

## Tolvaptan e ADPKD: un punto di svolta o una terapia insostenibile? Un anno di esperienza “real life”

### Articoli Originali

**Maria Amicone, Eleonora Riccio, Valentina Angelucci, Antonio Pisani**

Cattedra di Nefrologia, AOU Federico II di Napoli, Italia

**Corrispondenza a:**

Maria Amicone  
Cattedra di Nefrologia, AOU Federico II  
80131 Napoli, Italia  
Tel/fax: 081/7464521  
Email: [ma.amicone.90@gmail.com](mailto:ma.amicone.90@gmail.com)



Maria Amicone

#### ABSTRACT

La malattia policistica autosomica dominante (ADPKD) è la malattia renale monogenica più frequente, da sola responsabile di oltre il 10% dei pazienti allo stadio di malattia renale terminale, e con un importante peso sulla sanità pubblica. Il Tolvaptan (TOLV) è stato recentemente approvato in molti paesi Europei per la sua capacità di rallentare la progressione della malattia nei pazienti eleggibili al trattamento. Ciononostante, la scelta di prescrivere il farmaco da parte del medico e l’ottemperanza del paziente sono fortemente influenzati dalle complicanze dell’effetto acquaretico. In una coorte di pazienti afferenti all’ambulatorio di Nefrologia della AOU Federico II di Napoli e sottoposti a trattamento con TOLV, abbiamo valutato sia l’aderenza al trattamento e la sicurezza del farmaco che la reale fattibilità di questa terapia mediante specifici questionari sulla qualità del sonno, sul dolore addomino-renale, sulla qualità di vita e sul grado di soddisfazione generale dei pazienti. Nei limiti dei dati preliminari e sulla base delle risposte della nostra popolazione, seguita per un periodo di tempo di almeno un anno e sottoposta al massimo dosaggio di titolazione, si può asserire che i dubbi riguardanti la reale ottemperanza dei pazienti possono essere superati.

**PAROLE CHIAVE:** ADPKD, Tolvaptan, “real life”, qualità di vita

## Introduzione

La malattia policistica autosomica dominante (ADPKD) è la più frequente malattia renale monogenica, con circa 12,5 milioni di persone affette nel mondo, ed è responsabile di oltre il 10% dei pazienti allo stadio di malattia renale terminale (ESRD) con un importante peso sulla sanità pubblica [1].

In Italia si stima un numero compreso tra 24.000 e 34.000 soggetti affetti.

Per una patologia che è stata a lungo negletta per mancanza di opzioni terapeutiche specifiche è ora disponibile un'attraente possibilità di trattamento, il Tolvaptan (TOLV). In due trial clinici (Tempo 3:4, Reprise), TOLV ha dimostrato efficacia clinica nel rallentare la progressione della malattia in pazienti ADPKD con insufficienza renale (IRC) precoce e avanzata [1–5]. Sulla base di tali evidenze TOLV è stato recentemente approvato in molti paesi Europei [5].

Tuttavia, una serie di argomenti contro il TOLV ancora impatta sulla decisione clinica di trattare i pazienti. Tali argomenti includono: effetto sulla qualità di vita dei pazienti dovuto all'importante attività acquaretica, possibile epatotossicità, variabile effetto sulla progressione della funzione renale, difficoltà a completare l'uptitration e a mantenere l'aderenza al trattamento.

La scelta del paziente di cominciare il trattamento rimane ancora oggi fortemente influenzata soprattutto dall'effetto acquaretico caratteristico della terapia.

Lo scopo del nostro lavoro è cercare di dare risposta a tali argomenti analizzando i dati "real life" di un anno di trattamento con TOLV nei pazienti in follow-up presso la clinica della Nefrologia della Federico II di Napoli. Verranno valutate sia l'aderenza al trattamento e la sicurezza del farmaco sia la reale fattibilità di questa terapia mediante specifici questionari sulla qualità del sonno, sul dolore addomino-renale, sulla qualità di vita e sul grado di soddisfazione generale dei pazienti.

