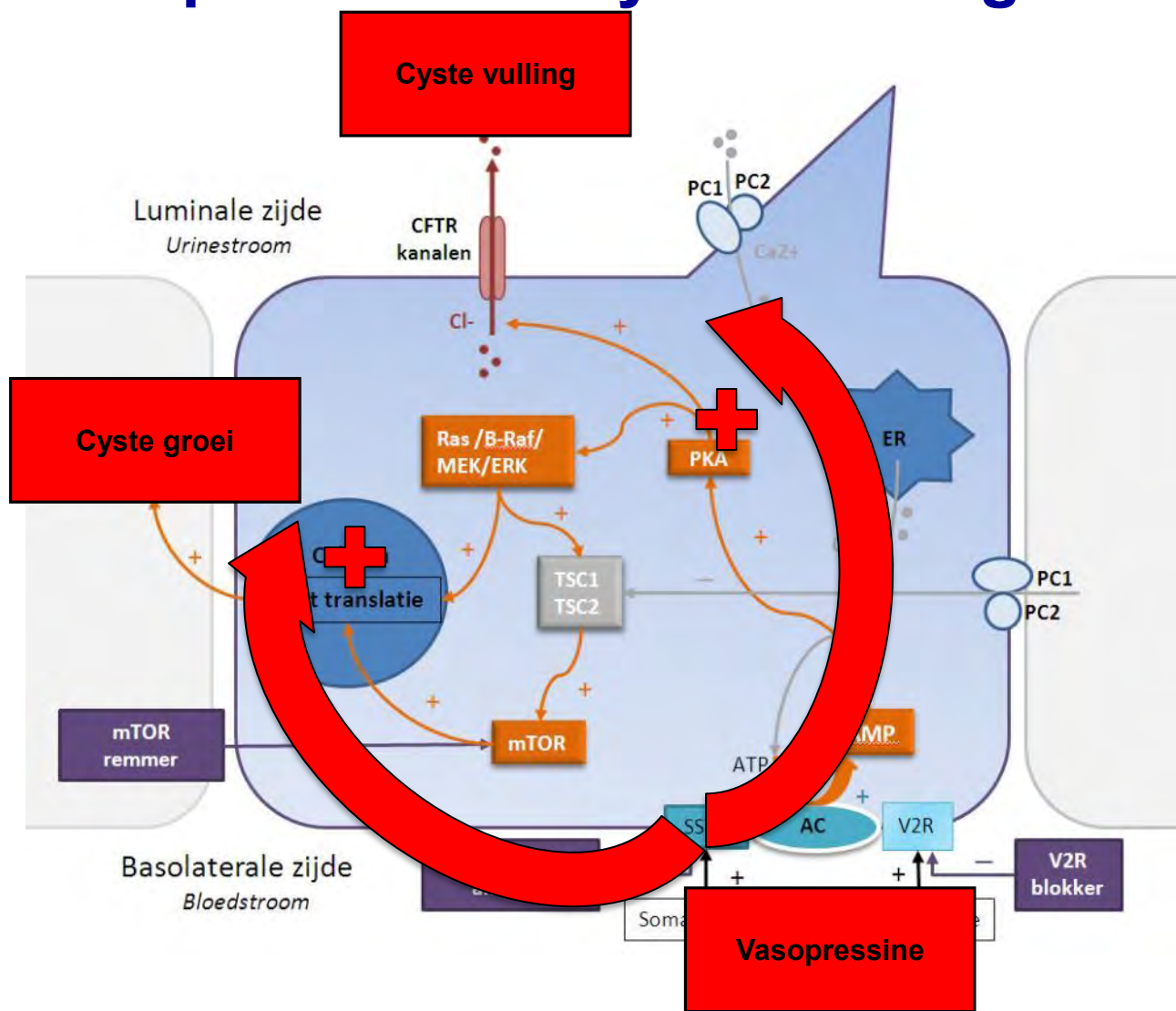
# Behandeling van ADPKD: een succes?



