

Terapia dell'ADPKD: Tolvaptan e Octreotide

In depth review

**Marco Galliani¹, Silvana Chicca¹, Elio Vitaliano¹, Eleonora Moscaritolo¹, Luca Calvaruso³,
Francesco Iorio², Antonio Paone¹**

1 UOC Nefrologia, Dialisi e Litotrissia,

2 UOC Diagnostica per Immagini, Ospedale Sandro Pertini Roma.

3 U.O.C. Nefrologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia



Marco Galliani

Corrispondenza a:

Dott. Marco Galliani

Ospedale Sandro Pertini, ASL ROMA 2

Via dei Monti Tiburtini, 385 – 00157 Roma

Tel: 3202891211

Fax: 0641433578

Email: marco.galliani@aslroma2.it

ABSTRACT

Il Rene Policistico Autosomico Dominante dell'Adulto (ADPKD) è la malattia ereditaria monogenica più frequente e più nota in ambito nefrologico. Recentemente sono stati autorizzati due farmaci in grado di rallentare la progressione della malattia: Tolvaptan (antagonista recettoriale della vasopressina) e Octreotide-LAR (analogo della somatostatina a lunga durata d'azione), entrambi in grado di ridurre l'attività dell'AMP ciclico e quindi dotati di effetti antiproliferativi e antisecretivi. Questa review analizza i principali trials pubblicati fino ad oggi che dimostrano l'effetto sulla progressione della malattia nei pazienti affetti da ADPKD e illustra le indicazioni all'individuazione dei soggetti eleggibili alla terapia.

PAROLE CHIAVE: ADPKD, Tolvaptan, Octreotide

Introduzione

Il Rene Policistico Autosomico Dominante dell'Adulto (ADPKD) è la principale malattia renale ereditaria e rappresenta la quarta causa di insufficienza renale terminale (End Stage Kidney Disease, ESKD) nell'adulto [1]. Si stima che in Europa la prevalenza della malattia sia intorno a 4 casi ogni 10.000 abitanti [2]. È caratterizzata da una progressiva crescita delle cisti renali che si accompagna a molteplici manifestazioni renali (dal difetto di concentrazione delle urine nelle fasi iniziali fino al dolore da compressione e ingombro nelle fasi più avanzate). La macroematuria, l'ipertensione arteriosa e l'insufficienza renale sono le principali complicanze della malattia e possono comparire tra la terza e quarta decade della vita, anche se talvolta possono manifestarsi nei soggetti più giovani [3]. All'età di 60 anni oltre il 50% dei soggetti può manifestare ESKD [4]. La malattia è dovuta alle mutazioni di due geni PKD1 e PKD2 (localizzati rispettivamente sul cromosoma 16 e sul cromosoma 4) che codificano due proteine, le policistine 1 e 2, implicate nella regolazione delle funzioni del cilio primario presente sulle cellule del tubulo. La trasmissione della malattia è autosomica dominante a penetranza completa ma con espressività variabile. Le mutazioni del PKD1 sono responsabili di circa l'85% dei casi di rene policistico mentre il rimanente 15% dei casi è dovuto a mutazioni del gene PKD2 [5].

Ormai è constatato che queste alterazioni genetiche provocano una modificazione del flusso di ioni calcio all'interno della cellula tubulare con conseguente risposta anormale dell'adenosina monofosfato ciclico (cAMP) che, a sua volta, insieme all'attivazione di numerosi recettori, attiva la proliferazione dell'epitelio. Inoltre, si determina un'alterazione della normale polarità della cellula tubulare con conseguente variazione della normale direzione di crescita e sviluppo di cisti ed una variazione fenotipica con aumentata secrezione di cloro e acqua all'interno di esse. A questa progressiva crescita delle cisti si associa la formazione di fibrosi nel parenchima residuo del rene policistico. Recenti studi hanno dimostrato il ruolo fondamentale dei macrofagi presenti nell'infiltrato infiammatorio e delle molecole proinfiammatorie coinvolte nel loro richiamo e attivazione [6].

Il ruolo delle mutazioni genetiche nella progressione della malattia è tuttora oggetto di studio, dato che ancora poco si conosce sulle correlazioni genotipo-fenotipo. Cornec-Le Gall e colleghi dell'Università di Brest hanno condotto il trial Genkyst [4] e hanno pubblicato i dati di 741 pazienti. Hanno confermato che la sopravvivenza renale associata al genotipo PKD2 era mediamente 20 anni più lunga (ESKD a 79 anni) rispetto ai pazienti con genotipo PKD1. In particolare, se quest'ultimi presentavano la mutazione troncante, giungevano all'ESKD a 55 anni rispetto ai pazienti con mutazione non troncante in cui l'ESKD si manifestava a circa 67 anni.

Il principale fattore di progressione rilevato nella malattia policistica, e che ha ricevuto la massima attenzione nella letteratura scientifica, è il volume renale. Grantham [7] ha evidenziato nei 243 pazienti dello studio CRISP (Consortium of Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease), tutti sottoposti alla misurazione del volume renale mediante RMN, una stretta correlazione inversa tra volume renale e GFR (clearance dello iotalamato). L'incremento del volume era intorno al 5,3% l'anno e una volta raggiunto un volume superiore a 1500 ml, il GFR si riduceva di circa 4,3 ml/min/1,73m²/anno. Nei 185 pazienti in cui era stata determinata la mutazione genetica si assisteva, nell'arco dei tre anni di osservazione, ad una velocità di crescita del volume renale maggiore nei pazienti con genotipo PKD1 rispetto al PKD2. Anche la riduzione del filtrato glomerulare, misurato con lo iotalamato, era maggiore nel tipo 1, ma non raggiungeva la significatività statistica.

Secondo lo studio CRISP, la misurazione del volume renale, misurato con tecniche ultrasonografiche, radiologiche o con la RMN (senza l'utilizzo del gadolinio), sarebbe in grado di

predire l'evoluzione della malattia e anche la comparsa dell'insufficienza renale. Nel lavoro di Chapman [8], dopo un follow-up medio di 8 anni, oltre il 30% dei pazienti raggiungeva il 3° stadio CKD. Il principale predittore era un volume renale basale corretto per l'altezza (ht/TKV) ≥ 600 ml/m. Anche le principali complicanze legate al rene policistico sono correlate al volume renale. Grantham [9] ha dimostrato infatti che, oltre alla riduzione progressiva del GFR, l'ipertensione, la proteinuria e gli episodi di macroematuria sono maggiormente presenti nei soggetti con volume renale elevato.