## Materiali e metodi

In questo studio prospettico post autorizzazione, erano considerati arruolabili tutti i pazienti che hanno ricevuto TOLV come indicazione clinica al trattamento di ADPKD presso il singolo centro dell'ambulatorio di IRC della Cattedra di Nefrologia della AOU Federico II di Napoli nel periodo dal dicembre 2017 ad aprile 2019 e che hanno dato il proprio consenso informato.

L'eleggibilità al trattamento includeva una diagnosi di paziente ADPKD *fast progressor* secondo i criteri suggeriti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ovvero un'età compresa tra i 18 e i 50 anni, un filtrato stimato renale (eGFR, secondo la formula CKD-EPI) tra 90 e 45 ml/min all'inizio del trattamento, la definizione di nefromegalia (mediante ecografia o TC/RMN) e l'evidenza di rapido declino della funzione renale.

In particolare, erano considerati fast progressors i pazienti con declino di eGFR  $\geq 5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in un anno oppure con riduzione di eGFR  $\geq 2,5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per anno in un periodo di 5 anni. Ulteriori criteri erano l'aumento del volume totale renale (TKV)  $\geq 5\%$  per anno, la classificazione prognostica della Mayo Clinic (classi 1C – 1E) [6] e infine un classificatorio prognostico clinico-genetico chiamato PROPCKD score [7].

Prima di iniziare la terapia con TOLV, è stata verificata una buona funzionalità epatica, valutata come normalità delle transaminasi e valori normali di sodio. Tutti i pazienti hanno iniziato il trattamento con TOLV in regime di dose suddivisa con 45 mg al mattino e 15 mg dopo circa 8 ore dalla prima dose. Dopo un mese di trattamento, se tale dosaggio risultava tollerato e dopo aver monitorato la sicurezza di sodio, l'osmolarità plasmatica e gli enzimi epatici, i pazienti iniziavano un

dosaggio intermedio (dose suddivisa 60/30 mg/die). Se dopo un altro mese tale dosaggio risultava tollerato e, in seguito al monitoraggio della sicurezza, si proseguiva con ulteriore aumento ad un regime di dose suddivisa 90/30 mg/die. I pazienti sono rimasti sulla dose più alta tollerata per tutto il periodo di valutazione. L'uso di diuretici è stato evitato e l'assunzione di acqua è stata incoraggiata. Tutti i partecipanti sono stati incoraggiati a rispettare le raccomandazioni dietetiche secondo la pratica del centro. Aggiustamenti della terapia anti-ipertensiva esistente sono stati autorizzati al fine di ottimizzare la pressione arteriosa ad un target <130/80 mmHg durante lo studio. Tutti i pazienti in trattamento sono stati quindi rivalutati ogni mese per tollerabilità, sicurezza, dati clinici e di laboratorio secondo la procedura AIFA.

Gli endpoint primari dello studio erano l'adesione al trattamento, la sicurezza e la tollerabilità dei farmaci, e sono stati valutati durante tutto il periodo di trattamento. La fattibilità della terapia è stata indagata mediante un semplice questionario specifico che richiedeva ai pazienti di misurare l'aumento del volume di urina come un peso su una scala di quattro elementi (mai, raramente, spesso, in modo permanente) e di rispondere (sì o no) alla domanda "Ci sono stati problemi nella vita di tutti i giorni?".

Prima di iniziare il trattamento con TOLV e dopo 3, 6 e 12 mesi di trattamento sono stati dispensati questionari standardizzati utilizzati per valutare i cambiamenti nella qualità del sonno, nella qualità della vita ed il dolore addomino-renale. La qualità del sonno è stata valutata utilizzando l'indice di qualità del sonno di Pittsburgh (PSQI) [8]. Utilizzando le risposte del paziente a tutte le 19 domande nel PSQI, è stato calcolato il punteggio di qualità del sonno per ciascun paziente ed è stato classificato come scarso o cattivi dormitori (punteggio PSQI > 5) e buono o buoni dormitori (Punteggio PSQI <5).

