

## *NDT Perspectives*

# Raccomandazioni per l'uso di tolvaptan nel Rene Policistico Autosomico Dominante: presa di posizione per conto di ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders e European Renal Best Practice

Ron T. Gansevoort<sup>1</sup>, Mustafa Arici<sup>2</sup>, Thomas Benzing<sup>3</sup>, Henrik Birn<sup>4,5</sup>, Giovambattista Capasso<sup>6</sup>, Adrian Covic<sup>7</sup>, Olivier Devuyst<sup>8,9</sup>, Christiane Drechsler<sup>10</sup>, Kai-Uwe Eckardt<sup>11</sup>, Francesco Emma<sup>12</sup>, Bertrand Knebelmann<sup>13</sup>, Yannick Le Meur<sup>14</sup>, Ziad A. Massy<sup>15,16,17</sup>, Albert C.M. Ong<sup>18</sup>, Alberto Ortiz<sup>19</sup>, Franz Schaefer<sup>20</sup>, Roser Torra<sup>21,22</sup>, Raymond Vanholder<sup>23</sup>, Andrzej Więcek<sup>24</sup>, Carmine Zoccali<sup>25</sup> and Wim Van Biesen<sup>23</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Paesi Bassi, <sup>2</sup>Department of Nephrology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turchia, <sup>3</sup>Department II of Internal Medicine and Centre for Molecular Medicine Cologne, University of Cologne, Colonia, Germania, <sup>4</sup>Department of Renal Medicine, Aarhus University Hospital, Aarhus, Danimarca, <sup>5</sup>Department of Biomedicine, Aarhus University, Aarhus, Danimarca, <sup>6</sup>Department of Nephrology, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italia, <sup>7</sup>Nephrology Clinic, Dialysis and Trapianto renale Center, 'C.I. PARHON' University Hospital, e 'Grigore T. Popa' University of Medicine, Iasi, Romania, <sup>8</sup>Institute of Physiology, University of Zurich, Zurigo, Svizzera, <sup>9</sup>Division of Nephrology, UCL Medical School, Bruxelles, Belgio, <sup>10</sup>Renal Division, University of Würzburg, University Hospital, Würzburg, Germania, <sup>11</sup>Department of Nephrology and Ipertensione, Friedrich-Alexander University Erlangen- Nürnberg (FAU), Erlangen, Germania, <sup>12</sup>Department of Nephrology and Urology, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù -IRCCS, Roma, Italia, <sup>13</sup>Department of Nephrology, Hôpital Necker, Paris Descartes University, Parigi, Francia, <sup>14</sup>Service de Néphrologie, Hémodialyse et Transplantation Rénale, Hôpital La Cavale Blanche, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest, Brest, Francia, <sup>15</sup>Division of Nephrology, Ambroise Paré Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Boulogne-Billancourt/Parigi, Francia, <sup>16</sup>Inserm U-1018, Equipe 5, Villejuif, Francia, <sup>17</sup>University of Paris Saclay and Paris Ouest—Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ), Francia, <sup>18</sup>Academic Nephrology Unit, University of Sheffield Medical School, Sheffield, Regno Unito, <sup>19</sup>IIS-Fundacion Jimenez Diaz-UAMand REDINREN, Madrid, Spagna, <sup>20</sup>Pediatric Nephrology Division, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germania, <sup>21</sup>Inherited Kidney Diseases Nephrology Department, Fundació Puigvert Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcellona, Spagna, <sup>22</sup>REDINREN, Barcellona, Spagna, <sup>23</sup>Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgio, <sup>24</sup>Department of Nephrology, Transplantation and Internal Medicine, Medical University of Silesia in Katowice, Katowice, Polonia e <sup>25</sup>CNR-IFC Clinical Epidemiology and Pathophysiology of Renal Diseases and Ipertensione Unit, Reggio Calabria c/o Ospedali Riuniti, Reggio Calabria, Italia

Corrispondenza e richiesta di ristampe a: Ron T. Gansevoort; E-mail: [r.t.gansevoort@umcg.nl](mailto:r.t.gansevoort@umcg.nl)

## **ABSTRACT**

Recentemente l'Agenzia Europea per i Medicinali ha approvato l'uso dell'antagonista del recettore V2 della vasopressina tolvaptan per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e insufficienza renale della malattia autosomica dominante del rene policistico (ADPKD) in pazienti adulti con malattia renale cronica in stadio 1–3 all'inizio del trattamento ed evidenza di malattia in rapida progressione. In questo articolo, a nome di ERA-EDTA Working Groups of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice, si desidera fornire una guida per prendere la decisione di quali pazienti con ADPKD trattare con tolvaptan. La presente presa di posizione include una serie di raccomandazioni che hanno dato forma a un algoritmo decisionale gerarchico che comprende una sequenza di valutazioni di fattori di rischio in ordine decrescente di attendibilità. Esaminando per primi i marcatori meglio validati, abbiamo mirato a identificare i pazienti con ADPKD che hanno una progressione rapida documentata della malattia, o hanno probabilità di progressione

rapida. Riteniamo che questa procedura offra la migliore opportunità di selezionare i pazienti con maggiore probabilità di beneficiare di tolvaptan, migliorando così il rapporto rischio-beneficio e la *cost-effectiveness* di questo trattamento. È importante sottolineare che la decisione di iniziare il trattamento richiede di considerare molti fattori al di là dell'eleggibilità, quali controindicazioni, eventi avversi potenziali, e anche motivazione del paziente e aspetti dello stile di vita, e richiede un processo decisionale condiviso con il paziente.

