



This is a repository copy of *An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International.*

White Rose Research Online URL for this paper:

<https://eprints.whiterose.ac.uk/190730/>

Version: Published Version

Article:

Müller, R.-U., Lianne Messchendorp, A., Birn, H. et al. (20 more authors) (2022) An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Kidneys*, 11 (1). pp. 37-39. ISSN 2307-1257

<https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.1.2022.357>

Reuse

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) licence. This licence allows you to distribute, remix, tweak, and build upon the work, even commercially, as long as you credit the authors for the original work. More information and the full terms of the licence here:

<https://creativecommons.org/licenses/>

Takedown

If you consider content in White Rose Research Online to be in breach of UK law, please notify us by emailing eprints@whiterose.ac.uk including the URL of the record and the reason for the withdrawal request.



eprints@whiterose.ac.uk
<https://eprints.whiterose.ac.uk/>

**Оновлення щодо застосування
толваптану для лікування
автосомно-домінантного полікістозу нирок (АДПН):
консенсусна заява від імені Робочої групи ERA зі спадкових
захворювань нирок, Європейської довідкової мережі
з рідкісних захворювань нирок та Polycystic Kidney
Disease International**

**An update on the use of tolvaptan for autosomal
dominant polycystic kidney disease:
consensus statement on behalf of the ERA Working Group
on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease
Reference Network and Polycystic Kidney Disease International**

Roman-Ulrich Müller, A. Lianne Messchendorp, Henrik Birn, Giovambattista Capasso, Emilie Cornec-Le Gall, Olivier Devuyst, Albertien van Eerde, Patrick Guirchoun, Tess Harris, Ewout J. Hoorn, Nine V.A.M. Knoers, Uwe Korst, Djailila Mekahli, Yannick Le Meur, Tom Nijenhuis, Albert C.M. Ong, John A. Sayer, Franz Schaefer, Aude Servais, Vladimir Tesar, Roser Torra, Stephen B. Walsh and Ron T. Gansevoort

Nephrol. Dial. Transplant. 2022. 37. 825-839. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab312>. Advance Access publication date 19 November 2021

Рекомендція 1.1. Ми вважаємо, що лікування толваптаном можна розпочати у дорослих пацієнтів з АДПН віком ≤ 55 років із рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м², у яких було продемонстровано або є ймовірним швидке прогресування захворювання на основі ієрархічного алгоритму рішення (див. Рекомендацію 6).

Рекомендція 1.2. Ми рекомендуємо не призначати толваптан пацієнтам з показником рШКФ, індексом за віком, що свідчить про повільно прогресуючу хворобу (< 40 років, немає межі рШКФ; 40–44 роки, ≥ 90 мл/хв/1,73 м²; 45–49 років, ≥ 75 мл/хв/1,73 м²; 50–55 років, ≥ 60 мл/хв/1,73 м²).

Рекомендція 2.1. Ми рекомендуємо починати лікування толваптаном, як тільки можна визначити швидке прогресування захворювання у пацієнтів віком ≥ 18 років.

Рекомендція 2.2. Ми пропонуємо припинити лікування толваптаном, коли пацієнти наближаються до ниркової недостатності (тобто потребують НЗТ).

Рекомендція 3.1. Підтверджене щорічне зниження рШКФ на ≥ 3 мл/хв/1,73 м² визначає швидке прогресування захворювання. Оцінка втрати рШКФ повинна бути ви-

Recommendation 1.1. We suggest that treatment with tolvaptan can be initiated in adult ADPKD patients ≤ 55 years of age with an eGFR ≥ 25 mL/min/1.73 m² who have demonstrated or who are likely to have rapidly progressive disease based on a hierarchical decision algorithm (see Recommendation 6).

Recommendation 1.2. We recommend not to start tolvaptan in patients with an eGFR indexed for age suggesting slowly progressive disease (< 40 years, no eGFR limit; 40–44 years, ≥ 90 mL/min/1.73 m²; 45–49 years, ≥ 75 mL/min/1.73 m²; 50–55 years, ≥ 60 mL/min/1.73 m²).

Recommendation 2.1. We recommend tolvaptan treatment be started as soon as rapid disease progression can be determined in patients ≥ 18 years of age.

Recommendation 2.2. We suggest tolvaptan treatment be discontinued when patients approach kidney failure (i.e. the need for RRT).

Recommendation 3.1. A confirmed annual eGFR decline ≥ 3 mL/min/1.73 m² defines rapid disease progression. The estimation of eGFR loss should be reli-

рогідною і базуватися на щонайменше п'яти вимірюваннях протягом ≥ 4 років.