Il dolore addomino-renale è stato valutato utilizzando il Brief Pain Inventory (BPI) [9]: il BPI è una misura autosomministrata delle dimensioni sensoriali e reattive del dolore, ovvero della gravità o intensità del dolore e del livello di interferenza che ha su vari aspetti di vita. Il BPI indaga sulla gravità del dolore su una scala di 10 punti che varia da 0 (nessun dolore) a 10 (dolore più grave che puoi immaginare). Abbiamo classificato il peggior dolore nell'ultima settimana come misura della gravità del dolore nel seguente modo: dolore lieve 1-3, dolore moderato 4-6 e dolore grave 7-10. L'interferenza del dolore con le attività quotidiane, in particolare l'attività generale, l'umore, la capacità di camminare, il lavoro normale, le relazioni con altre persone, il sonno e il godimento della vita sono state valutate ciascuna su una scala analoga di 10 punti.

I cambiamenti nella qualità della vita sono stati valutati usando il questionario SF36 [10]. L'SF36 è un questionario validato composto da 36 elementi relativi alla qualità di vita generale di un paziente. Le domande sono raggruppate in 8 aree diverse, con un numero variabile di voci per ogni campo: attività fisica, attività sociale, ruolo e salute fisica, ruolo e salute mentale, stato emotivo, vitalità, dolore fisico e percezione generale della salute. Valori tra 0 e 100 sono raggiungibili in ciascuna area.

Altri quesiti più specificamente correlati all'effetto della terapia con TOLV sono stati da noi formulati e somministrati prima dell'inizio del trattamento, durante la fase di titolazione del farmaco e a 3, 9 e 12 mesi rispetto al raggiungimento del dosaggio massimo prescrivibile di TOLV.

È stato inoltre valutato l'impatto del trattamento sull'attività lavorativa come giorni di disabilità: i giorni di disabilità sono stati definiti come il numero di giorni durante i quali il trattamento con TOLV ha causato l'assenza del paziente dal lavoro o dall'istruzione o l'incapacità di svolgere le attività quotidiane. Sono stati valutati nei 30 giorni precedenti e ad ogni visita in studio per il periodo successivo alla visita precedente. I dati sono stati normalizzati in base al numero di giorni tra le visite.

Gli endpoint secondari erano la media della variazione annuale di eGFR dal pre-trattamento al post-trattamento e il tasso annuale di variazione percentuale nel TKV. Le valutazioni sono state eseguite al basale ed ogni mese durante il trattamento e includevano esami clinici, misurazioni dei segni vitali, test dei campioni di sangue e delle urine e interviste per questionari standardizzati. Tutti i valori di laboratorio sono stati misurati con i metodi automatizzati e standardizzati utilizzati nel nostro centro entro 24 ore dopo il prelievo di campioni di sangue. Il livello sierico di creatinina è stato riportato a 2 punti decimali e utilizzato per stimare eGFR (applicando l'equazione CKD-EPI). Il TKV è stato valutato mediante risonanza magnetica renale standardizzata al basale e a 12 mesi di trattamento. Inoltre, eventi avversi predefiniti nel nostro studio includevano la possibilità di elevazione degli enzimi epatici, ipernatriemia ( $\text{Na} \geq 145 \text{ mEq/l}$ ) e qualsiasi effetto collaterale noto considerato dallo sperimentatore in relazione al trattamento che ha portato alla sospensione del farmaco. Il protocollo dello studio ha aderito ai requisiti dell'AIFA per i farmaci sottoposti a monitoraggio ed è stato approvato dal comitato di revisione istituzionale del Comitato Etico Istituzionale.

## Risultati

Nel periodo considerato, i 27 pazienti che incontravano i criteri di elezione hanno avuto indicazione al trattamento con TOLV: 3 pazienti (11%) hanno spontaneamente discontinuato il farmaco, 2 alla prescrizione e 1 dopo un mese di trattamento. I rimanenti 24 hanno continuato il trattamento regolarmente. Il 45% di questi segnalava di aver spontaneamente, senza una specifica indicazione medica, sospeso il trattamento almeno una o due volte al mese, mentre il 15% riferiva di averlo fatto almeno una volta durante il periodo di osservazione.

Al termine del periodo di valutazione, 22 pazienti avevano concluso la fase di titolazione e 18 di questi avevano completato un periodo minimo di trattamento di 12 mesi al massimo stabile dosaggio di 90/30 mg/die. Durante tale periodo, le medicazioni concomitanti erano similmente distribuite tra tutti i pazienti.