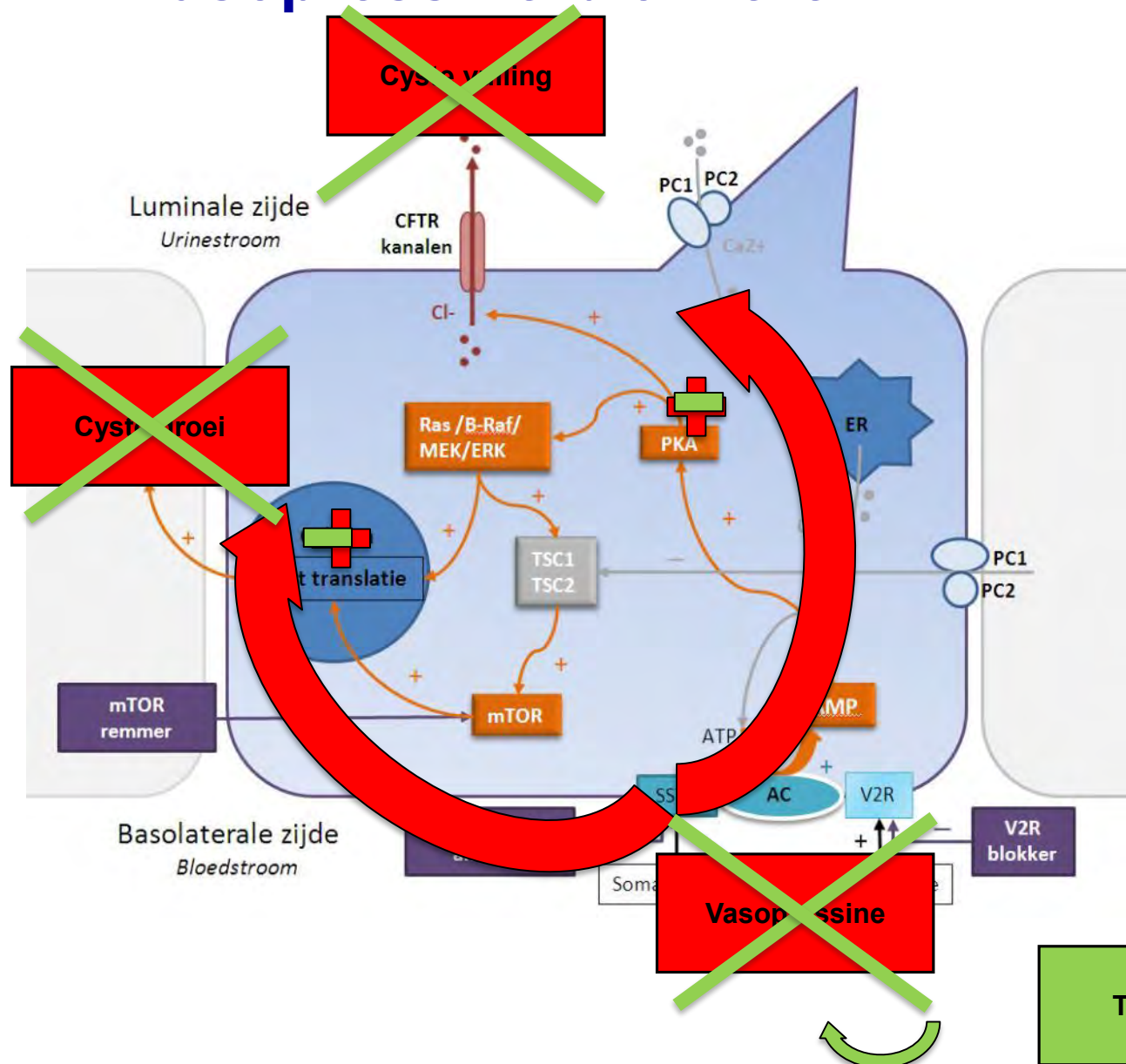
# Mechanisme van cystevorming



# Vasopressine en cystevorming



# Vasopressine blokkeren



## Wat is tolvaptan?

- Vasopressine blokker
    - Remt de actie van vasopressine op de nier, een hormoon dat er normaal voor zorgt dat je water vasthoudt
  - Nier gaat meer vocht uitscheiden
    - Meer urine
- 
- Waarom zou het de nierfunctieachteruitgang bij cystenieren moeten remmen?

