

## Tolvaptan nei pazienti con ADPKD della Nefrologia di Padova: impatto sulla qualità di vita, efficacia e sicurezza

### Articoli Originali

Irene Cirella, Valentina di Vico, Matteo Rigato, Beatrice Bugnotto, Paola Baldini Anastasio, Daniela Campo, Gianni Carraro e Lorenzo A. Calò

UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Medicina (DIMED), Università di Padova.



Valentina Di Vico e Irene Cirella

#### Corrispondenza a:

Prof. Lorenzo A. Calò  
UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto,  
Dipartimento di Medicina,  
Università di Padova,  
35128 Padova  
E-mail: renzcalo@unipd.it

#### ABSTRACT

La malattia policistica autosomica dominante (ADPKD) è una delle più frequenti cause di insufficienza renale terminale e ne sono affetti circa il 10% dei pazienti in dialisi. Il tolvaptan, consolidata opzione terapeutica nei pazienti ADPKD adulti, rallenta la velocità di progressione dell'insufficienza renale e la crescita delle cisti, anche se l'effetto acquaretico spesso condiziona la qualità di vita (QoL) e l'aderenza al trattamento. Pochi studi documentano il profilo di efficacia e di sicurezza del tolvaptan nel lungo termine, e soprattutto l'impatto del trattamento con tolvaptan sulla QoL dei pazienti in trattamento. Il nostro studio si è quindi proposto di rilevare in 13 pazienti ADPKD della nostra coorte le differenze in termini di QoL prima e dopo l'avvio del trattamento con tolvaptan attraverso un questionario basato sul test SF-36 e PSQI, integrato da alcune domande originali. Abbiamo inoltre rilevato l'efficacia e la sicurezza di tolvaptan nel lungo termine.

I dati del nostro studio evidenziano che il trattamento con tolvaptan non riduce significativamente la QoL dei pazienti nonostante gli attesi effetti acquaretici, unici effetti collaterali registrati. Infine, il peggioramento della funzione renale dei pazienti trattati con tolvaptan ha subito un incremento medio annuo inferiore rispetto a quello dei pazienti ADPKD non trattati.

I limiti di questo studio sono rappresentati dalla scarsa numerosità della coorte di pazienti arruolati e dal breve periodo di osservazione; tuttavia, da un lato i risultati del nostro studio forniscono informazioni aggiuntive ai pochi dati della letteratura, dall'altro potrebbero certamente costituire un'utile working hypothesis per altri studi su una popolazione più ampia e per un periodo più lungo, per ottenere una dimostrazione definitiva dell'assenza di impatto del trattamento con tolvaptan sulla QoL dei pazienti ADPKD.

**PAROLE CHIAVE:** ADPKD, tolvaptan, QoL

## Introduzione

La malattia renale policistico autosomica dominante (ADPKD) è la più comune patologia renale ereditaria monogenica, con un'incidenza compresa tra 1:400 e 1:1000.

I pazienti affetti da ADPKD, il cui 70% giunge allo stadio di insufficienza renale terminale ad un'età media di 58 anni, rappresentano circa il 10% della popolazione sottoposta a trattamento sostitutivo renale dialitico [1].

La malattia presenta ereditarietà mendeliana monogenica; nel 10% dei casi è ascrivibile a mutazioni de novo. I principali geni correlati all'insorgenza della malattia sono Polycystic Kidney Disease 1 (PDK1) e 2 (PDK2); l'80% dei pazienti ADPKD presenta una mutazione in PDK1 (cromosoma 16p13.3), il 15% in PDK2 (cromosoma 4q22) e il resto presenta mutazioni in altri loci [2].

Sono stati riscontrati altri geni in grado di causare la malattia, quali GANAB (neutral  $\alpha$ -glucosidase AB), HNF1B (hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$ ), DNAJB11 (che codifica per una proteina chaperone) e PMM2 (phosphomannomutase). Inoltre, l'ADPKD può derivare da mutazioni di geni primariamente associati alla malattia del fegato policistico autosomico dominante (ADPLD), come SEC36 e PRKCSH [3].

La formazione delle cisti renali è dovuta ad un'aumentata proliferazione cellulare, legata all'accumulo di cAMP, secondario ad una diminuzione di calcio intracellulare derivante dalla mutazione di PDK1 e/o 2. La riduzione del calcio intracellulare, infatti, attiva l'adenilato ciclasi 5 e 6 inducendo l'inibizione della fosfodiesterasi 1 (PDE1) calcio/calmodulino-dipendente e la PDE3, a sua volta inibitrice del cGMP, spiegando così l'accumulo di cAMP. Concentrazioni eccessive di cAMP inducono la cistogenesi mediante l'attivazione delle vie di proliferazione e secrezione cellulare [4].

Nella genesi della malattia policistica renale è anche coinvolto il rilascio di numerose citochine e fattori di crescita (ad esempio il TGF- $\beta$ ) responsabili di processi infiammatoria e fibrotici [5].

Uno dei principali target terapeutici consiste nel cercare di ridurre la formazione ed il volume delle cisti renali, rallentando così il declino della funzione renale.

Studi preliminari avevano dimostrato il ruolo del signaling di AMP ciclico mediato dalla vasopressina come un importante fattore coinvolto nell'induzione della proliferazione delle cisti e della secrezione di liquidi nella ADPKD. In modelli animali la soppressione del rilascio di vasopressina, l'antagonismo del recettore V2 della vasopressina o l'eliminazione genetica della vasopressina erano in grado di ridurre/migliorare lo sviluppo delle cisti [6].