Non sono disponibili in letteratura sufficienti prove scientifiche in grado di indicare che i trattamenti convenzionali (controllo della pressione arteriosa, restrizione di sale nell'alimentazione, aumento dell'introito di acqua, dieta a basso contenuto proteico e controllo del BMI, utilizzo di statine) abbiano modificato l'incidenza dell'inizio del trattamento dialitico nei pazienti con ADPKD [10]. I dati del registro di dialisi in Europa evidenziano che l'incidenza del trattamento emodialitico nei pazienti con ADPKD è passato dal 7,6% all'8,3% pmp negli ultimi 20 anni (+9.3%), con un aumento dell'età media al momento dell'ingresso in dialisi da 56,6 a 58 anni. Questo non sarebbe però un effetto della nefroprotezione, ma piuttosto la conseguenza del fatto che più pazienti entrerebbero in dialisi in età più avanzata. Infatti, l'incidenza dei pazienti che iniziano la dialisi a 50 anni è rimasta invariata.

Negli ultimi anni sono stati effettuati diversi trials che hanno valutato l'efficacia di farmaci in grado di ridurre la crescita delle cisti attraverso la riduzione della secrezione intra-cistica di liquidi o della replicazione cellulare. Il principale mediatore intracellulare di questi effetti è il cAMP. Nel 2017 e nel 2018 sono stati autorizzati dall'AIFA due farmaci: il Tolvaptan e l'Octreotide che hanno l'obiettivo di rallentare la progressione della malattia. Ambedue i farmaci agiscono sul cAMP attraverso due recettori distinti: recettore V2 della vasopressina e recettori SSTRs 1-5 della somatostatina. È stato dimostrato che l'attivazione del cAMP nelle cellule dell'epitelio cistico è in grado di aumentare la secrezione intracistica di elettroliti, di stimolare la proliferazione cellulare e l'infiammazione interstiziale macrofago-mediata [11].

Tolvaptan

Il Tolvaptan è un antagonista del recettore V2 della vasopressina in grado di ridurre i livelli di cAMP all'interno delle cellule del tubulo collettore e del nefrone distale, principali siti dove si sviluppano le cisti nell'ADPKD. Nel 2015 è stata approvata dall'EMA l'immissione in commercio del farmaco, con l'indicazione al rallentamento della progressione dello sviluppo delle cisti e dell'insufficienza renale in adulti con ADPKD e stadio CKD 1-3 all'inizio del trattamento e con evidenza di malattia a rapida progressione [12]. Nel 2018 il farmaco è stato approvato dall'FDA con l'indicazione a rallentare il declino della funzione renale in adulti con ADPKD a rischio di rapida progressione [13].

Tutti i trial fino ad oggi pubblicati presentano un follow-up limitato nel tempo. Il rene policistico è una malattia caratterizzata da un lento decorso clinico e quindi risulta difficile valutare l'effetto terapeutico di farmaci sulla progressione della malattia (valutato con il raggiungimento dell'ESKD o del raddoppio della creatinina) nell'arco di pochi anni. Per tale motivo è stato necessario identificare un marcatore in grado di predire la progressione della malattia. Tale marcatore è stato identificato nel volume renale (Total Kidney Volume, TKV) sulla base dello studio condotto dal Polycystic Kidney Disease Outcomes Consortium (PKDOC), un'analisi effettuata su 2355 pazienti provenienti dagli studi CRISP 1 [9] e 2 [8] e da registri dell'università di Colorado, Mayo Clinic ed Emory [14]. Gli autori, infatti, fornivano una chiara evidenza scientifica che il TKV è in grado di predire un declino del 30% dell'eGFR, limite associato all'incidenza di ESKD. Questo studio ha permesso l'approvazione, prima da parte dell'EMA e poi dall'FDA, del TKV come biomarker in

grado di identificare, in combinazione con l'età ed il GFR, i pazienti a rischio di progressione e di valutare l'effetto delle terapie.

Nel 2012 sono stati pubblicati i risultati dello studio **TEMPO 3:4** [15]. È uno studio di fase 3, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, effettuato su 1445 pazienti. Al reclutamento i pazienti presentavano un GFR stimato uguale o superiore a 60 ml/min/1,73m² (Cockcroft), età compresa tra 18 e 50 anni, volume renale totale superiore a 750 ml. I pazienti in trattamento con Tolvaptan (961 pazienti) ricevevano la dose più alta tollerata di 3 diversi regimi di farmaco (60 mg; 90 mg; 120 mg), divisi in due somministrazioni giornaliere. Nello studio, durato tre anni, l'aumento del TKV è risultato significativamente inferiore nei pazienti trattati con Tolvaptan rispetto a quelli trattati con placebo: rispettivamente del 2,80% vs 5,51% l'anno (p<0.001), pari ad una riduzione del 49,2%. Inoltre, il trattamento con Tolvaptan era associato ad un più lento declino della funzione renale stimata (CKD-EPI) di -0,98 ml/min/1,73m²/anno (-2,72 ml/min/1,73m² vs -3,70 ml/min/1,73m²), pari ad una riduzione del 26% l'anno (p<0,001).

Per comprendere meglio l'entità del risultato ottenuto con lo studio TEMPO 3:4 sul rallentamento della progressione della malattia renale si può confrontare il risultato con quello ottenuto nei principali trials in cui sono stati utilizzati gli ACE-inibitori ed i sartani nel rallentamento del declino della funzione renale nel paziente diabetico con malattia renale cronica (IDNT, RENAAL, Captopril), in cui la riduzione variava dal 15 al 35% l'anno [16] [17] [18].

Nel 2017 è stata pubblicata un'analisi secondaria "post hoc" dello studio TEMPO 3:4 [19] che ha valutato l'effetto del Tolvaptan sull'osmolarità urinaria. Nell'81% dei pazienti trattati si otteneva una Uosm <300 mOsm/Kg. La risposta acquretica risultava strettamente correlata al GFR basale ed al dosaggio di Tolvaptan impiegato. La Uosm basale era di 504±177 mOsm/Kg, correlava negativamente con l'età (con essa si riduce il numero di recettori V2 nel nefrone distale) e con il TKV, positivamente con il GFR. La riduzione della Uosm rispetto al valore basale correlava con la riduzione degli eventi di progressione clinica (declino GFR e dolore) senza nessun ulteriore beneficio quando si raggiungeva una Uosm inferiore a 250 mOsm/Kg. Questi dati hanno suggerito all'autorità regolatoria canadese (Health Canada) di utilizzare come target terapeutico della terapia con Tolvaptan il raggiungimento di un'osmolarità inferiore a 300 mOsm/kg.

Un'analisi secondaria dello studio TEMPO 3:4 [20] ha dimostrato che i pazienti in trattamento con Tolvaptan presentavano un'incidenza inferiore degli episodi di dolore renale acuto (legato ad episodi di calcolosi renale, infezione delle vie urinarie, emorragia intracistica, rottura delle cisti ed ematuria) pari al 10,1% vs 16,8% del gruppo placebo, ossia una riduzione del 36% (p<0,001). Lo studio non dimostra che la riduzione degli episodi di dolore sia correlata direttamente alla riduzione della crescita delle cisti (vi è mancanza di associazione tra crescita del TKV ed episodi di dolore); probabilmente l'aumento dell'acquaresi potrebbe spiegare, almeno in parte, questi effetti.