L'età media dei pazienti era di  $38.8 \pm 7.8$ anni, il tempo medio di diagnosi di malattia ADPKD era  $18.4 \pm 2.6$  anni.

Abbiamo registrato un feedback completo dal 90% di 24 pazienti sul dato relativo al volume di urina. Al basale, il volume di raccolta delle urine nelle 24 ore risultava in media di 2772 ml. Durante il primo mese di trattamento, in un regime di dose suddivisa di 45/15 mg/die, il dato aumentava fino a una media di 5275 ml, arrivando ad un valore medio di 6700 ml durante il secondo mese di trattamento, al dosaggio di 60/30 mg/die, per poi rimanere pressoché stabile ad un volume medio di 7400 ml durante il periodo di trattamento alla massima dose di 90/30mg/die, (basale vs dosaggio massimale TOLV,  $p < 0.001$ , Fig. 1A).

Il peso per l'aumento del volume urinario è stato valutato pari a "mai" nell'11% dei casi (nonostante vi sia stato un aumento progressivo associato ad un inevitabile peggioramento della nicturia), "raramente" nel 55%, "spesso" nel 22% e "in modo permanente" nel 10%.

Inoltre, alla domanda da noi specificamente formulata "Ci sono stati problemi nella vita di tutti i giorni?" il 10% dei pazienti interrogati ha risposto sì e il 90% no.

L'aumento del volume di urina risulta impattante sulla qualità del sonno: durante il periodo di trattamento, tutti i pazienti rispondono no alla domanda "Hai dormito tutta la notte rimanendo sempre a letto?" (Fig.1B 1).

La nicturia infatti ha peggiorato significativamente la qualità del sonno: il 55% dei pazienti risultava

cattivo dormitore secondo il questionario PSQI già prima dell'inizio di TOLV. Tale percentuale è aumentata all'80% dopo un mese di trattamento alla dose di 45/15 mg/die, è rimasta stabile durante il periodo di trattamento con TOLV 60/30 mg/die, mentre è ulteriormente incrementata dopo aver aumentato la dose a 90/30 mg/die (Fig. 1B 2).