Il tolvaptan, un antagonista del recettore V2 della vasopressina, ha dimostrato di essere efficace nel rallentare l'aumento del volume totale renale durante i 3 anni dello studio, ed è ora un'opzione consolidata nel trattamento dei pazienti con ADPKD [7].

Nel maggio 2015 il tolvaptan è stato infatti autorizzato nei pazienti adulti affetti da ADPKD con: (1) un'età compresa tra i 18 e i 55 anni; (2) eGFR compreso tra 90 e 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; (3) malattia in rapida progressione dimostrata dalla perdita annua di eGFR > 5%; (4) familiarità per ADPKD o diagnosi confermata da test genetico positivo per patologia; (5) nefromegalia valutata tramite TC o RM, con riscontro di Total Kidney Volume (TKV)  $\geq$  750 ml, o htTKV > 600 cc/m, oppure una lunghezza longitudinale del rene > 16,7 cm valutata tramite ecografia [7].

Lo studio di fase III TEMPO 3:4 (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes), ha dimostrato che il tolvaptan, rispetto al placebo, rallenta la velocità di crescita delle cisti, contiene l'aumento del volume totale del rene del 49.2% e rallenta la velocità di progressione dell'insufficienza renale del 26% in 3 anni [8].

Il farmaco è disponibile in tre dosaggi diversi (45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg o 90 mg + 30 mg) e prevede due somministrazioni giornaliere: la prima dose va assunta 30 minuti prima della colazione, la seconda dose a 8 ore dalla prima. La posologia deve essere gradualmente titolata fino al dosaggio massimale di 120 mg (90 mg + 30 mg), se tollerata, con intervalli di almeno 7 giorni tra un aumento posologico e l'altro [9]. È stato dimostrato che l'effetto inibitorio sulla proliferazione cellulare e sulla secrezione di fluidi cloro-dipendente è subordinato alla quantità di tolvaptan assunta, di qui l'importanza di giungere alla massima dose approvata [10].

I pazienti che iniziano la terapia con tolvaptan devono essere monitorati mensilmente per i primi 18 mesi e successivamente trimestralmente, al fine di intercettare eventuali effetti collaterali, tra cui la disidratazione o la disfunzione epatica. Infatti, tra gli effetti indesiderati correlati alla terapia più frequentemente riportati in letteratura ritroviamo quelli secondari all'effetto acquaretico del farmaco: sensazione di sete e polidipsia, poliuria, nicturia, ipovolemia e disidratazione, oltre ai segni di danno epatico [11].

Oltre ai criteri di eleggibilità precedentemente riportati, la scelta di prescrivere il tolvaptan risulta fortemente influenzata dalla valutazione del grado di aderenza alla terapia ottenibile da ciascun paziente. L'effetto acquaretico del farmaco, su cui si fonda il rationale d'utilizzo dello stesso, ha delle implicazioni di non facile gestione e tollerabilità: un introito idrico giornaliero medio di 6-7 litri, l'aumento del numero di minzioni diurne e notturne, la necessità di avere sempre accesso all'acqua e ai servizi igienici possono infatti gravare sulla qualità di vita (QoL) del paziente [12,13].

Tra gli strumenti validati per stimare l'impatto di una terapia farmacologica sulla QoL vi sono SF-36 (Short Form Health Survey, 36-item) e PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index). SF-36 è un questionario sullo stato di salute del malato: si tratta di uno strumento generico, multidimensionale, riproducibile, articolato in 36 domande, che permette di analizzare l'impatto di una patologia su varie dimensioni della QoL: attività fisica, limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica e allo stato emotivo, dolore fisico, percezione dello stato di salute generale, vitalità, attività sociali, salute mentale, cambiamento nello stato di salute [14].

Il PSQI è una scala di valutazione validata e standardizzata che rileva la qualità del sonno; è composta da 19 items raggruppati in 7 ambiti, che rappresentano la qualità soggettiva del sonno, la latenza e la durata del sonno, l'efficacia abituale del sonno, i disturbi del sonno, l'uso di farmaci ipnotici ed i disturbi durante il giorno [15].

Il tolvaptan è stato sviluppato per rallentare la progressione di una patologia a lento decorso; la sua efficacia è pertanto tangibile in terapie di lungo periodo; per tali motivi scarseggiano in letteratura studi che documentino il suo profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine e, soprattutto, studi che indaghino l'impatto sulla QoL, aspetto fortemente condizionante l'aderenza al trattamento con tolvaptan. Il nostro studio ha pertanto l'obiettivo primario di rilevare in una coorte di pazienti affetti da ADPKD in trattamento con tolvaptan le differenze in termini di QoL prima e dopo l'avvio della terapia, e l'obiettivo secondario di rilevare l'efficacia e la sicurezza di tolvaptan nel relativo lungo termine in una popolazione real world non appartenente agli studi registrativi.

## Materiali e metodi

Lo studio, di tipo osservazionale retrospettivo monocentrico, è stato condotto su una coorte di 13 pazienti affetti da ADPKD in trattamento con tolvaptan, afferenti all'ambulatorio dedicato dell'UOC Nefrologia dell'Azienda Ospedale Università di Padova, che rispettavano i criteri di inclusione al trattamento adottati dall'Agenzia Italiana del Farmaco [7]. In particolare, si tratta di pazienti con età maggiore di 18 anni; pazienti con ADPKD candidabili alla terapia con tolvaptan secondo indicazioni

ERA-EDTA (almeno uno tra perdita di GFR 2.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> per anno in 5 anni, riduzione di 5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> in un anno, aumento del TKV > 5% anno su 3 misurazioni distanti almeno 6 mesi, patologia di classe 1C-1E secondo classificazione Mayo Clinic, PRO-PKD score > 6).

Il criterio di esclusione era la sospensione della terapia per raggiungimento di insufficienza renale nel suo stadio terminale.