Рекомендція 3.2. Ми рекомендуємо оцінити й виключити інші причини зниження рШКФ як основні чинники, особливо у випадку нелінійного зниження рШКФ, у літніх пацієнтів та/або пацієнтів із численними супутніми захворюваннями, які можуть впливати на рШКФ.

Рекомендція 4.1. Ми рекомендуємо використовувати класифікацію Mayo як основний метод прогнозування ризику в рутинному клінічному спостереженні. Щоб забезпечити правильну класифікацію та виключити атипові випадки, рентгенологи/нефрологи, які мають досвід щодо АДПН, повинні переглядати дані МРТ (або КТ) на відповідність класифікації та для виключення атипових випадків (клас 2, див. рекомендацію 4.3).

Рекомендція 4.2. Класи за Mayo 1D і 1E вказують на швидке прогресування захворювання. Пацієнтів класу 1C за Mayo слід уважно розглядати через збіг із повільно прогресуючим захворюванням, і у цих пацієнтів слід шукати додаткові докази швидкого прогресування захворювання.

Рекомендція 4.3. Ми вважаємо, що швидке прогресування захворювання малоімовірно у пацієнтів з атиповою морфологією АДПН, як описано в класифікації Mayo (або за класами Mayo 1A і 1B).

Рекомендція 5.1. Коли первинна оцінка того, чи слід лікувати толваптаном, є непереконаливою, ми рекомендуємо отримати повну клінічну картину для оптимального консультування та прийняття рішення.

Рекомендція 5.2. У зв'язку з цим ми пропонуємо використовувати оцінку PROPKD у випадках, коли оцінки рШКФ та/або класифікації Mayo є непереконаливими або суперечливими. Оцінка > 6 є показником швидкого прогресування захворювання.

Рекомендція 5.3. Ми рекомендуємо не використовувати зміни загального об'єму нирок з часом як маркер прогресування в окремих пацієнтів.

Рекомендція 6. Ми пропонуємо використовувати ієрархічний алгоритм прийняття рішень, щоб оцінити, чи мають пацієнти з АДПН швидке прогресування або ймовірно швидке прогресування і, відповідно, можуть підлягати лікуванню.

Рекомендція 7. Ми заохочуємо до проведення подальших досліджень, які вивчають нові методи візуалізації та кандидатів у молекулярні біомаркери, що є легкими для вимірювання, недорогі інструменти для прогнозування ризику, але наявних на даний момент доказів недостатньо для підтримки їх використання в клінічній практиці.

Рекомендція 8. Ми вважаємо, що моніторинг ефективності лікування толваптаном на сьогодні має обмежену цінність в окремих пацієнтів, які отримують планове лікування.

Рекомендція 9.1. Ми рекомендуємо починати лікування толваптаном із дози 45 мг вранці та 15 мг у другій половині дня.

Рекомендція 9.2. Ми рекомендуємо цільову дозу 90/30 мг/добу, як правило, для всіх пацієнтів, за винятком випадків, коли виникає непереносимість або є протипоказання при взаємодії з іншими лікарськими засобами.

able and based on at least five measurements over a period of ≥ 4 years.

Recommendation 3.2. We recommend that other causes for eGFR decline should be assessed and excluded as major contributing factors, especially in case of non-linear eGFR decline, in older patients and/or patients with multiple comorbidities that can have an impact on eGFR.

Recommendation 4.1. We recommend the use of the Mayo Classification as the primary method for risk prediction in routine clinical care. MRI (or CT) scans should be reviewed by radiologists/nephrologists experienced in ADPKD to ensure correct classification and exclude atypical cases (Class 2, see Recommendation 4.3).

Recommendation 4.2. Mayo Classes 1D and 1E indicate rapid disease progression. Mayo Class 1C patients should be carefully considered due to the overlap with slowly progressive disease and additional evidence for rapid disease progression should be sought in these patients.

Recommendation 4.3. We suggest that rapid disease progression is unlikely in patients with atypical morphology of ADPKD, as described in the Mayo Classification (or with Mayo Classes 1A and 1B).

Recommendation 5.1. When the initial assessment whether or not to treat with tolvaptan is inconclusive, we recommend that a full clinical picture should be obtained to allow for optimal counseling and decision-making.

Recommendation 5.2. In this regard, we suggest that the PROPKD score should be used in cases in which the eGFR and/or Mayo Classification estimates are inconclusive or contradictory. A score > 6 is an indicator of rapid disease progression.

Recommendation 5.3. We recommend not to use TKV changes over time as a marker of progression in individual patients.

Recommendation 6. We suggest using a hierarchical decision algorithm to assess whether ADPKD patients are rapid progressors or likely rapid progressors and accordingly may qualify for treatment.