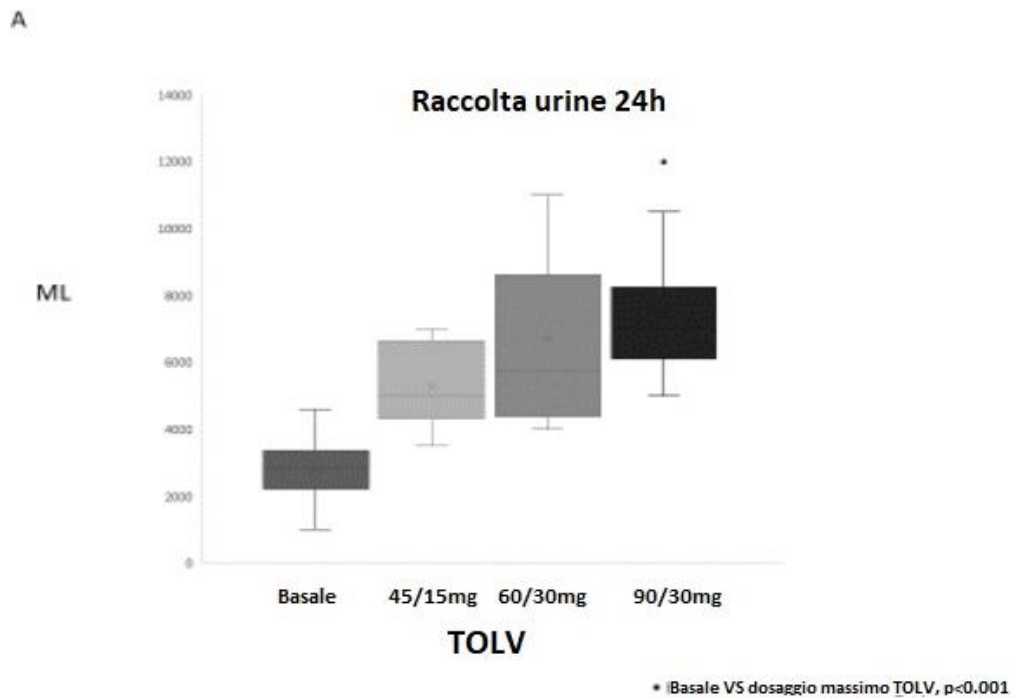


Figura 1A: Volume urinario

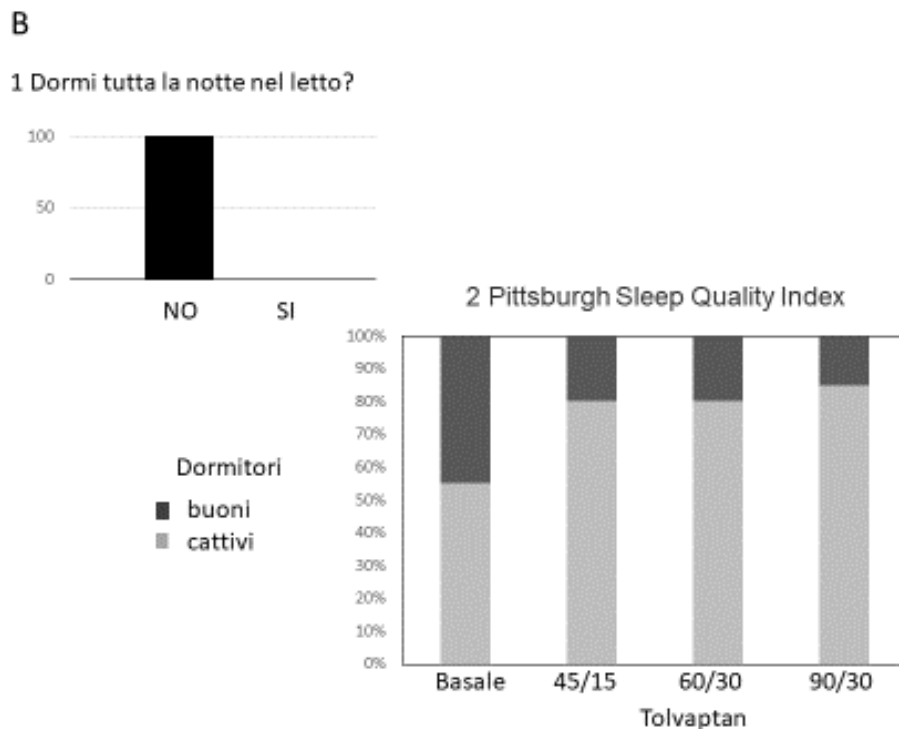


Figura 1B (1-2) Qualità del sonno

Non sono state rilevate differenze significative tra i punteggi PSQI in base al sesso dei pazienti, all'età e al tempo dalla diagnosi.

In accordo con il BPI Score, i pazienti hanno riferito una ridotta percezione del dolore addominale durante il trattamento.

Al basale, il 46,9% dei partecipanti ha riferito di avere una storia di dolore addominale, mentre solo il 6% ha avuto dolore renale clinicamente significativo durante il periodo di osservazione. Per mezzo di questionari di base autosomministrati, i pazienti hanno riferito un dolore moderato ( $4.3 \pm 1.3$ ) al basale. Dal secondo mese di trattamento, TOLV ha comportato una riduzione dei valori di BPI con un dolore riferito lieve ( $2.8 \pm 0.9$ ) che è andato poi stabilizzandosi nel corso del follow-up ( $p < 0.05$  vs baseline, Fig. 2A).

L'80 % dei pazienti arruolati aveva una occupazione stabile e il trattamento non ha comportato un significativo aumento dei giorni di disabilità come da noi definiti.

Durante tutto il periodo di osservazione, il trattamento non era complicato da importanti effetti collaterali, tuttavia 2 pazienti (11%) presentavano un aumento degli indici epatici e 1 (5,5%) un aumento dei valori di sodiemia oltre il range di normalità.

La valutazione della qualità della vita non mostra cambiamenti significativi nella sua interezza, tuttavia è possibile evidenziare miglioramenti significativi nel ruolo del dolore emotivo e nel ruolo delle componenti fisiche, i cui valori miglioravano a partire dai primi due mesi di trattamento con il TOLV (per tutte le risposte  $p < 0.05$ , dosaggio massimo vs baseline, Fig. 2B).