All'inizio del follow-up (tempo zero: inizio del trattamento) sono state raccolte le seguenti variabili: età, sesso, data di avvio del trattamento, posologia di tolvaptan, peso ed altezza, numero di figli, anamnesi familiare, anamnesi personale, presenza/assenza di complicanze tipiche dell'ADPKD, terapia domiciliare.

Sono stati inoltre determinati al tempo zero e durante il follow-up mensilmente: esame emocromocitometrico, creatininemia, azotemia, Na, K, Mg, Ca, P plasmatici, esame delle urine completo ed osmolalità urinaria, funzionalità epatica (AST, ALT, gGT, bilirubina totale e frazionata). La funzionalità renale residua è stata stimata mediante la formula CKD-EPI. Il grado di insufficienza renale cronica (CKD) è stato stratificato secondo classificazione KDOQI.

I pazienti sono stati istruiti in merito alla redazione di un diario giornaliero relativo agli introiti idrici, ad eventuali effetti collaterali, all'affaticabilità, alla capacità di lavorare e allo stato d'ansia o stress.

L'aderenza media è stata calcolata come il rapporto tra i giorni di non assunzione di tolvaptan e il totale dei giorni nel periodo di osservazione (dall'inizio del trattamento fino al maggio del 2021).

La qualità della vita (QoL) è stata rilevata mediante un questionario della durata di esecuzione di circa 30 minuti, composto da quattro sezioni. Le prime tre esploravano il periodo successivo all'avvio della terapia, mentre la quarta sezione quello antecedente.

Un limite dell'impiego di strumenti standardizzati, con sole risposte multiple, è che non sempre si riesce a cogliere la reale prospettiva degli intervistati. Per questo, supportati da uno psicologo clinico, abbiamo formulato 7 domande relative al periodo successivo all'inizio dell'assunzione del farmaco (prima sezione Tabella 1) e 8 relative a quello antecedente (quarta sezione Tabella 1). Alcuni quesiti sono stati mutuati da uno studio di Amicone et al. [16] anch'esso relativo ad una coorte di pazienti ADPKD in terapia con tolvaptan.

#### PRIMA SEZIONE

##### **1) Dall'inizio dell'assunzione del farmaco Tolvaptan:**

- o È motivo di disagio per lei dover sottoporsi a controlli e visite mensilmente/trimestralmente presso l'ambulatorio policistici?
- o Durante le visite presso l'ambulatorio Policistici, si ritiene soddisfatto delle informazioni ricevute riguardo il farmaco Tolvaptan e sui suoi benefici, effetti collaterali?
- o Questo farmaco comporta un aumento del volume urinario giornaliero: questa situazione le crea disagio?
- o Se il disagio è presente, a cosa è legato principalmente? (*I disagi potrebbero essere: andare in bagno frequentemente durante il lavoro, alzarsi la notte per urinare, bagno non accessibile, difficoltà nel bere molti litri d'acqua al giorno*)
- o Il dover bere molta acqua e di conseguenza l'aumento del volume urinario giornaliero, influenzano negativamente la sua soddisfazione riguardo il farmaco Tolvaptan?
- o Oltre al dover bere molta acqua e di conseguenza l'aumento del volume urinario, ha riscontrato altri effetti spiacevoli da quando assume Tolvaptan?
- o Ha riscontrato difficoltà nella vita quotidiana da quando assume Tolvaptan?
- o Se ha riscontrato difficoltà nella vita quotidiana da quando assume Tolvaptan, che tipo di difficoltà ha avuto? (*Esempi: difficoltà nel gestire piccoli viaggi di lavoro o relax, difficoltà nelle mansioni casalinghe, stanchezza giornaliera, difficoltà nel reperire acqua*)
- o Ha dovuto assentarsi dal lavoro o da attività formative?
- o Ha subito un danno economico?
- o Ha trovato supporto e comprensione da parte di: famiglia, amici, ambiente di lavoro, personale medico

##### **2) Dopo l'ultima visita presso l'ambulatorio Policistici:**

- o Per quanto riguarda l'assunzione della terapia con Tolvaptan:
  - Non ho mai sospeso il farmaco

- Ho sospeso il farmaco: \_\_\_\_ (numero giorni)
- Non ho più assunto il farmaco
- o Dorme tutta la notte senza alzarsi?
- o Il suo sonno risente l'assunzione del farmaco?
- 3) Prima di iniziare la terapia con Tolvaptan:**
- o Che lavoro svolgeva?
- o Ha mantenuto lo stesso lavoro anche dopo aver iniziato la terapia con Tolvaptan?
- 4) Dall'inizio dell'assunzione del farmaco Tolvaptan, l'insieme dei disturbi causati dal farmaco le creano disagio nel rapporto con (se presenti): partner, figli, amici, parenti, conoscenti**
- o Che tipo di disagio le creano? (Esempi: vergogna, paura del rifiuto, timore di creare disagio)
- 5) Ha figli? La malattia di cui lei è affetta fa sì che, ad ogni concepimento, ci sia il 50% di possibilità di trasmettere il disturbo alla prole.** Tenendo conto di ciò:
- o Ritieni opportuno avere figli?
- o Se ha figli o se volesse averne, ritieni opportuno parlare della malattia di cui lei soffre al/i figlio/i apertamente?
- o Ammesso che lei abbia figli. Ha avuto difficoltà quando ha parlato ai/i figlio/i della malattia o trova difficoltà nell'idea di comunicarla?
- o Chi e cosa ritiene potrebbe esserle d'aiuto in questo contesto?
- o Ammesso che lei abbia comunicato al/i figlio/i la malattia: come è stata accolta la sua comunicazione?
- 6) Data la sua malattia, sentirebbe il bisogno di un supporto psicologico?**
- 7) In merito alle visite presso l'ambulatorio Policistici, vorrebbe fare qualche richiesta specifica?**