Un'ulteriore analisi post-hoc dello studio TEMPO 3:4 [23] ha valutato l'effetto del Tolvaptan a seconda dei diversi stadi CKD considerati (CKD 1-3). I risultati hanno dimostrato che la terapia riduceva la crescita del TKV all'1,99%, al 3,12% ed al 2,61% per anno, rispettivamente nello stadio CKD 1, 2 e 3 (p<0,001) e riduceva il declino dell'eGFR di 0,40, 1,13, 1,66 ml/min/1,73m²/anno rispettivamente negli stadi CKD 1, 2 e 3 (p<0,001). Gli eventi avversi legati all'acquaresi (più frequenti nel gruppo Tolvaptan) e quelli legati all'ADPKD (più frequenti nel gruppo placebo) non correlavano in maniera statisticamente significativa con gli stadi CKD, eccetto l'ipernatremia, più frequente nei soggetti in stadio CKD3. Anche il riscontro di aumento delle transaminasi (più elevato nel gruppo Tolvaptan) non differiva nei diversi stadi CKD considerati.

Dei 961 pazienti dello studio TEMPO 3:4 trattati con Tolvaptan, il 10% interrompeva il trattamento per sintomi acquaretici (mediana dopo circa 96 giorni dall'inizio): poliuria (36%), pollachiuria (21%), nicturia (13%), sete (8%), polidipsia (3%). Di questi il 31% assumeva il dosaggio 45/15 mg, il 22% il dosaggio 60/30 mg ed il 47% il dosaggio 90/30 mg. I soggetti che abbandonavano la terapia erano in maggioranza più giovani, di sesso maschile, con una funzione renale stimata mediante eGFR migliore e presentavano un'osmolarità urinaria basale più elevata. Comunque, al termine dello studio, il 75% dei pazienti del gruppo Tolvaptan dichiarava che avrebbe potuto proseguire la terapia per il resto della vita. Dei 961 pazienti trattati con Tolvaptan il 14% abbandonava la terapia per sintomi non acquaretici [21]. In Tabella I sono riportati i principali effetti collaterali riscontrati nello studio [15].

Eventi	Tolvaptan (%)	Placebo (%)
Sete	55,3	20,5
Poliuria	38,3	17,2
Nicturia	20,1	13
Pollachiuria	23,2	5,4
Polidipsia	10,4	3,5
Cefalea	25	24,8
Secchezza fauci	16	12,2
Affaticamento	13,6	9,7
Vertigini	11,3	8,7
Dolore renale	27	35
Dolore lombare	13,7	18,2
Ematuria	7,8	14,1
Infezioni vie urinarie	8,3	12,6
Infezioni cisti renali	0,6	0,8
Nefrolitiasi	0,2	0,6

Tabella I: i principali effetti collaterali del Tolvaptan riscontrati nello studio TEMPO 3:4

Le complicanze più temibili in corso di terapia con Tolvaptan risultano quelle a carico della funzione epatica. Il 4,4% dei pazienti trattati hanno presentato un aumento delle ALT >3 volte il limite superiore della norma (Upper Limit Normal, ULN) insieme ad un aumento della bilirubina totale inferiore a due volte il limite superiore. Due pazienti in terapia con Tolvaptan hanno presentato il cosiddetto Hy's Law (ALT >3 x ULN e bilirubina totale >2 x ULN). Tuttavia, in tutti i casi, dopo la sospensione del farmaco si è assistito alla normalizzazione completa dei parametri. Non è stata dimostrata una stretta associazione dose/effetto anche se i casi di epatotossicità si sono verificati con i dosaggi più elevati. È da tenere presente che tutti i casi di epatotossicità si sono manifestati entro i primi 18 mesi di terapia [22].

Nel 2017 è stato pubblicato lo studio **TEMPO 4:4** [24]. Lo studio è un'estensione open-label dello studio TEMPO 3:4, della durata di due anni, che ha incluso 871 pazienti che avevano completato lo studio precedente. Il trial ha valutato gli effetti del Tolvaptan sulla sicurezza, sulla crescita del TKV e sulla riduzione dell'eGFR in soggetti già in terapia (e che quindi arrivavano a 5 anni di trattamento complessivo) rispetto a pazienti che erano precedentemente nel gruppo placebo e

che passavano al trattamento attivo per la durata di due anni. Alla fine dello studio non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la riduzione della crescita del TKV. La crescita era rallentata in entrambi i gruppi in terapia rispetto a quella osservata nel gruppo placebo. La riduzione del declino dell'eGFR era simile nei due gruppi (-3,26 vs -3,14 ml/min/1,73m²) e il beneficio complessivo sull'eGFR a due anni (3,15 ml/min/1,73m²) era sovrapponibile a quello dello studio TEMPO 3:4 alla fine dei 3 anni (3,34 ml/min/1,73m²). Invece, rispetto alla riduzione della crescita del TKV, lo studio TEMPO 4:4 non è stato in grado di dimostrare la non inferiorità rispetto allo studio TEMPO 3:4. Per quanto riguarda la sicurezza, anche nel gruppo con il follow-up maggiore (5 anni) non si è registrato una frequenza maggiore di eventi avversi rispetto a quella riscontrata nello studio Tempo 3:4 (aumento >3 volte delle transaminasi: 2,5% nel gruppo che ha assunto il farmaco per 5 anni e 3,8% nell'altro gruppo). Solo un paziente del gruppo con assunzione del farmaco per due anni ha presentato un aumento contemporaneo delle transaminasi e della bilirubina (Hy's law).

Nel 2017 sono stati pubblicati i risultati del trial **REPRISE** (Replicating Evidence of Preserved Renal Function: an Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD) [25], effettuato per rispondere alla richiesta della FDA di valutare l'efficacia e la sicurezza anche su pazienti con malattia renale più avanzata rispetto allo studio Tempo 3:4. Dopo un periodo di 8 settimane di pre-randomizzazione, durante il quale venivano individuati pazienti in grado di tollerare la terapia con minimi effetti collaterali, sono stati osservati per 12 mesi 1370 pazienti; essi erano di età compresa tra 18 e 55 anni ed eGFR compreso tra 25 e 65 ml/min/1,73m², e con età compresa tra 56 e 65 anni ed eGFR tra 25 e 44 ml/min/1,73m² ed erano stati randomizzati (rapporto 1:1) a ricevere Tolvaptan o placebo (683 pazienti in terapia vs 687 pazienti in placebo).