Abbiamo osservato la variazione assoluta e relativa di eGFR nella nostra coorte ad un anno dal trattamento. L'effetto di TOLV sul declino di eGFR è stato accertato confrontando la media della variazione annuale di eGFR dopo TOLV con la variazione nell'anno precedente senza trattamento. L'eGFR diminuisce dal valore di 55 ml/min, stimato 12 mesi prima dell'arruolamento, a 50 ml/min all'inizio del trattamento e raggiunge infine un valore di 48 ml/min dopo 12 mesi di TOLV. Tale riduzione corrisponde ad una variazione annuale di eGFR di -4 ml l'anno prima del trattamento e -3 ml dopo un anno di trattamento. Una precisa valutazione del tasso annuale di variazione percentuale nel TKV non è stata possibile a causa della disponibilità incompleta dei dati per tutti i pazienti analizzati alla fine del primo anno di trattamento.

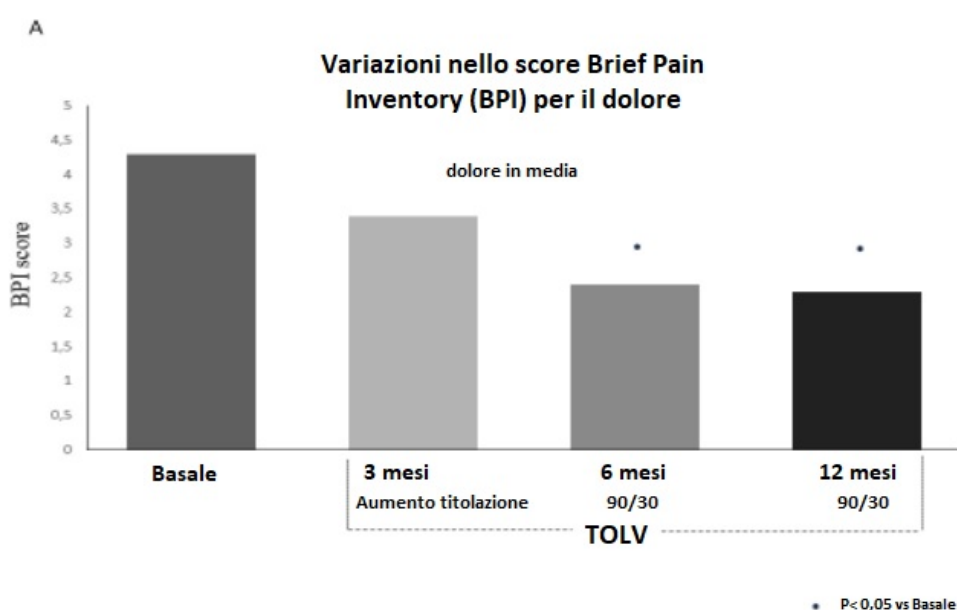


Figura 2A: Percezione del dolore

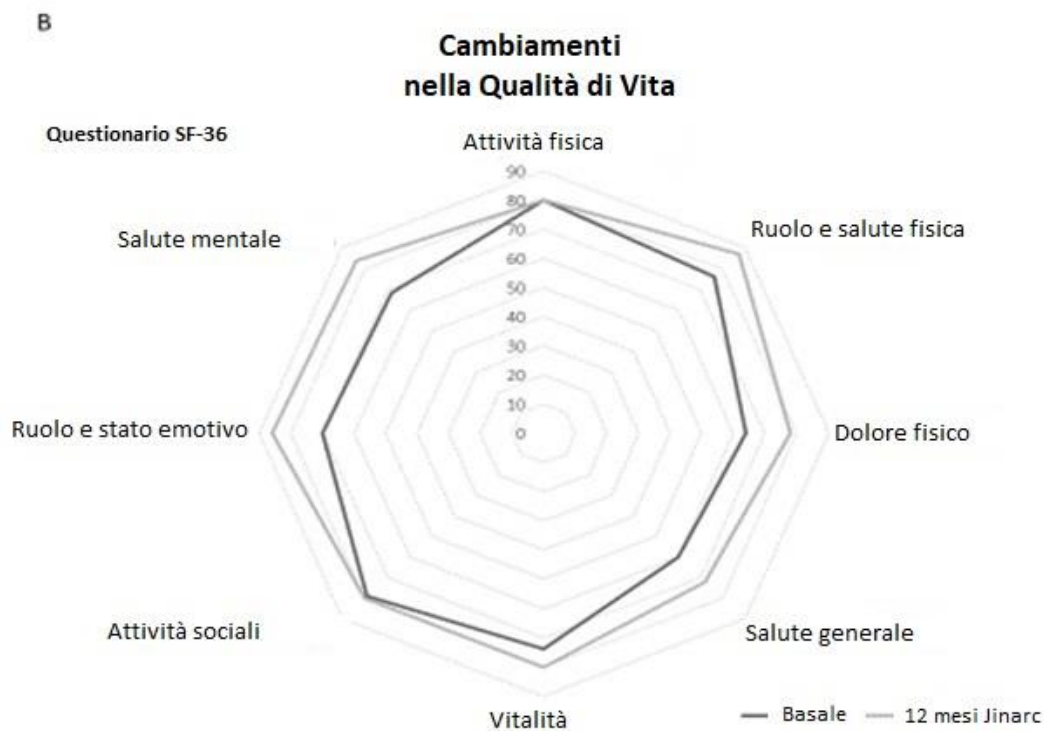


Figura 2B: Qualità di vita

## Discussione

Nonostante i miglioramenti nei trattamenti convenzionali per la malattia renale cronica, per secoli l'ADPKD è stata considerata una malattia senza cura.

Le aumentate conoscenze dell'ultimo decennio riguardo ai pathways molecolari aberranti coinvolti nella patogenesi della malattia [11–12] hanno determinato il disegno di studi clinici controllati, con trattamenti mirati direttamente alla riduzione dello sviluppo e della crescita delle cisti responsabili della progressiva perdita della funzione renale: mTOR inibitori [13], somatostatina [14,15], metformina [16] o tolvaptan [2].

Sulla base dei risultati di tali studi, il solo TOLV ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio, con il nome commerciale di Jinarc, in Giappone, Europa, Canada, Stati Uniti e altri paesi a partire dal 2015.