#### QUARTA SEZIONE

(Le seguenti domande si riferiscono a prima dell'inizio della terapia con Tolvaptan. Cercando di ricordare, provi a compilare il seguente questionario)

#### **A causa della malattia del rene policistico dominante dell'adulto di cui lei ha diagnosi, PRIMA DELL'INIZIO DELLA TERAPIA con Tolvaptan:**

- o Soffriva di sintomi spiacevoli?
- o Riscontra difficoltà nello svolgere mansioni di vita quotidiana?
- o Quanto spesso le capitava di assentarsi dal lavoro o da attività formative?
- o Dormiva tutta la notte senza alzarsi?
- o Come giudica la qualità complessiva del suo sonno?
- o Se dormiva con qualcuno nella stessa stanza/nello stesso letto: questa persona riferiva che lei spesso di notte russasse, avesse spasmi o contrazioni muscolari, episodi d'irrequietezza o confusione, lunghe pause del respiro durante la notte o altri disturbi?
- o Aver scoperto la malattia ha avuto per lei ricadute sul piano psicologico?
- o Che cosa la aiuta ad affrontare la malattia? (esempio: persone care, motivazioni religiose)

**Tabella 1: Prima e Quarta sezione del Questionario relativo alla qualità di vita di soggetti con ADPKD in trattamento con Tolvaptan.**

La seconda sezione era costituita dal questionario SF-36 (Short Form Health Survey, 36 items) (Tabella 2). SF-36 è basato su 36 domande che misurano la salute, suddivisa in 8 sottogruppi:

1. attività fisica;
2. limitazioni nell'attività di tipo sociale e funzionamento sociale;
3. peso delle limitazioni causate da problemi di salute fisica;
4. salute emotiva/mentale;
5. peso delle limitazioni causate da problemi di salute mentale;
6. dolore fisico;
7. vitalità ed energia;
8. percezione della propria salute complessiva [14].

I risultati di ciascun sottogruppo si possono suddividere in 3 gruppi (la salute fisica, quella generale e quella psicologico-emotiva) e danno un punteggio totale compreso tra 0 e 100: più alto il punteggio, migliore è il livello di salute percepita dal soggetto.

Le seguenti domande riguardano alcune attività che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi giornata. <i>Prima dell'inizio della terapia con Tolvaptan</i> , la sua salute la limitava nello svolgimento di:						
	Si, mi limitava parecchio	Si, mi limitava parzialmente	No, non mi limitava			
1. Attività fisicamente impegnative ( <i>correre..</i> )	1	2	3			
2. Attività di moderato impegno fisico ( <i>spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, ...</i> )	1	2	3			
3. Sollevare o portare le borse della spesa	1	2	3			
4. Salire qualche piano di scale	1	2	3			
5. Salire un piano di scale	1	2	3			
6. Piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi	1	2	3			
7. Camminare per un chilometro	1	2	3			
8. Camminare per qualche centinaia di metri	1	2	3			
9. Camminare per circa cento metri	1	2	3			
10. Fare il bagno o vestirsi da soli	1	2	3			
<b>A causa della sua salute fisica:</b>		<b>Si</b>	<b>No</b>			
11. Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività		1	2			
12. Ha reso meno di quanto avrebbe voluto		1	2			
13. Ha dovuto limitare alcuni tipi di lavoro o di altre attività		1	2			
14. Ha avuto difficoltà nell'eseguire il lavoro o altre attività (ad es. ha fatto più fatica)		1	2			
<b>A causa del suo stato emotivo (quale il sentirsi depresso o ansioso):</b>		<b>Si</b>	<b>No</b>			
15. Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività		1	2			
16. Ha reso meno di quanto avrebbe voluto		1	2			
17. Ha avuto un calo di concentrazione sul lavoro o in altre attività		1	2			
18. In che misura la sua salute fisica o il suo stato emotivo interferivano con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa, i gruppi di cui fa parte?						
19. Quanto dolore fisico provava?						
Le seguenti domande si riferiscono a come si sentiva prima di iniziare la terapia con Tolvaptan. Risponda a ciascuna domanda scegliendo la risposta che più si avvicina al suo caso.						
Per quanto tempo si è sentito...						
	Sempre	Quasi sempre	Molto tempo	Una parte del tempo	Quasi mai	Mai
20. Vivace e brillante?	1	2	3	4	5	6
21. Molto agitato?	1	2	3	4	5	6
22. Così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarla su?	1	2	3	4	5	6
23. Calmo e sereno?	1	2	3	4	5	6
24. Pieno di energia?	1	2	3	4	5	6
25. Scoraggiato e triste?	1	2	3	4	5	6
26. Sfinito?	1	2	3	4	5	6
27. Felice?	1	2	3	4	5	6
28. Stanco?	1	2	3	4	5	6
29. Per quanto tempo la sua salute fisica o il suo stato emotivo hanno interferito nelle sue attività sociali, in famiglia, con gli amici?						
Sceglia, per ogni domanda, la risposta che meglio descrive quanto siano <b>Vere</b> o <b>False</b> le seguenti affermazioni.						
	Certamente vero	In gran parte vero	Non so	In gran parte falso	Certamente falso	
30. Mi pare mi ammalassi un po' più facilmente degli altri	1	2	3	4	5	
31. La mia salute era come quella degli altri	1	2	3	4	5	
32. Mi aspettavo che la mia salute andasse peggiorando	1	2	3	4	5	
33. Godevo di ottima salute	1	2	3	4	5	

**Tabella 2: Seconda sezione del Questionario relativo alla qualità di vita di soggetti con ADPKD in trattamento con Tolvaptan**

La terza sezione era invece costituita dal PSQI, una scala di autovalutazione composta da 19 domande che stima la qualità del sonno dei pazienti rispetto ad un periodo di un mese [15]. Le domande esplorano 7 ambiti:

1. qualità soggettiva del sonno;
2. latenza del sonno;
3. durata del sonno;
4. efficacia abituale del sonno;
5. disturbi del sonno;
6. impiego di farmaci ipnotici;
7. disturbi durante il giorno.

