

JINARC® (tolvaptan) til autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD)

JINARC® (tolvaptan) er den første farmaceutiske behandling, der bremser udviklingen af cystedannelse og cystevækst hos voksne med den mest almindelige form for cystenryresygdom - ADPKD¹

Tolvaptan er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA) med denne indikation: Jinarc® er indiceret til at bremse progressionen af cysteudvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Behandlingen initieres hos patienter i CKD stadium 1 - 3 med evidens på hurtigt progredierende sygdom

ADPKD – en sygdom, der kan være en stor byrde for patienter:

- ADPKD er en arvelig, progressiv og kronisk sygdom, som er karakteriseret ved udvikling og vækst af væskefyldte cyster i nyrerne^{1,2}
 - ADPKD kaldes ofte cystnyre eller cystnyresygdom i Danmark.
 - Cystevæksten medfører at nyrernes totale volume øges (TKV), hvilket er en kontinuerlig indikation på sygdoms progression^{1,3}
 - ADPKD patienter kan få flere komplikationer såsom hypertension, akutte og kroniske smerter, urinvejsinfektioner og blod i urinen¹
 - Ca. halvdelen af patienter med cystenryresygdom får terminal nyresygdom og har behov for dialyse eller transplantation i en alder af 54 år^{4,5}
 - ADPKD er den fjerde hyppigste årsag til terminal nyresygdom og tegner sig for ca. 10% af de patienter med terminal nyresygdom, som er i dialysebehandling eller transplanteret
 - ADPKD menes at påvirke 3-4 mennesker pr. 10,000 svarende til 205,000 mennesker i Europa^{8,9}
 - I Danmark lever der aktuelt 3000-4000 mennesker med sygdommen, de fleste i tidlige stadier uden symptomer, og oftest udiagnosticerede¹¹

Jinarc® er en vasopressin (V2) receptor antagonist, der bremser cystedannelse, proliferation af cysteceller og dermed væksten af cysterne hos patienter med ADPKD, en sygdom, der kendetegnes ved en øgning i nyrernes størrelse¹

- I en klinisk fase III studie for patienter med ADPKD over 3 år fandt man, at den årlige øgning af total nyrevolumen (TKV) var signifikant mindre for de Jinarc®-behandlede patienter end for de patienter, der fik placebo: 2,80 % pr. år vs. 5,51 % pr. år respektivt (ratio af geometrisk gennemsnit 0,974; 95 % CI 0,969 til 0,980; $p < 0,0001$)¹⁰.
- Disse resultater viser, at den årlige øgning af den totale nyrevolumen reduceredes signifikant med næsten 50 % hos de patienter, der fik Jinarc®, sammenlignet med placebo¹⁰
- Desuden fandt man en statistisk signifikant reduktion i antallet af ADPKD relaterede hændelser såsom nyresmerter, hypertension eller albuminuri (hazard ratio=0.87, 95 % CI: 0.78-0.97, $p=0.0095$)¹⁰
- Resultatet af det vigtigste sekundære kompositte endepunkt tilskrives primært effekten på forværret nyrefunktion (61.4 % mindre sandsynligt for Jinarc®, end for placebo) og medicinsk signifikante nyresmerter (35.8 % mindre sandsynligt for Jinarc®-behandlede patienter)¹⁰
- Forekomsten af bivirkninger hos patienter, der fik Jinarc®, var sammenlignelig med forekomsten hos patienter, der fik placebo. Der var flere bivirkninger hos Jinarc®, -behandlede patienter, som var relateret til produktets virkningsmekanisme (f.eks. tørst, øget og hyppig vandladning)¹
- Der blev identificeret en risiko for leverpåvirkning hos patienter med ADPKD, som blev behandlet med Jinarc®,
 - Der blev observeret en stigning i alaninaminotransferase (ALT) på 4,4 % af de patienter, der fik Jinarc®, sammenlignet med 1.0 % af de patienter, der fik placebo.¹⁰

JINARC® (tolvaptan) til autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD)

- To (2/957, 0,2 %) af disse Jinarc®, -behandlede patienter, samt en tredje patient fra den åbne opfølgning af TEMPO-studiet oplevede signifikant stigning i ALT samtidig med stigninger i total bilirubin (TB)¹⁰
 - Disse samtidige stigninger var reversible ved hurtig seponering af Jinarc®, da disse stigninger indebærer, at der kan forekomme alvorlig leverskade, vil patienter, der behandles med Jinarc®, blive fulgt med månedlige blodprøver i løbet af de første 18 måneders behandling og derefter hver 3. måned.
1. **Referencer** Torres VE, Harris PC et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367 (25): 2407-2418
 2. Patel V, Chowdhury R et al. Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2009;18:99-106
 3. Grantham JJ, Chapman AB et al. Volume progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The Major Factor Determining Clinical Outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1:148-157
 4. Takiar V, Caplan MJ. Polycystic kidney disease: pathogenesis and potential therapies. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011;1812(10):1337-43
 5. Alam A, Perrone RD. Management of ESRD in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, Vol 17, No 2. March 2010: pp 164-172
 6. Masoumi A, Reed-Gitomer B et al. Developments in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008;4(2):393–407
 7. Thong KM, Ong ACM. The natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease: 30-year experience from a single centre. *QJ Med*. 2013;2-8
 8. Neumann H, Jilg C et al. Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28:1472-1487
 9. Patch C, Charlton J et al. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *American Journal of Kidney Disease*. 2011;57(6):856-862
 10. JINARC® (tolvaptan) summary of product characteristics 2015
 11. Autosomal dominant polycystisk nyresygdom fra arbejdsgruppe under DNS, 2012
<http://www.nephrology.dk/>