TOLV è attualmente indicato per rallentare la progressione dello sviluppo delle cisti e l'insufficienza renale associata ad ADPKD all'inizio del trattamento di adulti con IRC (stadi da 1 a 3) e con evidenza di una malattia in rapido progresso [5].

Nei pazienti con ADPKD sottoposti a terapia con TOLV vi è evidenza che il declino di eGFR segua un modello predittivo: in media, per ogni 3,5 anni di trattamento farmacologico, si ritarda di un anno l'esordio della malattia renale terminale [17]. In accordo con le evidenze della letteratura, il declino di eGFR dopo il primo anno di trattamento è stato lieve (da  $50 \pm 10$  a  $48 \pm 14$  ml/min/1.72 m<sup>2</sup>, NS) nella nostra popolazione e non differente da quanto osservato nell'anno precedente al trattamento (da  $55 \pm 15$  a  $50 \pm 10$ , NS). Sfortunatamente, non abbiamo potuto comparare la perdita di funzione renale con la variazione percentuale del TKV mediante RM, non essendo stata quest'ultima attuata in tutti i pazienti. Tra gli effetti collaterali previsti, sia l'epatotossicità che i

disordini elettrolitici sono stati facilmente gestibili con una sospensione temporanea del TOLV o mediante una riduzione del dosaggio.

L'effetto collaterale più impattante sulla qualità di vita dei pazienti è stato senza dubbio l'effetto acquaretico. Tuttavia, nonostante il notevole aumento della diuresi, la costante necessità di assunzione di liquidi e il peggioramento della qualità del sonno, il 90% dei pazienti ha accettato in maniera favorevole il trattamento con TOLV e tutti hanno continuato al dosaggio più alto tollerato.