Per l'interpretazione del test, la qualità del sonno è stata considerata come buona o scarsa a seconda di un cut-off di 5: un punteggio  $\geq 5$  designa un cattivo dormitore, un punteggio  $< 5$  un buon dormitore.

Le domande di tutte le 4 sezioni sono state accorpate per ambito in sede di analisi dei dati. Per analizzare le risposte, ad alcune voci è stato attribuito un punteggio numerico, mentre altre sono state lasciate tali, parafrasando quanto detto dall'intervistato.

Si sono delineati 10 ambiti:

1. aderenza al trattamento (1 domanda);
2. sicurezza e tollerabilità del farmaco (2 domande);
3. fattibilità del trattamento (3 domande);
4. dolore percepito (1 domanda);
5. disabilità (4 domande);
6. valutazione delle visite (3 domande);
7. piano sociale (3 domande);
8. ereditarietà della malattia (6 domande);
9. piano psicologico (3 domande);
10. cambiamento della qualità del sonno dall'inizio della terapia (6 domande).

I dati sono stati trattati in forma anonima e, prima della compilazione del questionario, è stato acquisito da ogni paziente il consenso informato all'adesione allo studio e al trattamento dei dati a fini di ricerca.

### **Analisi statistica**

Le variabili continue sono state espresse come media  $\pm$  deviazione standard (SD).

Le variabili nominali sono state espresse come frequenze e percentuali.

Le variabili numeriche sono state confrontate con il t-Test a due code per campioni indipendenti o appaiati.

Le variabili categoriali non dicotomiche sono state comparate tramite il test ANOVA.

Tutti i test sono bilaterali e l'ipotesi nulla è rifiutata con parametri di significatività statistica con un valore  $p < 0,05$ .

L'analisi statistica è stata condotta usando il software SPSS versione 22.0 (Chicago, SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA).

## Risultati

Della nostra coorte di pazienti ADPKD, 13 pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione. Di questi il 53.8% erano femmine ( $n=7$ ). La coorte presentava un'età media di  $43.8 \pm 6.2$  anni.

La durata media del trattamento con tolvaptan era di  $21 \pm 12$  mesi.

La popolazione presentava una creatinina media ad inizio trattamento di  $110.7 \pm 26.4$   $\mu\text{mol/L}$  con un eGFR pari a  $62.2 \pm 14.6$   $\text{ml/min/1.73m}^2$ . Il 61.5% dei pazienti presentava all'inizio del trattamento con tolvaptan CKD stadio 2, il 15.4% uno stadio 3A e il 23.1% uno stadio 3B.

Al momento dell'arruolamento il 92.3% ( $n=12$ ) dei pazienti presentava ipertensione arteriosa controllata dalla terapia antiipertensiva (sostanzialmente ACE inibitori e/o ARBs), il 100% ( $n=13$ ) presentava un interessamento epatico più o meno esteso con cisti di diverso numero e calibro, il 38.5% ( $n=5$ ) presentava aneurismi cerebrali, il 23.1% ( $n=3$ ) presentava diverticolosi di colon e sigma, il 7.7% ( $n=1$ ) dei pazienti presentava obesità.

Durante il follow-up il tolvaptan si è dimostrato efficace nel mantenere valori di eGFR stabili nel 100% dei pazienti ( $n=13$ ).

### 1. Aderenza al trattamento

Durante il follow-up nessun paziente ha interrotto la terapia. La percentuale di aderenza media è risultata essere dell' $85.0 \pm 20.3\%$ .

La presenza di disturbi fisici, la mancata reperibilità del farmaco o la pianificazione di week-end fuori porta ha comportato la mancata assunzione episodica del farmaco.

### 2. Sicurezza e tollerabilità del farmaco

Il 61.5% dei pazienti ( $n=8$ ) ha considerato il farmaco sicuro e tollerabile, il 30.8% ( $n=4$ ) abbastanza sicuro e tollerabile e il 7.7% ( $n=1$ ) dei pazienti ha percepito il farmaco come non sicuro e tollerabile.

In merito ad eventuali effetti collaterali il 7.7% dei pazienti ( $n=1$ ) ha riferito aumento del peso corporeo e perdita dei capelli, il 23.1% ( $n=3$ ) nausea e spossatezza, specie in associazione a sforzo fisico, il 15.4% ( $n=2$ ) ha riportato algie agli arti inferiori e il 7.7% ( $n=1$ ) tachicardia.

### 3. Fattibilità del trattamento

Il 76.9% ha percepito disagio qualche volta, il 23,1% raramente. Le principali fonti di disagio sono risultate essere la difficoltà nel reperire i servizi igienici, il doversi recare frequentemente presso i servizi igienici anche in contesti pubblici e lavorativi, la nicturia.

L'assunzione media di acqua al giorno è stata di  $6.9 \pm 1.8$  L; per la maggior parte dei pazienti il dover bere non è stato percepito come un peso; inoltre hanno riferito di aver assunto molti liquidi a causa della sensazione di sete più che per la consapevolezza di dover evitare stati di disidratazione.