I risultati hanno confermato che nei pazienti in terapia con Tolvaptan il declino del GFR stimato si manteneva significativamente inferiore rispetto al gruppo placebo (-2,34 vs -3,61 ml/min/1,73m²/anno; pari a -1,27 ml/min/1,73m²; p<0,001). Gli autori dello studio hanno stimato il beneficio della terapia in un rallentamento della progressione verso lo stadio CKD 5 di circa 3 anni (da 6,2 a 9 anni). Per quanto riguarda gli effetti collaterali, si è osservato un aumento delle transaminasi >3 volte nel 5,6% di pazienti del gruppo Tolvaptan rispetto all'1,2% del gruppo placebo. In nessun paziente veniva riscontrato un aumento della bilirubina. È opportuno sottolineare che queste manifestazioni, in un regime di controllo mensile degli enzimi epatici, comparivano dopo il terzo mese di terapia e che erano reversibili alla sospensione del Tolvaptan. Il 9,5% dei soggetti in terapia con Tolvaptan interrompeva l'assunzione del farmaco per gli effetti collaterali (il 2,1% per gli effetti acquaretici).

È stato pubblicato recentemente uno studio retrospettivo in cui sono stati osservati i pazienti che avevano partecipato ai diversi trials e seguiti presso il centro della Mayo Clinic [26]. 97 pazienti presentavano un follow-up medio di 4,6 ± 2,8 anni (1,1-11,2 anni). La progressione della malattia di questi pazienti è stata confrontata con quella dei pazienti dello studio osservazionale CRISP [9] e dello studio HALT [27]. I risultati hanno confermato che il declino dell'eGFR nel gruppo trattato (calcolato al baseline e ad un mese dall'inizio del trattamento) era significativamente più lento rispetto al gruppo di controllo (-2,20/-1,97 vs -3,5 ml/min/1,73m²/anno) e che il rischio di riduzione del 33% del GFR nel gruppo in trattamento era inferiore rispetto al gruppo di controllo.

L'analisi di questi risultati osservati, confrontati con quelli attesi (utilizzando un'equazione validata nello studio di Irazabal del 2015 [28]) ha permesso di stimare, nei soggetti che presentavano 7,6 anni di follow-up, un beneficio nel GFR pari a 1.09 ml/min/1,73m²/anno, comparabile a quello

osservato negli studi TEMPO 3:4 e REPRISE. Questi risultati suggeriscono che gli effetti del Tolvaptan sul declino del GFR si mantengono nel tempo. Nello stesso tempo la somministrazione del farmaco è risultata ben tollerata e con effetti collaterali contenuti.

In Tabella II sono riportati i risultati degli studi fin qui esposti.

Autore	Farmaco	Criteri inclusione	Studio	Outcomes	
				Declino GFR	Crescita TKV
TEMPO 3:4 Torres 2012	Tolvaptan	18-50 anni TKV \geq 750 ml eGFR \geq 60 ml/min	961/1445 pz 3 anni RCT	-2.72 vs -3.70 p<0.001	2.8 vs 5.5% p<0.001
TEMPO 4:4 Torres 2017	Tolvaptan	- Gruppo Early (prosecuzione TEMPO 3:4): 557 pz - Gruppo Delayed (ex placebo): 314 pz	871pz 2 anni Open-label extension	Sovrapponibile allo studio TEMPO 3:4	Sovrapponibile allo studio TEMPO 3:4
REPRISE Torres 2017	Tolvaptan	- Età 18-55 anni e GFR 25-65 ml/min - Età 56-65 anni e GFR 25-44 ml/min	683/1370 pz 1 anno RCT	-2.34 vs -3.61 p<0.0001	Non effettuato
Edwards 2018	Tolvaptan	Confronto con i controlli degli studi CRISP e HALT	97 pz Follow-up medio di 4,6 \pm 2,8 anni Retrospettivo	Al follow-up mediano di 7.6 anni la differenza tra GFR osservato e quello atteso era di circa 8,3 ml/min/1.73 m ² (pari a 1.09 ml/min/anno)	

Tabella II: Riepilogo degli studi sul Tolvaptan

Identificazione dei soggetti a rischio progressione di malattia e indicazioni alla terapia

Il gruppo della Mayo Clinic ha proposto un modello per identificare i pazienti a rischio di rapida progressione basato sulla misurazione del TKV ottenuto con la RMN o la TC. Il TKV si ricava dall'equazione ellissoide e poi viene corretto per l'altezza del paziente mentre il GFR è stimato con la formula CKD-EPI. Nello studio di Irazabal [28] sono stati utilizzati pazienti dello studio CRISP (f-up medio 9 anni) e pazienti della Mayo Clinic (f-up medio 6 anni). La familiarità era intorno all'80% in entrambi i gruppi. Sulla base delle correlazioni tra volume renale in rapporto all'età del paziente sono state individuate 5 sottoclassi di pazienti: 1A: <1,5% di crescita di volume renale annuale; 1B: 1,5-3%; 1C: 3-4,5%; 1D: 4,5-6%; 1E: >6%. Inoltre, è stato possibile stimare la perdita annua del filtrato a seconda della classe di appartenenza (da -0,23 a -4,78 ml/min/1,73m²/anno nei maschi, da -0,03 a -4,58 nelle femmine, dalla classe 1A alla 1E).

Un secondo modello predittivo è stato ricavato dall'analisi dei dati di 1341 pazienti dello studio Genkyst [29]. L'analisi multivariata ha individuato 4 variabili indipendenti: sesso, ipertensione prima dei 35 anni, evento urologico prima dei 35 anni, genetica. Ad ogni variabile individuata è stato assegnato un valore numerico: sesso M=1 F=0; Ipertensione <35 anni NO=0, SI=2; Evento urologico <35 anni: NO=0, SI=2; Mutazione PKD2=0; PKD1 non troncante=2; PKD2 troncante=4. Sono stati identificati tre livelli di rischio di progressione: basso (score 0-3), medio (score 4-6) e alto (score 7-9), con la corrispondente età mediana di ESKD rispettivamente a 70.6, 56.9 e 49 anni. La mediana del declino del GFR (stimato con la formula MDRD) corrispondeva a 2

ml/min/1,73m²/anno nel primo gruppo, 3,4 ml/min/anno nel gruppo intermedio e di 4,4 ml/min/anno nel gruppo ad alto rischio. È ovvio che tale score è applicabile solo a pazienti con età superiore a 35 anni. In caso contrario ed in assenza di eventi urologici o ipertensione si può ricorrere solo al test genetico.

Nel 2016 il **Working Group dell'ERA-EDTA** ha stilato le raccomandazioni per l'uso del Tolvaptan nell'ADPKD [30]. Secondo queste indicazioni la prescrizione del farmaco andrebbe riservata a pazienti adulti con diagnosi certa di ADPKD con età compresa tra 18 e 50 anni, e con stadio della CKD compresa tra 1e 3a, con evidenti segni di malattia a rapida progressione. Gli autori sconsigliano la terapia nei cosiddetti "slow progressors", soggetti tra 40-50 anni con eGFR >60 ml/min/1,73m² e tra 30-40 anni con eGFR >90 ml/min/1,73m². Da tenere presente che molti di questi pazienti potrebbero comunque avere volumi renali elevati a fronte di un eGFR ancora conservato e quindi tale approccio potrebbe indurre a non trattare o trattare tardivamente questi pazienti. Recentemente è stata pubblicata un'analisi secondaria dello studio TEMPO 3:4 [31] effettuata su 749 pazienti con mutazione genetica nota. Il 61,3% presentava la mutazione PKD1 troncante, il 26,3% PKD1 non troncante ed il 12,4% una mutazione PKD2 (in 21 pazienti non era stata riscontrata nessuna mutazione nota). In questi soggetti è stato applicato il PROPKD score: 132 presentavano uno score basso, 344 quello medio e 273 uno score alto. L'effetto del Tolvaptan sulla crescita del volume renale risultava sovrapponibile in tutti e tre i gruppi di rischio considerati mentre, per quanto riguardava il declino del GFR, l'effetto del Tolvaptan era significativamente superiore rispetto al placebo nei gruppi medio e alto ma non nel gruppo a basso score. Gli autori suggeriscono che l'utilizzo aggiuntivo di questo modello predittivo permetterebbe di individuare in modo più efficace i soggetti a rapida progressione e quindi utilizzare al meglio le terapie disponibili.

Chebib ha recentemente pubblicato una review in cui viene descritto un approccio pratico alla terapia con Tolvaptan nei pazienti affetti da ADPKD a rapida progressione [32]. Dopo la conferma della diagnosi di ADPKD (morfologica e/o genetica), l'autore consiglia di identificare i soggetti a rapida progressione mediante la classificazione Mayo [28] (classi 1C, 1D, 1E), con eGFR ≥25 ml/min/1,73m² ed età compresa tra 18 e 55 anni, ed escludere controindicazioni (ostruzioni urinarie, uso concomitante di farmaci inibitori CYP 3A o succo di pompelmo, etc). L'autore suggerisce poi di iniziare la terapia con il dosaggio 45+15 mg, con la massima dose assunta al mattino a digiuno e la seconda ad otto ore di distanza. Successivamente si potrà aumentare il dosaggio (60+30 o 90+30 mg) fino a raggiungere quello massimo tollerato o comunque quello in grado di ridurre l'osmolarità urinaria ≤280 mOsm/L. I controlli periodici avranno l'obiettivo di monitorare la comparsa di eventuali effetti collaterali (aumento delle transaminasi o della bilirubina, aumento o riduzione della natriemia, uricemia, glicemia), di controllare la funzione renale e le variazioni del volume renale nel tempo. Inoltre, l'autore raccomanda di informare i pazienti sui corretti stili di vita (astensione dal fumo, dieta normocalorica e iposodica, attività fisica e mantenimento del normale BMI) nonché del controllo dei valori pressori e della normale colesterolemia, al fine di ottenere una ottimale gestione della malattia.

In Italia, l'**AIFA** ha regolamentato la rimborsabilità del Tolvaptan sulla base dei seguenti criteri, pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale [33]:

1. all'inizio del trattamento, i pazienti devono essere di età compresa fra 18 e 50 anni e avere una diagnosi certa di malattia, sulla base della presenza di familiarità o sulla base di un test genetico;
2. devono presentare uno stadio 2-3 CKD (45-89 ml/min) misurato mediante impiego di m-GFR o e-GFR (equazione CKD-EPI); una nefromegalia alla RMN/TAC: TKV >750 ml oppure ht-

TKV >600 cc/m, oppure lunghezza dei reni >16,7 cm, oppure, all'ecografia, >16,8 cm. A tutt'oggi non è ancora stata approvata in Italia la rimborsabilità per lo stadio 4 della CKD;

3. devono presentare una malattia renale a rapida progressione definita secondo uno dei seguenti parametri:
 - perdita di GFR (m-GFR o e-GFR, CKD-EPI) >5 ml/min/1,73m² all'anno nell'arco di 12 mesi, *oppure*
 - perdita di eGFR $\geq 2,5$ ml/min/1,73m² per anno nell'arco di un periodo di tempo di 5 anni, *oppure*
 - aumento TKV $\geq 5\%$ all'anno misurato da ripetute scansioni con RMN o TC, *oppure*
 - ht-TKV (TC o RM) classificabile in base alla Mayo Imaging Classification nella classe 1C-1E, *oppure*
 - mutazione troncante del gene PKD1 ed esordio precoce (<35 anni di età) di sintomi clinici (ipertensione e manifestazioni urologiche, quali dolore renale, macro-ematuria, infezione delle cisti) in grado di determinare un punteggio PRO-PKD >6.

Approvazione del Tolvaptan

Approvato prima in Giappone (2014) ed in Canada (2015) l'utilizzo del Tolvaptan si è ora diffuso anche in Europa. Nel 2015 l'EMA (European Medicines Agency) ha approvato l'utilizzo del Tolvaptan nel rallentamento della progressione della malattia in adulti con malattia renale cronica stadio 1-3 all'inizio del trattamento, con evidenza di malattia in rapida progressione [12].

Il 5 settembre 2017 è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale la determina AIFA di rimborsabilità del farmaco Jinarc (Tolvaptan), per pazienti con diagnosi di ADPKD, età compresa tra i 18 e i 50 anni, stadio malattia renale 2-3a ed evidente rapida progressione della malattia [33].

Negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato nel 2018 l'utilizzo del Tolvaptan per rallentare il declino della funzione renale in adulti con ADPKD a rischio di rapida progressione [13].

Il 28 giugno 2018 la Commissione per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha ampliato l'utilizzo del Tolvaptan anche a pazienti adulti con malattia renale cronica CKD 4 [34].

Octreotide

La somatostatina agisce sui recettori SSTRs 1-5. Il legame con questi recettori è in grado di inibire la proliferazione cellulare, la secrezione di diversi ormoni come l'ormone della crescita, l'insulina, il glucagone, la colecistochinina, il peptide vasoattivo intestinale, la secretina, l'ormone stimolante la tiroide, l'ormone adrenocorticotropo e la secrezione di fattori di crescita (IGF-I, fattore di crescita vascolare endoteliale). I recettori SSTR 1 e 2 sono espressi sui colangiociti e sull'epitelio tubulare renale [35]. L'utilizzo di analoghi della somatostatina, in particolare quelli a lungo rilascio (Lanreotide, Octreotide, etc.), nei pazienti affetti da ADPKD avrebbe come risultato finale quello di una riduzione della crescita delle cisti renali ed epatiche attraverso l'inibizione del cAMP [36].