Recommendation 7. We encourage further studies examining novel imaging and molecular biomarker candidates as easy to measure, inexpensive tools for risk prediction, but currently available evidence is not sufficient to support their use in clinical routine.

Recommendation 8. We suggest that monitoring tolvaptan treatment efficacy has currently limited value in individual patients in routine care.

Recommendation 9.1. We recommend tolvaptan treatment be started with a dose of 45 mg in the morning and 15 mg in the afternoon.

Recommendation 9.2. We recommend that a target dose of 90/30 mg/day should generally be aimed for in all patients unless this becomes intolerable or is contraindicated by drug interactions.

Recommendation 9.3. We suggest that titration to the target dose should be performed directly after ini-

Рекомендція 9.3. Ми пропонуємо титрування до цільової дози безпосередньо після початку лікування. Підходить як щотижнева, так і місячна схема підвищення дози.

Рекомендція 10.1. Ми рекомендуємо обговорювати з пацієнтами побічні ефекти та вплив на спосіб життя, коли розглядають можливість початку лікування толваптаном. Лікарі повинні знати про побічні ефекти, протипоказання та лікарські взаємодії толваптану.

Рекомендція 10.2. Ми рекомендуємо перевіряти функцію печінки щомісяця протягом перших 18 місяців лікування та кожні 3 місяці після цього.

Рекомендція 10.3. Пацієнтам, у яких спостерігаються ознаки печінкової токсичності після прийому толваптану, препарат не повинен призначатися повторно. Слід виключити альтернативні причини ураження печінки.

Рекомендція 10.4. Ми рекомендуємо регулярно перевіряти рівень натрію в плазмі, а також співвідношення креатинін/сечовина у сироватці крові та масу тіла у пацієнтів, які отримують толваптан.

Рекомендція 11.1. Перед початком лікування толваптаном всіх пацієнтів слід повідомити про поліурію та її практичні наслідки.

Рекомендція 11.2. Пацієнтам, які починають лікування толваптаном, слід надавати консультації щодо заходів, які можуть зменшити поліурію, з акцентом на зменшення споживання натрію.

Рекомендція 11.3. Потенційні ситуації, у яких слід тимчасово припинити прийом толваптану через ризик зневоднення, слід обговорити з усіма пацієнтами перед початком лікування.

Рекомендція 12. Ми пропонуємо не рекомендувати збільшення споживання рідини як альтернативу толваптану. Незважаючи на це, хоча офіційних доказів бракує, здається доцільним рекомендувати пацієнтам з АДПН, які не отримували блокатор V2R, дотримуватися дієти з низьким вмістом солі (3–5 г/день) та споживати багато води (3–4 л/день) для гальмування швидкого прогресування захворювання.

Рекомендція 13. Ми пропонуємо, щоб приймав першорічне рішення про лікування та проводив консультування пацієнта щодо цього варіанта лікування нефролог, який має досвід застосування толваптану при АДПН. ■

tiation of treatment. Both a weekly and a monthly dose escalation scheme are appropriate.

Recommendation 10.1. We recommend discussing adverse effects and impacts on lifestyle with patients when considering starting tolvaptan. Treating physicians need to be aware of the adverse effects, contraindications and drug interactions of tolvaptan.

Recommendation 10.2. We recommend measuring liver function monthly during the first 18 months of treatment and every 3 months thereafter.

Recommendation 10.3. Patients showing signs of relevant liver toxicity upon exposure to tolvaptan should not be re-exposed. Alternative causes of liver damage should be excluded.

Recommendation 10.4. We recommend that plasma sodium levels as well as serum creatinine/BUN and body weight should be checked regularly in patients on tolvaptan.

Recommendation 11.1. Polyuria and its practical consequences should be addressed specifically with all patients before starting tolvaptan.

Recommendation 11.2. Counseling should be provided to patients starting tolvaptan regarding measures that can decrease polyuria, with a focus on reducing sodium intake.

Recommendation 11.3. Potential situations in which tolvaptan should be temporarily stopped due to the risk of dehydration should be discussed with all patients before initiation.

Recommendation 12. We suggest that increased fluid intake should not be recommended as an alternative equal to tolvaptan. This notwithstanding, although formal evidence is lacking, it seems prudent to advise ADPKD patients not treated with a V2R blocker to adhere to a low-salt diet (3–5 g/day) and high water (3–4 L/day) intake to improve the rate of disease progression.

Recommendation 13. We suggest that the initial treatment decision and patient counseling regarding this treatment option should be performed by a nephrologist experienced in the use of tolvaptan for ADPKD. ■

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова ■