

MINI EDITORIALI

Tolvaptan e malattia policistica dominante dell'adulto: diamo tempo al "TEMPO"



Antonio Lacquaniti

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi Policlinico Universitario "G. Martino", Messina

La malattia policistica dominante dell'adulto (ADPKD) rappresenta la terza causa di uremia terminale nel mondo. La creatininemia non è il migliore strumento per predire la prognosi di tali pazienti, ed è incerta l'attendibilità del GFR stimato mediante MDRD o CKD-EPI, se confrontato con il GFR misurato, quale marker prognostico di ADPKD [1] ([full text](#)). La valutazione del volume renale totale (VRT), attraverso risonanza magnetica, rappresenta un fattore dotato di buona accuratezza prognostica al fine di individuare un paziente a rischio di progressione della malattia.

Negli ultimi anni sono stati effettuati numerosi studi per cercare di trovare un farmaco che potesse rallentare la progressione della malattia [2]. I trial clinici hanno utilizzato diversi farmaci ma hanno condotto a risultati quasi sempre sovrapponibili: riduzione del volume delle cisti (VC) e del VRT, senza rallentamento della storia naturale della malattia.

Una svolta si è ottenuta grazie ad un acquaretico, il tolvaptan, capace di agire sul sistema vasopressina-cAMP. Il trial TEMPO [3] (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes), pubblicato da Torres nel novembre 2012 su NEJM, ha dimostrato, in 1445 pazienti affetti da ADPKD con follow-up di 3 anni, la riduzione non solo del VC e del VRT, ma anche un rallentamento del declino della funzione renale.

Un risultato indubbiamente positivo, ma da considerare come un punto di partenza.

Infatti, mentre i dati inerenti la riduzione de VC e VRT sono ineccepibili (dichiarati tra l'altro come outcome primario del trial), diverse considerazioni devono essere poste sull'outcome secondario, ovvero il rallentamento del declino della funzione renale.

I risultati riguardano pazienti senza insufficienza renale cronica o, qualora presente, di grado lieve (stadio I-II); cut-off scelto per evitare di arruolare pazienti con un danno renale irreversibile e non responsivi al trattamento, a prescindere dalle potenzialità del farmaco. Bisogna sottolineare come il trattamento con ACE inibitori e sartanici, coinvolgente la maggior parte dei pazienti, in quanto ipertesi, abbia probabilmente contribuito a ridurre la progressione del danno renale. Non è quindi un caso che, nell'analisi del rischio nei diversi sottogruppi, il gruppo "ipertesi" fosse il gruppo con i maggiori effetti benefici del tolvaptan sul GFR rispetto ai "non ipertesi".

Inoltre, il filtrato glomerulare stimato mediante CKD-EPI e la clearance della creatinina potrebbero non essere stati il miglior metodo per testare il declino della funzione renale.

Fa riflettere inoltre il timing del rallentamento del declino del GFR, ottenuto solo dopo 12 mesi dall'inizio della terapia, a differenza della riduzione del VC, il cui massimo risultato si è registrato proprio nel primo anno di trattamento. Mentre è da ricondurre proprio alla riduzione del VC il risultato positivo sulla riduzione del dolore nei pazienti trattati, rimane da chiarire l'assenza di miglioramento della albuminuria e dell'ipertensione arteriosa.

Gli effetti positivi del trattamento devono essere inoltre bilanciati con gli effetti indesiderati del trattamento, riconducibili al meccanismo d'azione del farmaco, ovvero l'eliminazione di acqua libera. La disidratazione è stata l'evento principale, manifestatasi con secchezza cutanea e delle fauci, poliuria e polidipsia, ipernatriemia. Tutto ciò nonostante l'adozione, per protocollo, di misure standardizzate di idratazione. A questo punto è necessario fare un'ulteriore considerazione. È ben noto come i pazienti con ADPKD presentino un'alterata capacità di concentrare le urine, con conseguente alto rischio di disidratazione [4]. Questa condizione è un potente stimolo per la secrezione di vasopressina e quindi favorisce la progressione della malattia. La secrezione di vasopressina viene inibita da una idratazione forzata. Il gruppo placebo, non trattato con tolvaptan, ma soggetto alle stesse norme di idratazione del gruppo trattato, ha presentato una progressione della malattia minore a quanto visto in altri studi in cui non veniva eseguita un'idratazione. Siamo quindi di fronte ad un ulteriore fattore di confondimento per giudicare il declino del GFR.

Nonostante queste considerazioni, il trial condotto da Torres rappresenta comunque un pilastro fondamentale nella gestione e nella terapia dei pazienti con ADPKD. Gli obiettivi futuri, oltre la continua ricerca su nuovi farmaci, dovranno essere una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici che sottendono l'ADPKD e l'individuazione di biomarkers in grado predire il declino della funzione renale e la risposta ai farmaci.

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Bibliografia

[1] Ruggenti P, Gaspari F, Cannata A et al. Measuring and estimating GFR and treatment effect in ADPKD patients: results and implications of a longitudinal cohort study. *PLoS one* 2012;7(2):e32533 (full text)

[2] Steinman TI Polycystic kidney disease: a 2011 update. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2012 Mar;21(2):189-94

[3] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* 2012 Dec 20;367(25):2407-18

[4] Zitzema D, Boertien WE, van Beek AP et al. Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Jun;7(6):906-13