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi lavori [37, 38, 39, 40, 41] in cui sono stati utilizzati analoghi della somatostatina a lungo rilascio (Octreotide e Lanreotide). A fronte di risultati non omogenei per quanto riguarda il rallentamento della crescita del volume renale o della perdita di funzione renale, in tutti questi studi si sono ottenuti risultati statisticamente significativi sulla

riduzione del volume epatico. Nella maggior parte di questi studi i pazienti presentavano all'arruolamento un GFR superiore a 30 ml/min/1,73m² (nello studio di Ruggenti il GFR era tra 24 e 95 ml/min/1,73m²).

A dimostrazione dell'effetto sul volume epatico, Hogan nel 2015 ha pubblicato lo studio di estensione (24 mesi) del precedente trial del 2010 della durata di un anno, più un anno aggiuntivo di terapia open-label. I risultati su 25 pazienti con grave PLD (volume epatico >4000 ml o sintomatici per l'effetto massa), trattati complessivamente per 4 anni con Octreotide a lungo rilascio (40 mg al mese), hanno confermato la significativa riduzione del volume epatico, associata ad un miglioramento complessivo della qualità di vita [42]. I limiti dei lavori finora descritti risiedono nella scarsa numerosità dei campioni e nei brevi periodi di follow-up, che ne limitano la potenza statistica e giustificano la non omogeneità dei risultati.

Nel 2013 è stato pubblicato il primo studio RCT **ALADIN** (A Long-Acting somatostatin on Disease progression in Nephropathy due to autosomal dominant polycystic kidney disease) [40], con follow-up di 3 anni, che ha confrontato 38 pazienti in terapia con Octreotide 40 mg intramuscolare ogni 28 giorni vs 37 pazienti in placebo. Il GFR basale dei pazienti arruolati era mediamente >40 ml/min/1,73m², calcolato con la formula MDRD. Al termine dei 3 anni, il TKV dei pazienti trattati risultava in termini assoluti inferiore rispetto al gruppo placebo, anche se la differenza non raggiungeva la significatività statistica (220 vs 454 ml, p=0,25), mentre lo slope annuale (76,6 vs 152) risultava significativo (p<0,009) e la crescita percentuale del TKV era inferiore di circa il 50% nel gruppo trattato. Per quanto riguardava il declino della funzione renale alla fine dello studio (misurata con la clearance dello ioexolo), questo risultava minore nel gruppo trattato ma non si riscontrava una differenza significativa. Se invece si considerano il 2° e 3° anno di trattamento, si riscontrava un declino di quasi il 50% inferiore nel gruppo trattato (-2,28 vs -4,32 ml/min/1,73m²/anno). Secondo gli autori, questo sarebbe dovuto all'effetto renoprotettivo dell'Octreotide, secondario all'effetto antiproliferativo e alla riduzione dell'iperfiltrazione compensatoria (dovuto all'inibizione della secrezione e dell'azione dell'ormone della crescita da parte dell'Octreotide)

Nel 2016 è stato pubblicato uno studio di estensione dello studio ALADIN [43] su 39 pazienti affetti da rene e fegato policistico, tutti seguiti presso un unico centro, che hanno proseguito per ulteriori due anni il trial. Al termine dei 5 anni di osservazione, il gruppo in terapia con Octreotide presentava un volume epatico significativamente inferiore rispetto al gruppo placebo (TLV 322,1±604,9 ml inferiore vs placebo). Il trattamento risultava ben tollerato: un solo paziente presentava una colelitiasi asintomatica ed un altro paziente una colecistite acuta che regrediva con terapia farmacologica.

Nel 2018 è stato pubblicato il trial **DIPAK 1** (Developing Interventions to Halt Progression of ADPKD 1) [44] in cui sono stati arruolati 309 pazienti con GFR compreso tra 30 e 60 ml/min/1,73m² (CKD-EPI) sottoposti in maniera random a terapia con Lanreotide (follow-up 2,5 anni) 120 mg sottocutanea ogni 28 giorni. Nel gruppo trattato, composto da 154 pazienti, non si è osservato un effetto significativo sul rallentamento del declino del GFR: -3,53 vs -3,46 ml/min/1,73m². Si osservava invece un effetto significativo sulla crescita annua del volume renale (espresso come Ht-TKV): 4,15% vs 5,56% p=0,002, che corrisponde ad una riduzione di crescita annua del volume del 24% nel gruppo trattato. Gli eventi avversi riscontrati sono stati principalmente diarrea (91% vs 6,6%), malessere addominale (79% vs 20%), infezioni delle cisti epatiche (5,2% vs 0) e aumento dell'Hb glicata (5,2 vs 0,7%). La maggior parte dei sintomi gastrointestinali compariva entro il primo mese di terapia e si risolveva spontaneamente. Gli autori hanno dichiarato che

questi risultati non supportano l'utilizzo della Lanreotide nel trattamento dello stadio avanzato dell'ADPKD.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati del trial **ALADIN 2** [45] che ha coinvolto 100 pazienti per 3 anni di follow-up, 37 con stadio della malattia CKD 3b e 63 pazienti con CKD 4. Tra i partecipanti allo studio, 51 sono stati sottoposti a terapia con Octreotide (2 iniezioni intramuscolari di 20 mg ciascuna ogni 28 giorni). Si è osservato un effetto positivo sulla crescita del volume renale (5,2 vs 8,8 % ad 1 anno, $p=0,036$; 29,9 vs 37% a 3 anni $p=0,091$) ma non si è visto un risultato altrettanto significativo sul rallentamento del declino del GFR, misurato con la clearance dello ioexolo. A fronte della mancanza di un effetto positivo nell'intera popolazione dello studio, nel sottogruppo dei 63 pazienti con stadio CKD 4 si sono osservati i seguenti risultati al termine dello studio: 6 dei 31 pazienti trattati con Octreotide vs 18 dei 32 in placebo progredivano verso l'endpoint composito (raddoppio creatinina o ESKD) ($p=0,023$). In particolare, raggiungevano l'ESKD 3 dei 31 pazienti in terapia vs 8 dei 32 in placebo ($p=0,036$). Un ulteriore risultato positivo è stato il riscontro di un peggioramento della proteinuria nel gruppo placebo rispetto al gruppo Octreotide, in cui invece la proteinuria non si modificava in maniera significativa.

Effetti collaterali frequenti nel gruppo Octreotide erano diarrea (che regrediva entro il primo mese di terapia), sabbia biliare e colelitiasi, trattati con beneficio con acido ursodesossicolico. Infezioni e rottura di cisti renali risultavano più frequenti nel gruppo placebo (3/49, 6,1% vs 1/51 2%). Nel gruppo Octreotide si evidenziava anche un aumento dei livelli della glicemia, senza peraltro che si verificassero casi di esordio di diabete. Questo studio non ha ancora reso pubblici i risultati concernenti gli effetti sul fegato. In Tabella III sono riportati gli effetti collaterali gravi riscontrati nello studio ALADIN 2 [45].

Eventi	Octreotide (%)	Placebo (%)
Embolia polmonare	2,0	0
Infarto miocardico	0	2,0
Insufficienza renale acuta	3,9	4,1
Infezione o rottura cisti renali	2,0	6,1
Infezione vie urinarie	0	2,0
Pielonefrite acuta	0	2,0
Ostruzione ureterale da litiasi	0	2,0
Sepsi da Klebsiella pneumoniae	2,0	0
Varicella	2,0	0
Ernia ombelicale	2,0	0
Pancreatite acuta	2,0	0
Vomito biliare	2,0	0
Dolore addominale	0	2,0
Anemia	2,0	2,0
Febbre	2,0	0
Aumento enzimi pancreatici	0	2,0
Iperammoniemia	2,0	0
Distacco di retina	2,0	0
Prolasso genitourinario	2,0	0
Cistocele	2,0	0
Menometrorragia	2,0	0

Tabella III: effetti collaterali gravi dell'Octreotide riscontrati nello studio ALADIN 2

Gli autori hanno ipotizzato che la terapia con Octreotide sarebbe in grado di rallentare la progressione della malattia attraverso un meccanismo di nefroprotezione mediato dal blocco dell'iperfiltrazione glomerulare compensatoria e dalla riduzione della proteinuria (effetti mediati dall'inibizione dell'ormone della crescita). I limiti dello studio sono nel numero limitato dei soggetti arruolati.

In Tabella IV sono riportati i risultati degli studi fin qui esposti.

Autore	Farmaco	Criteri inclusione	Studio	Outcomes		
				Declino GFR	Crescita TKV	Crescita TLV
Ruggenenti 2005	Octreotide 40 mg im/28 gg	>18 anni M Cr 1.2-3.0 F Cr 1.0-3.0	14 pz 6 mesi Crossover	-5.5 vs -0.2 N.S.	3.6 vs 6.6% p<0.05	-5 vs +1% p<0.05
Van Keimpema 2009	Lanreotide 120 mg sc/28 gg	>18 anni Non disponibili dati sulla funzione renale	54 pz PLD/ADPKD 6 mesi RCT	Riduzione della creatinina maggiore nel gruppo trattato p=N.S.	-1.5 vs 3.5% p=0.02	-2.9 vs 1.6% p<0.01
Hogan 2010	Octreotide 40 mg im/28 gg	>35 anni Cr ≤3.0	42 pz PLD/ADPKD 12 mesi RCT	-5.1 vs -7.2 N.S.	0.3 vs 8.6% p<0.05	-5 vs +1% p<0.05
Hogan 2015	Octreotide 40 mg im/28 gg		25 pz PLD 2 anni Open-label del 2010			
ALADIN 1 Caroli 2013	Octreotide 40 mg im/28 gg	>18 anni ≥40 ml/min MDRD	79 pz ADPKD 3 anni RCT	-3.9 vs -5.0 ml/min N.S. 0-3° anno	220 vs 454 ml N.S. 0-3° anno	
ALADIN 1 Caroli 2013				-2.3 vs -4.3 ml/min p=0.027 2°-3° anno	77 vs 152 ml/anno p=0.009 0-3° anno	-8 vs +6%* p<0.05 PLD/ADPKD
ALADIN 2 Perico 2019	Octreotide 40 mg im/28 gg	>18 anni 15-40 ml/min MDRD-4	100 pz 3 anni RCT	Per il totale della popolazione la differenza tra i gruppi non è significativa Nel sottogruppo con CKD 4 3/31 vs 8/32 progredivano in ESKD p=0.036	29.9 vs 37% p=0.091	

Tabella IV: riepilogo degli studi sull'Octreotide (*Studio di estensione a 5 anni su 39 pazienti [43])

Indicazioni alla terapia

Le indicazioni terapeutiche previste dall'AIFA [46] riguardano il rallentamento della progressione dell'insufficienza renale, associata alla malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD), in adulti con CKD di stadio 4 e aumentato rischio di rapida progressione verso l'uremia terminale e terapia dialitica sostitutiva.

Criteri di inclusione sono età >18 anni, diagnosi clinica e strumentale di ADPKD, GFR stimato (con formula MDRD4) ≥ 15 ml/min/1,73m² e <30 ml/min/1,73m². Criteri di esclusione sono gravidanza e allattamento, nonché inadeguata contraccezione in donne in età fertile. Il piano terapeutico prevede l'iniezione intramuscolare profonda in sede glutea per lato di una fiala di 20 mg di Octreotide a lunga durata di azione ogni 28 giorni, per una dose totale di 40 mg ogni 28 giorni.

Una volta acquisito il consenso informato, si dovranno effettuare gli esami basali con particolare attenzione alla funzione epatica, alla glicemia, ai livelli di vitamina B12, alla funzione tiroidea; si dovranno inoltre effettuare esami ecografici per valutare la presenza di litiasi biliare, oltre al controllo dei comuni parametri (PA, FC, diuresi). Successivamente, si dovrà monitorare il paziente per evidenziare precocemente l'eventuale insorgenza di effetti collaterali. Disturbi comuni come dispepsia, nausea, diarrea o stipsi, meteorismo e dolori addominali solitamente si risolvono nell'arco del primo mese di trattamento (in caso contrario, considerare altre possibili cause). In caso di febbre e/o dolore lombare o in ipocondrio considerare la possibilità di infezioni di cisti renali od epatiche.

Approvazione dell'Octreotide

Nel 2018 l'AIFA ha inserito il farmaco Octreotide a lunga durata d'azione nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n.648 (Determina n. 1264/2018 3 agosto 2018) pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale anno 159, numero 197, 25 agosto 2018 [46].

Conclusioni

La terapia attuale del rene policistico si avvale oggi di farmaci in grado di rallentare la progressione della malattia in maniera significativa. Tuttavia, i diversi trials pubblicati sono caratterizzati da follow-up di pochi anni, a fronte di una malattia che si manifesta in corso di decenni. Entrambi i farmaci attualmente prescrivibili non sono esenti da effetti collaterali anche importanti e questo è il motivo per cui le autorità regolatorie ne concedono l'utilizzo previo uno stretto e costante controllo, sia clinico che di laboratorio. Altresì è ancora discusso in ambito nefrologico il metodo di rilevazione della progressione della malattia, attraverso la misurazione del volume renale o epatico oppure della funzione renale mediante formule stimate o misurazioni dirette. Non è di minore importanza la compliance del paziente che deve partecipare attivamente e consapevolmente alla terapia. Per dimostrare gli effetti di tali terapie sul lungo termine sarà necessario attendere i risultati derivanti dalla pratica clinica e del relativo follow-up post marketing. In attesa di disporre di tali dati, il nefrologo dovrà considerare l'opportunità di intraprendere una terapia nel singolo paziente e la necessità di monitorare attentamente l'andamento della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. United States Renal Data System (USRDS): Annual Data Report.
2. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in European Union. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:1356-63.
3. Chebib FT, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Core Curriculum. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(5):792-810.
4. Cornec-Le Gall E, Marie-Pierre Audrézet, Jian-Min Chen, M. Hourmant, Marie-Pascale Morin, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1006-13.
5. Izzi C, Liut F, Dallera N, Mazza C, Magistrone R, Savoldi G, Scolari F. ADPKD CORNER: Genetica e counseling genetico. *G Ital Nefrol* 2016; 33(2).
6. Xiaogang Li. *Polycystic Kidney Disease*. Brisbane: Codon Publications, 2015.
7. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, et al; CRISP Investigators. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 18; 354(20):2122-30.
8. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, Li J, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:479-86.
9. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The Major Factor Determining Clinical Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:148-57.
10. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Caskey F, Collart F, et al. on behalf of ERA-EDTA Registry, the EuroCYST consortium and the WGIKD. Analysis of data from the ERA-EDTA registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 86:1244-52.
11. Torres VE, Harris CP. Strategies Targeting cAMP Signaling in the Treatment of Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:18-32.
12. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/115318/2015, Summary of opinion (initial authorisation). 26 February 2015.
13. Center for drug evaluation and research. Approval Letter 204441Orig1s000, 23 April 2018.
14. Perrone RD, Mouksassi AS, Romero K, Czerwiec FS, Chapman AB, Gitomer BY, et al. Total kidney volume is a prognostic biomarker of renal function decline and progression to end-stage renal disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Report* 2017; 2:442-50.
15. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. for the TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367:2407-18.
16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
17. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw, et al. for the RENAAL Study Investigators. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-69.
18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Bain RP, Rohde RD for the Collaborative Study Group. The effect of Angiotensin-Converting-Enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.
19. Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Higashihara E, Perrone RD, Torres VE, et al. Urine osmolality, response to tolvaptan and outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the TEMPO 3:4 trial. *JASN* 2017; 28:1592-1602.
20. Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, Czerwiec FS, Devuyst O, Higashihara E, et al. Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(2):210-9.
21. Devuyst O, Chapman AB, Shoaf SE, Czerwiec FS, Blais JD. Tolerability of aquaretic-related symptoms following tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: results from TEMPO 3:4. *Kidney Int Reports* 2017; 2:1132-40.
22. Watkins PB, Lewis JH, Kaplowitz N, Alpers DH, Blais JD, Smotzer DM, Krasa H, et al. Clinical pattern of tolvaptan-associated liver injury in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease: analysis of clinical trials database. *Drug Saf* 2015; 38:1103-13.
23. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Grantham JJ, et al. for the TEMPO 3:4 Trial Investigators. Effect of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:803-11.
24. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, et al. for the TEMPO 4:4 Trial Investigators. Multicenters, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33:489-96.
25. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, et al. for the REPRISE Trial Investigators. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1930-42.

26. Edwards ME, Chebib FT, Irazabal MV, Ofstie TG, Bungum LA, Metzger AJ, et al. Long-term administration of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13:1153-61.
27. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. HALT-PKD Trial Investigators. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014; 371:2267-76.
28. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, et al. and the CRISP Investigators. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:160-72.
29. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Rousseau A, Hourmant M, Renaudineau E, et al. The PROPKD Score: a new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:942-51.
30. Gansevoort R.T, Arici M, Benzing T, Bim H, Capasso G, Covic A, Devuyst O, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:337-48.
31. Cornec-Le Gall E, Blais JD, Irazabal MV, Devuyst O, Gansevoort RT, et al. Can we further enrich autosomal dominant polycystic kidney disease clinical trials for rapidly progressive patients? Application of the PROPKD score in the TEMPO trial. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33:645-52.
32. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, Dahl NK, Harris PC, Mrug M, Mustafa RA, et al. A practical guide for treatment of rapidly progressive ADPKD with tolvaptan. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29:2458-70.
33. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Jinarc». (Determina n. 1507/2017). *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n.212 del 11-09-2017*.
34. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/411942/2018, Summary of opinion (post authorisation). 28 June 2018.
35. Liddle RA. Physiology of somatostatin and its analogues. *UpToDate* 2019.
36. Perico N, Cortinovis, Remuzzi G. Trattamento della malattia policistica autosomica dominante del rene (ADPKD): analoghi della somatostatina e inibitori mTOR. *G Ital Nefrol* 2016; 33(5).
37. Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondel P, Fasolini G, Antiga L, Ene-Iordache B, Remuzzi G, Hepstein FH. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:2016-216.
38. Van Keimpema L, Nevens F, Vanslembrouck R, van Oijen MGH, Hoffmann AL, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 137(5):1661-8.
39. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, Kim B, King BF, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1052-61.
40. Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A, Visciano B, et al. for the ALADIN study group. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013; 382:1485-95.
41. Gevers TJ, Hol JC, Monshouwer R, Dekker HM, Wetzels JF, Drenth JP. Effect of lanreotide on polycystic liver and kidney in autosomal dominant polycystic kidney disease: an observational trial. *Liver International* 2015; 35(5):1607-14.
42. Hogan MC, Masyuk T, Bergstralh E, Li B, Kremers WK, Vaughan LE, Ihrke A, et al. Efficacy of 4 years of octreotide long-acting release therapy in patients with severe polycystic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(8):1030-7.
43. Pisani A, Sabbatini M, Imbriaco M, Riccio E, Rubis N, Prinster A, Perna A, Liuzzi R, et al., and ALADIN study group. Long-term effects of octreotide on liver volume in patients with polycystic kidney and liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1022-30.
44. Meijer E, Visser FW, van Aerts MM, Blijdorp CJ, Casteleijn NF, D'agnolo HMA, et al. for the DIPAK-1 investigators. Effect of lanreotide on kidney function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. The DIPAK 1 randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320(19):2010-9.
45. Perico N, Ruggenenti P, Perna A, Caroli A, Trillini M, Sironi S, Pisani A, Riccio E, et al., for the ALADIN 2 Study Group. Octreotide-LAR in later –stage autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN 2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *PLoS Med* 2019; 16(4):e1002777.
46. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 3 agosto 2018 (n. 1264/2018). *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie generale n.197 del 25-8-2018*.