Non è emersa una correlazione significativa tra i litri di liquidi assunti quotidianamente e la percezione di fattibilità della terapia.

#### 4. Dolore percepito

Il 15.4% (n=2) dei pazienti ha riferito presenza di dolore prima dell'avvio della terapia con tolvaptan (principalmente addominalgie e dolore lombare o ai fianchi).

Analizzando i dati riferiti al dolore nel periodo antecedente ed in quello successivo all'assunzione di tolvaptan, non si sono riscontrate differenze tra prima e dopo.

#### 5. Disabilità

Solo il 7,7% (n=1) ha riscontrato una riduzione della propria autonomia secondaria all'assunzione della terapia con tolvaptan.

La terapia non sembra inoltre influenzare le possibilità e il rendimento lavorativo. I pazienti arruolati nello studio svolgevano mansioni appartenenti ai servizi alla persona, ai servizi sanitari, ad altre attività commerciali e dei servizi, o lavori impiegatizi; non hanno riferito particolari impedimenti. Tuttavia, due risposte sono risultate particolarmente significative:

- “per fortuna, per altre ragioni, ho cambiato lavoro prima di iniziare la terapia, altrimenti avrei dovuto modificarlo”;
- “ho escluso fin da piccola certe professioni, sapevo della malattia e che per questo non avrei potuto sostenerle negli anni”.

#### 6. Valutazione delle visite

È stato indagato se le visite presso l'ambulatorio fossero fonte di disagio e se gli intervistati fossero soddisfatti delle informazioni ricevute dagli specialisti riguardo il farmaco tolvaptan. I risultati sono stati riassunti in 3 categorie: qualità del servizio considerata “molto buona” “abbastanza buona” e “scarsa”. L'84.6% (n=11) ha giudicato il servizio “molto buono”, il 15.4% (n=2) “abbastanza buono”. In quanto a quesiti specifici, alcuni pazienti hanno riferito difficoltà nel reperire il farmaco.

#### 7. Piano sociale

È stato chiesto ai pazienti se avessero ricevuto supporto e comprensione da parte di familiari, amici, colleghi e personale medico e se gli effetti collaterali del farmaco fossero fonte di disagio nel rapporto con gli altri. I pazienti hanno riportato di provare “quasi mai disagio” nel rapporto in famiglia, con il personale medico o con conoscenti, e “raramente” con amici o in ambiente lavorativo, principalmente a causa dal gonfiore addominale, correlato nella maggior parte dei casi alla policistosi epatica.

#### 8. Ereditarietà della malattia

Il 38.5% (n=5) dei pazienti aveva uno o due figli; l'età media dei figli era di 12.0±4.5 anni. A prescindere dall'essere o meno genitori, il 69.2% (n=9) riteneva opportuno avere figli, il 7.7% (n=1) lo ritiene opportuno previa analisi genetica; il 15.4% (n=2) non lo riteneva opportuno e il 7,7% (n=1) non sapeva esprimersi a riguardo.

Tutti gli intervistati, invece, ritenevano necessario parlare apertamente della malattia ai figli. Ognuno di loro, infatti, riconosceva fondamentale il fatto che i genitori avessero instaurato un dialogo aperto con loro, parlando della malattia e delle sue complicità, così da permettere una presa di coscienza progressiva sul loro stato di salute e sulle strategie da mettere in atto per rallentarne il più possibile l'evoluzione. Considerando solo i 5 soggetti attualmente genitori, alla domanda se avessero avuto difficoltà nella comunicazione della malattia al/ai figlio/i e su come era stata accolta la notizia: 2 intervistati hanno risposto di non aver avuto alcun tipo di difficoltà, 2 di non aver ancora comunicato la notizia e 1 ha sostenuto di essersi sentito in colpa nel comunicare la patologia.

### 9. Piano psicologico

L'impatto emotivo della diagnosi di malattia è spesso rilevante, perché i pazienti hanno già assistito alle conseguenze della patologia nei loro familiari: lo studio ha messo in evidenza il senso di incertezza che molti provano riguardo la progressione della malattia, che causa ansia e frustrazione. I pazienti, infatti, sono consapevoli dell'esito della loro condizione, ma non della tempistica e della rapidità evolutiva; a ciò si accompagna paura per sé e per i propri figli riguardo il decorso e l'outcome della patologia. Pertanto, è stato chiesto se ritenessero utile un eventuale sostegno psicologico da parte di una figura professionale: il 53.8% (n=7) ne ha negato il bisogno, il 46.2% (n=6) invece ha espresso di averne l'esigenza.

I pazienti in terapia con tolvaptan sembrano nutrire fiducia nelle potenzialità del farmaco, con un'influenza positiva sul senso di smarrimento e di angoscia.

### 10. Cambiamento della qualità del sonno dall'inizio della terapia

Il 61.5% (n=8) dei pazienti rispetto al periodo precedente all'avvio della terapia ha lamentato una frammentazione del sonno, con una media di  $2.7 \pm 1.0$  risvegli a notte per urinare. A proposito della qualità, invece, è emerso che il tolvaptan non influenza la soddisfazione soggettiva relativa alla qualità del sonno, nonostante esso incrementi il numero di risvegli notturni.

## Discussione

Tolvaptan è stato sviluppato per rallentare la storia naturale dell'ADPKD che, con un lento decorso, porta all'insufficienza renale terminale; la sua efficacia è pertanto tangibile in terapie di lungo termine; per tali motivi scarseggiano in letteratura studi che indaghino l'impatto sulla QoL, aspetto fortemente condizionante l'aderenza alla terapia.

Il questionario oggetto dello studio aveva come obiettivo la valutazione della QoL dell'intervistato in relazione alla propria salute, fungendo da indicatore del benessere soggettivo percepito.