# Werkt tolvaptan dan ook echt?

## TEMPO onderzoek

- Veroorzaakt tolvaptan bij cystenier patiënten met nog “goede” nierfunctie en grote nieren minder toename in niergrootte?
- “Dubbel blind” onderzoek: Tolvaptan of ‘neptablet’ gedurende 3 jaar
- Gestart januari 2007 – gepubliceerd 2012
- 1445 cystenier patiënten over de hele wereld, in 134 ziekenhuizen. Groningen 52; Amsterdam 14

## Resultaten

### Groei in niervolume

'Neptablet' 5.6 % per jaar

Tolvaptan 2.8 % per jaar



Afname met 49 %

### Afname in nierfunctie

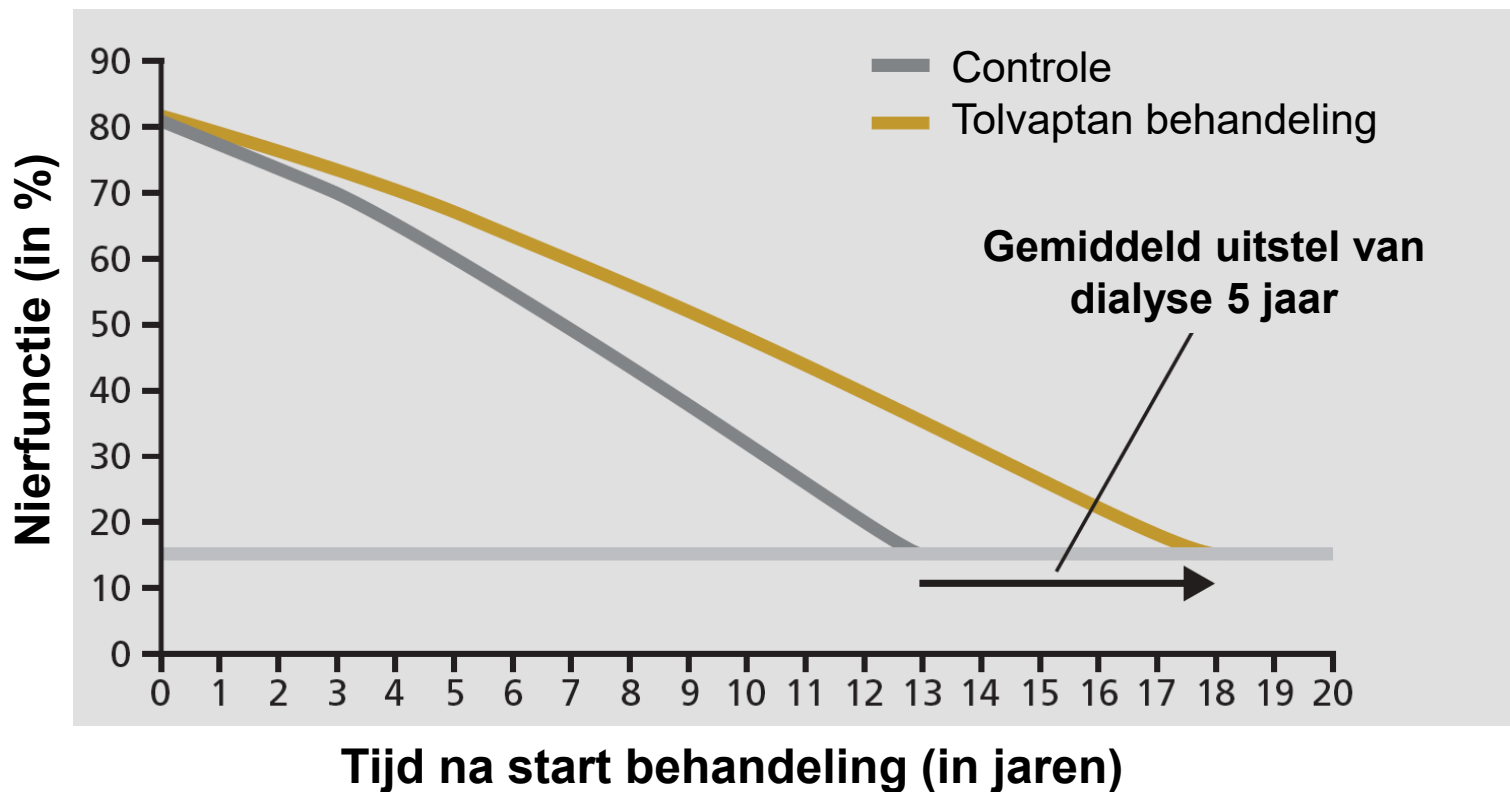
'Neptablet' 3.7 % per jaar

Tolvaptan 2.7 % per jaar



Afname met 26 %

## Wat betekent dit?



*Suggestie: 4 jaar behandeling 1 jaar uitstel van dialyse*

## Resultaten Nederlandse patiënten

|                                 | <b>Wereldwijd</b> | <b>Nederland<sup>1</sup></b> |
|---------------------------------|-------------------|------------------------------|
| Afname niergroei                | 49 %              | 53 %                         |
| Afname nierfunctieachteruitgang | 26 %              | 35 %                         |

<sup>1</sup>66 cystenier patiënten, UMCG 52, VUmc 14

## Meer voordelen?

|                   | <b>Tolvaptan</b> | <b>'Neptablet'</b> |
|-------------------|------------------|--------------------|
| Nierpijn          | 27 %             | <b>35 %</b>        |
| Blaasontsteking   | 8 %              | <b>13 %</b>        |
| Bloed in de urine | 8 %              | <b>14 %</b>        |

## Nadelen therapie?

|                        | <b>Tolvaptan</b> | <b>'Neptablet'</b> |
|------------------------|------------------|--------------------|
| Dorst                  | <b>55 %</b>      | 21 %               |
| Veel plassen           | <b>38 %</b>      | 17 %               |
| 's Nachts plassen      | <b>29 %</b>      | 13 %               |
| Droge mond             | <b>16 %</b>      | 12 %               |
| Moeheid                | <b>14 %</b>      | 10 %               |
| Veel drinken           | <b>10 %</b>      | 4 %                |
| Verhoogde leverwaarden | <b>4 %</b>       | 1 %                |

## Wordt tolvaptan goed verdragen?

|                          | <b>Tolvaptan</b>                                                                    | <b>'Neptablet'</b> |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Deelnemers gestopt       | <b>23 %</b>                                                                         | <b>14 %</b>        |
| <b>Door bijwerkingen</b> | <b>15 %</b>                                                                         | <b>5 %</b>         |
|                          |  |                    |
| - veel plassen/drinken   | <b>8 %</b>                                                                          |                    |

## Verhoogde leverwaarden

| Tolvaptan | 'Neptablet' |
|-----------|-------------|
| 4 %       | 1 %         |



Onderzocht door een groep onafhankelijke experts



- Als het optreedt is het in de eerste 18 maanden
- Waarden werden weer normaal na stop tolvaptan
- Niemand had blijvende leverschade

- Maandelijks bloedcontrole leverwaarden eerste 18 maanden

## Tolvaptan voorlopige conclusie

- Eerste geneesmiddel specifiek voor ADPKD!
- Werking van het middel zal niet meteen zichtbaar zijn, bijwerkingen wel
- Het mag in Nederland voorgeschreven worden vanaf 1-2-17
- Werking aangetoond voor patienten met goede nierfunctie ( $>60\%$ ), maar grote nieren ( $>750$  ml)  
→ VROEG stadium → HOOG risico

# Voor wie tolvaptan?

*Europese overheid mei 2015*

Het vertragen van cystevorming en nierfunctie-achteruitgang bij volwassenen met cystenieren met:

1. Nog relatief goede nierfunctie

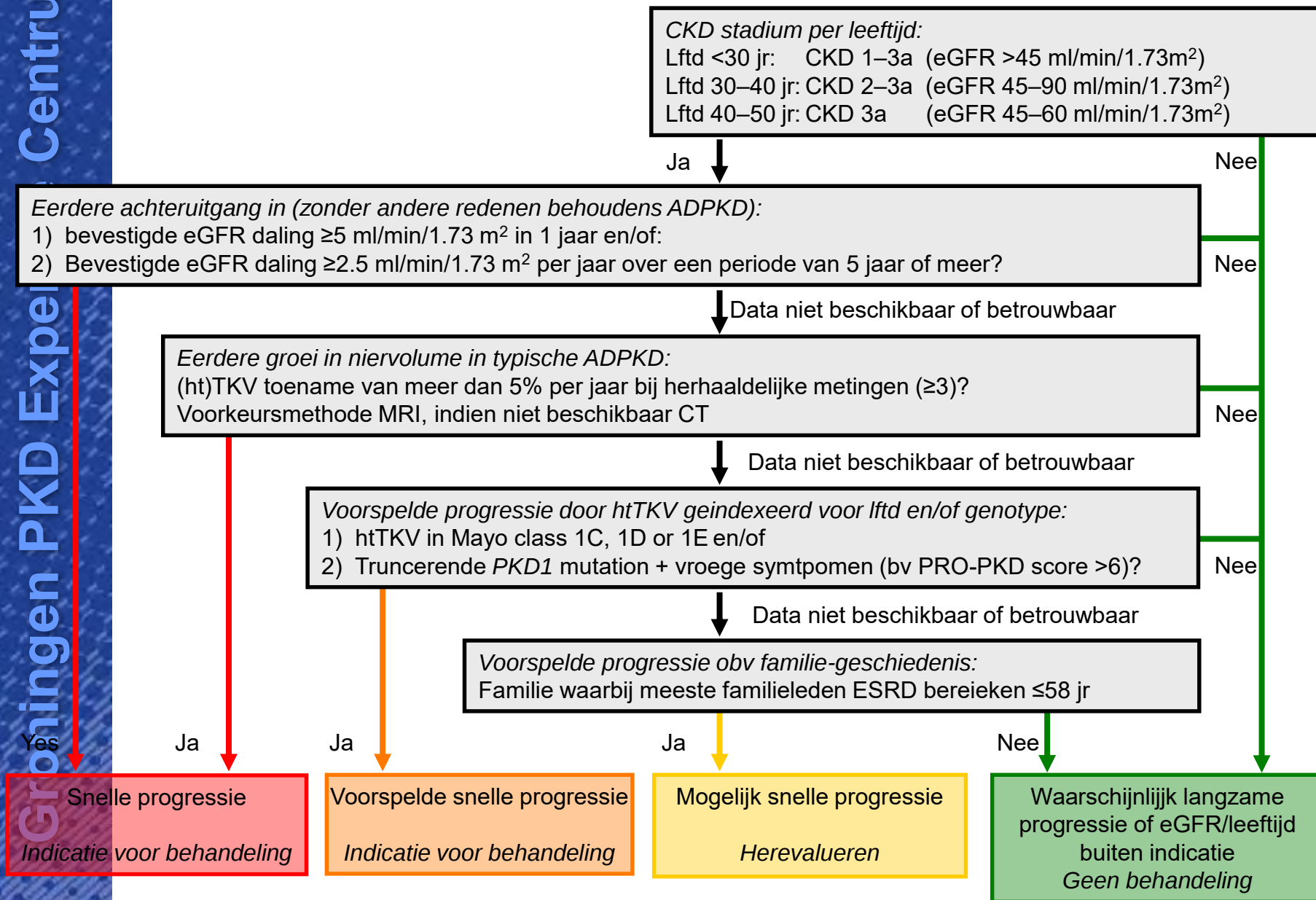
én

2. Bewezen snelle achteruitgang

## Wat is snelle achteruitgang?

1. Kijken naar nierfunctie en leeftijd
2. Indien er nierfunctiewaarden beschikbaar zijn:
  - $> 2.5\%$  afname per jaar over een periode van 5 jaar òf
  - $> 5\%$  afname in 1 jaar
3. Groei in niervolume (gecorrigeerd voor lengte)  $>5\%$  per jaar
4. Voorspelling op basis van genafwijking, familie-anamnese of niervolume gerelateerd aan leeftijd

# Aanbevelingen voor gebruik tolvaptan



# In aanmerking voor tolvaptan en dan?



## VOORDEEL

Uitstel dialyse/transplantatie

‘ geen wondermiddel’

## NADELEN

|                                           | Tolvaptan<br>(N=961) | Placebo<br>(N=483) |
|-------------------------------------------|----------------------|--------------------|
| <b>Bijwerkingen die je merkt</b>          |                      |                    |
| Dorst                                     | 55 %                 | 21 %               |
| Veel plassen                              | 38 %                 | 17 %               |
| ‘s Nachts plassen                         | 29 %                 | 13 %               |
| Vaak plassen                              | 23 %                 | 5 %                |
| <b>Bijwerkingen in<br/>bloedonderzoek</b> |                      |                    |
| Tekenen van uitdroging                    | 4.0 %                | 1.4 %              |
| Leverfunctie afwijkingen                  | 4.0 %                | 1.0 %              |

## Ik wil/ mag tolvaptan, en dan?

- Iedere nefroloog (arts) mag voorschrijven  
→ expertise-centra
- Vooral bij start en ophogingen veel last (veel plassen)
- 18 maanden lang maandelijks controle leverwaardes
- Osmolen beperken (met name zout, glucose, eiwit)

## Conclusies

- Veel onderzoek bij cystenieren/ADPKD:
  - levert veel kennis op
  - (nog) beperkt nieuwe behandelingen
- Tolvaptan 1<sup>e</sup> effectieve medicijn:
  - remt af
  - niet iedereen komt in aanmerking
  - bijwerkingen/ lange adem
  - extra controles nodig