Solo 3 pazienti (17%) avevano ammesso di aver mancato l'assunzione del farmaco volontariamente 1/2 volte a settimana, per evitare l'effetto poliurico in situazioni di necessità lavorativa o di vita sociale. Questo dato non sorprende: anche dai risultati dello studio post hoc TEMPO 3:4, era evidente che tra i pazienti che discontinuavano il farmaco, la causa più frequente fosse la comparsa inevitabile di poliuria rispetto ad altri effetti collaterali della terapia comunque considerati fastidiosi. [18] L'aderenza alla terapia è guidata da molteplici fattori, tra cui quelli psicologici che possono permettere di bypassare il peso degli effetti collaterali quotidiani. Nelle risposte al questionario SF36 relativo alla sfera emozionale, difatti, la maggior parte dei pazienti ha mostrato la propria consapevolezza riguardo le complicanze dell'ADPKD, già osservate nei consanguinei. Il significativo miglioramento del dominio emozionale conferma come la forza del benessere psicologico influenzi la percezione del fattore fisico.

Il dolore addominale è una comune complicanza riportata spesso negli stadi più precoci dell'ADPKD e che qualche volta può essere severa a tal punto da divenire di difficile gestione, compromettendo la qualità di vita dei pazienti. [19] Le evidenze di trial più consistenti hanno evidenziato che il TOLV riduce la comparsa di eventi acuti nei pazienti con storia di dolore addomino-renale [20] e sono in accordo con la ridotta percezione del dolore che i nostri pazienti hanno riferito attraverso i questionari BPI a cui li abbiamo sottoposti.

Nei limiti dei dati preliminari, si può asserire che i dubbi riguardanti la reale ottemperanza dei pazienti possono, pertanto, essere superati.

Resta non chiaro se il TOLV sia da considerare il punto di svolta nel trattamento dell'ADPKD che i nefrologi attendevano da anni: è una terapia duratura, la cui efficacia, anche attraverso modelli predittivi, sembra essere migliore se si interviene negli stadi più precoci di malattia [9]. Ciononostante, i dati a lungo termine su benefici ed effetti collaterali non sono ancora abbastanza.

## Conclusione

Sulla base delle evidenze scientifiche e dei segnali positivi derivanti dalla "real life", siamo incoraggiati a raccogliere ulteriori osservazioni in una coorte di pazienti più ampia e in un intervallo di tempo più lungo, prima di poter arrivare a ulteriori conclusioni.



## BIBLIOGRAFIA

1. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies Conference. *Kidney Int* 2015; 88(1):17-27.
2. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367:2407-18.
3. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, 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* 2017; 32:1262-75.
4. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1930-42.
5. European Medicines Agency. Product Information
6. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Simple Model for Selecting Patients for Clinical Trials. *JASN* January 2015; 26(1):160-72. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013101138>
7. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Rousseau A, et al. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(3):942-51.
8. Buysse DJ, Reynolds CR, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28:193-213.
9. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23:129-38.
10. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 1993 May; 306(6890):1437-40.
11. Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 1997; 63:S93-7.
12. Grantham J, 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.
13. Stallone G, Infante B, Grandaliano G. Rapamycin for treatment of type I autosomal dominant polycystic kidney disease (RAPYD-study): a randomized, controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Sep; 27(9):3560-7.
14. Caroli A, Perico N, Perna A, et al. 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.
15. Perico N, Ruggenti P, Perna A. Octreotide-LAR in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN 2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *PLoS Med* 2019 Apr 5; 16(4):e1002777.
16. Pisani A, Riccio E, Bruzzese D, Sabbatini M. Metformin in autosomal dominant polycystic kidney disease: experimental hypothesis or clinical fact? *BMC Nephrol* 2018 Oct 22; 19(1):282.
17. Bennett H, McEwan P, Hamilton K, O'Reilly K. Modelling the long-term benefits of tolvaptan therapy on renal function decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: an exploratory analysis using the ADPKD outcomes model. *BMC Nephrol* 2019 Apr 23; 20(1):136.
18. 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 Rep* 2017 Jul 21; 2(6):1132-40. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.07.004>
19. Casteleijn NF, Visser FW, Drenth JP, et al. A stepwise approach for effective management of chronic pain in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(4):iv142-53.
20. TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan and Kidney Pain in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Secondary Analysis From a Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2017 February; 69(2):210-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.028>