I soggetti affetti da ADPKD sono gravati da un peso psicologico secondario alla sintomatologia complessa, all'ereditarietà della malattia, alla progressione della patologia e al senso di precarietà derivante dall'incertezza delle tempistiche relative alla prognosi. A questo si aggiunge la sensazione di impotenza, che si associa sia alla ricorrenza o persistenza dei sintomi della malattia che alla conoscenza degli esiti della malattia nei familiari affetti. La malattia impatta sulla capacità di svolgere l'attività lavorativa, sul piano socio-economico, sulla progettualità di vita. Molti pazienti provano sentimenti di colpa e ansia a causa della possibilità di trasmettere la patologia ai figli.

Alcuni studi hanno dimostrato che i soggetti affetti da ADPKD sono, negli stadi iniziali, asintomatici, mentre con la progressione della malattia crescono le alterazioni quali il respiro più corto secondario all'ingombro addominale, difficoltà nell'alimentarsi, disturbi urinari, depressione, problemi fisici ed emotivi. In termini di adesione al trattamento nessun paziente coinvolto nello studio ha sospeso l'assunzione del farmaco in modo continuativo; i motivi della mancata assunzione occasionale risultano facilmente prevedibili e comuni a qualsiasi altra terapia farmacologica (presenza di altri disturbi fisici, mancata reperibilità del farmaco, pianificazione di attività non routinarie con difficoltà di reperimento dei servizi igienici). La percentuale di adesione si è rivelata elevata (85%) e comunque non correlata alla durata del trattamento, al sesso e ai litri di acqua assunti nell'arco della giornata. Nello studio TEMPO 3:4, i pazienti sospendevano il farmaco principalmente per l'effetto poliurico dello stesso [8]; Amicone et al. hanno pure riportato che il 17% dei pazienti ha ammesso di non aver assunto il farmaco per 1-2 giorni a settimana per evitare la poliuria in situazioni lavorative o di vita sociale [16].

In merito alla sicurezza e alla tollerabilità di tolvaptan i soggetti coinvolti nello studio hanno affermato di non considerare un peso il dover assumere liquidi. È inoltre emerso dalla maggior parte dei pazienti che la necessità di assumere abbondanti liquidi e la poliuria non inficiano la fiducia nei confronti del farmaco, in quanto motivati dal potenziale benefico (riduzione del declino della funzione renale). Un'analisi post hoc del trial TEMPO 3:4 ha evidenziato che gli effetti acquaretici indesiderati erano ben tollerati e, dopo 3 anni dall'inizio del trattamento, il 75% dei pazienti in terapia affermava di essere in grado di sostenere l'assunzione della dose massima del farmaco per tutta la vita [8].

Nel nostro studio il 76.9% dei soggetti intervistati, in relazione all'assunzione della terapia con tolvaptan e ai suoi effetti, ha riferito di provare solo occasionale disagio, il restante 23.1% molto raramente. Gli inconvenienti maggiormente riportati sono stati: difficoltà nel reperire i servizi igienici sia durante spostamenti minimi, che durante viaggi; il dover ricorrere spesso ai servizi igienici pubblici; il doversi alzare la notte per recarsi presso i servizi igienici; la necessità di dover ricorrere ai servizi igienici con elevata frequenza, soprattutto durante l'attività lavorativa.

La terapia con tolvaptan non sembra però influenzare la possibilità e il rendimento lavorativo dei soggetti coinvolti in accordo con Amicone et al. [16].

Simms et al. hanno riportato che la maggior parte dei partecipanti al loro studio ha negato che le conseguenze della malattia causassero difficoltà all'interno della famiglia o avessero un impatto in ambito lavorativo [17].

I pazienti del nostro studio hanno riportato di provare solo occasionalmente disagio secondario alla propria condizione e all'assunzione di tolvaptan nel rapporto in famiglia, con il personale medico o con conoscenti, con amici e in ambiente lavorativo; un soggetto ha riportato imbarazzo nella relazione con il partner da quando assume tolvaptan. Il 49% dei pazienti aveva aggiunto che la malattia non influiva sulla vita di coppia. Il sesso femminile e la perdita di un familiare di primo grado sono stati riconosciuti come fattori di rischio indipendenti di disturbi psicosociali.

In merito alla possibilità di trasmissione della malattia tutti gli intervistati dello studio ritenevano opportuno parlare apertamente della malattia ad eventuali figli. Nella maggior parte dei casi i pazienti hanno avuto modo di relazionarsi con la malattia sin dalla giovane età. Ognuno di loro riconosceva fondamentale il fatto che i genitori avessero instaurato un dialogo aperto con loro, avessero parlato della malattia e delle relative complicità per permettere una presa di coscienza progressiva sul loro stato di salute e sulle strategie da mettere in atto per rallentarne il più possibile l'evoluzione. Esempi di strategie consigliate ai giovani pazienti, in cui ancora la malattia risulta agli stadi iniziali, sono il monitoraggio della pressione, l'incentivazione a bere molti liquidi e all'attività fisica regolare. In merito alla comunicazione ai figli, gli intervistati hanno indicato l'auspicabilità di una compresenza di uno psicologo al momento della comunicazione al/i figlio/i, specie nell'adolescenza, per permettere una maggiore comprensione della malattia e avere un supporto in caso di domande specifiche. Dalle interviste è emerso il senso di incertezza che i soggetti affetti da APDKD provano riguardo la progressione della malattia, e le conseguenti ansia e frustrazione. I soggetti sono consapevoli dell'outcome della loro condizione ma non della tempistica e della rapidità evolutiva. Alla domanda se vi fosse qualcosa che li aiutasse ad affrontare la patologia, 2 soggetti hanno risposto "nulla", altri 2 "la fiducia nella scienza e nei medici", 6 pazienti "le persone care".

Simms et al. riguardo alla QoL dei pazienti, stimata sul loro umore, sulle relazioni interpersonali, sul supporto sociale percepito e sul rischio psicosociale, in una popolazione di ADPKD ha documentato una percentuale di risposta al questionario del 47% [17], documentando un'aumentata incidenza di depressione e di disagio psicosociale nei pazienti ADPKD, anche prima dell'insorgenza dell'insufficienza renale.

I pazienti del nostro studio manifestano fiducia nelle potenzialità di tolvaptan, con un elevato tasso di adesione al trattamento nonostante gli effetti collaterali, con la consapevolezza di poter rallentare la progressione del danno renale. Uno studio di Anderegg et al. su pazienti in terapia con tolvaptan dimostra nel medio-lungo termine un miglior stato di salute psichica e fisica rispetto al gruppo di controllo [18].

L'influenza del farmaco sulla qualità del sonno percepita dopo l'introduzione di tolvaptan nella coorte osservata è risultata minima, con un'elevata soddisfazione soggettiva. L'assunzione di tolvaptan non sembra avere influenza sulla qualità del sonno percepita nonostante incrementi considerevolmente il numero dei risvegli notturni per urinare. Nello studio di Amicone et al. [16] la qualità del sonno era invece riferita peggiorata dopo l'introduzione di tolvaptan.

## Conclusioni

Dai dati del nostro studio emerge che il trattamento con tolvaptan non comporti una riduzione significativa della QoL dei soggetti coinvolti nello studio; inoltre, durante il periodo di osservazione, non si sono riscontrati considerevoli effetti indesiderati legati all'assunzione del tolvaptan, ad eccezione del significativo aumento di quelli acquaretici, peraltro atteso. L'incremento medio annuo del peggioramento della funzione renale è risultato inferiore a quello dei pazienti ADPKD non trattati con tolvaptan.

I limiti del nostro studio sono rappresentati dalla scarsa numerosità della coorte di pazienti arruolati e dal breve periodo di osservazione; tuttavia, da un lato i risultati del nostro studio forniscono informazioni aggiuntive ai pochi dati della letteratura sulla QoL in pazienti ADPKD trattati con tolvaptan, dall'altro potrebbero certamente costituire un'utile working hypothesis per altri studi su una popolazione più ampia e per un periodo più lungo, per ottenere una dimostrazione definitiva della sostanziale assenza di impatto del trattamento con tolvaptan sulla QoL dei pazienti ADPKD.

## BIBLIOGRAFIA

1. Solazzo A, Testa F, Giovanella S, et al. The prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): A meta-analysis of European literature and prevalence evaluation in the Italian province of Modena suggest that ADPKD is a rare and underdiagnosed condition. *PLoS One* 2018; 13:0190430 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190430>
2. Perumareddi P, Trelka DP, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Prim Care* 2020; 47:673-689 <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.010>
3. Corradi V, Giuliani A, Gastaldon F, et al. Genetics and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Progression. *Contrib Nephrol* 2017; 190:117-123 <https://doi.org/10.1159/000468956>
4. Nobakht N, Hanna RM, Al-Baghdadi M, et al. Advances in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Clinical Review. *Kidney Med.* 2020; 2:196-208 <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2019.11.009>
5. Galliani M, Vitaliano E, Chicca S, et al. Renal Volume in ADPKD Patient Evaluation. *Int J Nephrol.* 2020; 2020:9286728 <https://doi.org/10.1155/2020/9286728>
6. Wang X, Wu Y, Ward CJ, et al. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:102-108 <https://doi.org/10.1681/ASN.2007060688>
7. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, 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; 31:337-348 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv456>
8. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. 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; 11:803-811 <https://doi.org/10.2215/CJN.06300615>
9. Perrone RD, Chapman AB, Oberdhan D, et al. The NOCTURNE Randomized Trial Comparing 2 Tolvaptan Formulations. *Kidney Int Rep.* 2020; 5:801-812 <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.03.011>
10. Nakatani S, Ishimura E, Machiba Y, et al. Long-Term Effects of High-Dose Tolvaptan for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients. *Case Rep Nephrol Dial.* 2020; 10: 9-17 <https://doi.org/10.1159/000506118>
11. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. TEMPO 4:4 Trial Investigators. 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.* 2018; 33: 477-489 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx043>
12. Esposito C, La Milia V, Altobelli C, et al. Practical approach to patient therapy affected by Autosomal Dominant Autosomic Polycystic Kidney Disease. *G Ital Nefrol.* 2018; 35:2018-vol4. <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2018/06/approccio-pratico-alla-terapia-del-paziente-afetto-da-rene-policistico-autosomico-dominante/>
13. Sans-Atxer L, Joly D. Tolvaptan in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018; 11:41-51 <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S125942>
14. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ.* 1993; 306:1437-1440 <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6890.1437>
15. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989; 28:193-213 [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
16. Amicone M, Riccio E, Angelucci V, et al. Tolvaptan in ADPKD: a turning point or an unsustainable therapy? One year of "real life" experience. *G Ital Nefrol.* 2020; 37:2020-vol3. <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2020/06/37-03-2020-10/>
17. Simms RJ, Thong KM, Dworschak GC, et al. Increased psychosocial risk, depression and reduced quality of life living with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31:1130-1140 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv299>
18. Anderegg MA, Dhayat NA, Sommer G, et al. Quality of Life in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Treated With Tolvaptan. *Kidney Med.* 2020; 2:162-171 <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2019.11.008>