**Parole chiave:** ADPKD, tolvaptan, vasopressina, antagonista del recettore V2 della vasopressina

## INTRODUZIONE

La malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è la più comune malattia renale ereditaria [1, 2], responsabile di ~10% dei pazienti europei in dialisi o che vivono con un rene trapiantato [3]. Circa il 70% dei pazienti con ADPKD progredisce verso la malattia renale in stadio terminale (ESRD, *end-stage renal disease*) a un'età mediana di 58 anni [4]. L'ADPKD è geneticamente eterogeneo e il suo decorso è associato a un alto grado di variabilità inter- e intra-familiare. L'85% dei pazienti con mutazioni di PKD1 tipicamente manifestano una forma più grave della malattia, soprattutto quando hanno mutazioni troncanti, e l'ESRD si presenta 20 anni prima che nel 15% di pazienti con mutazioni di PKD2 [5].

L'ADPKD è caratterizzato dal progressivo sviluppo e crescita di numerose cisti renali bilaterali, con conseguenti difetti di concentrazione dell'urina, ipertensione, dolore acuto e cronico, calcolosi renali, ematuria, infezioni delle cisti e del tratto urinario, e, soprattutto, perdita della funzione renale [6, 7]. Sviluppo e crescita delle cisti di solito iniziano *in utero* e sono continui, ma la funzionalità del rene è tipicamente conservata fino all'età di 30–40 anni. Una iperfiltrazione compensatoria da parte dei glomeruli relativi a tubuli non cistici mantiene la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) dei pazienti entro un range normale per periodi di tempo prolungati [7, 8].

Fino a tempi recenti, nessun intervento aveva dimostrato di poter rallentare la velocità di progressione della malattia nell'ADPKD [9]. Il trattamento dell'ADPKD è quindi stato sintomatico, con il fine di ridurre morbilità e mortalità associate alle manifestazioni della malattia [9]. Questo è cambiato con la pubblicazione dello studio TEMPO 3:4, che ha esaminato l'efficacia dell'antagonista del recettore V2 della vasopressina tolvaptan [10]. In questo studio, 1445 pazienti con ADPKD sono stati randomizzati a ricevere placebo o tolvaptan in un regime a dose frazionata di 45 mg al mattino e 15 mg alla sera, aumentato fino a 90/30 mg se tollerato. La durata dello studio è stata di 3 anni, che è tipica degli studi che indagano effetti renoprotettivi di interventi medici [11–14]. Per protocollo, a tutti i pazienti è stato consigliato di aumentare l'assunzione di liquidi. I criteri di inclusione erano: età 18–50 anni, clearance della creatinina stimata (eCrCl) (Cockcroft-Gault)  $\geq 60$  mL/min e volume totale renale (TKV, *total kidney volume*)  $\geq 750$  mL. Il farmaco in studio è stato interrotto nel 23% dei pazienti trattati con tolvaptan e 14% di quelli trattati con placebo. L'analisi *intention-to-treat* di questo studio ha mostrato che tolvaptan ha rallentato la velocità di crescita del TKV (endpoint primario) del 49%, dal 5,5 al 2,8% per anno, e la perdita di velocità di GFR stimata (eGFR) durante il trattamento (endpoint secondario) del 26%, da 3,70 a 2,72 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per anno durante il periodo di osservazione mediano di 3 anni [10]. Se questo effetto fosse mantenuto, si tradurrebbe nel fatto che ogni 4 anni di trattamento ritardano l'incidenza di ESRD di circa un anno. L'efficacia renoprotettiva di tolvaptan nell'ADPKD è paragonabile al 15% di riduzione del declino dell'eGFR (5,2 versus 4,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per anno) e il 15%

di riduzione del declino della clearance della creatinina (6,5 versus 5,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per anno) negli studi RENAAL e IDNT, rispettivamente, che hanno esaminato antagonisti del recettore dell'angiotensina-2 in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale [13, 14], e con il 35% di riduzione del declino della clearance della creatinina nello studio che ha esaminato l'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina in pazienti con diabete di tipo 1 e malattia renale [11]. La sospensione del trattamento attivo in questi studi è stata, rispettivamente, del 47, 24 e 19% [11, 13, 14].

Tradizionalmente, l'endpoint primario negli studi che esaminano effetti renoprotettivi di interventi è stato l'incidenza di ESRD o il raddoppio della creatinina sierica, che correla con una riduzione di eGFR del 57%. Va sottolineato che l'ADPKD è una malattia a progressione relativamente lenta. In una popolazione come quella dello studio TEMPO 3:4, selezionata per avere ADPKD in stadio precoce (eCrCl >60 mL/min), non ci si può aspettare che questo endpoint si verifichi entro la durata tipica di uno studio renale. L'adozione di questo endpoint coglierebbe quindi soltanto i casi di danno renale acuto e non sarebbe di aiuto per studiare l'effetto di un intervento sulla progressione della malattia stessa. Per stimolare il progresso dello sviluppo di agenti renoprotettivi, specialmente per studi nella malattia renale cronica (CKD) in stadio precoce e in malattie che hanno una progressione relativamente lenta, la comunità dei nefrologi invocato l'uso di endpoint alternativi per gli studi renali, e cioè un minore declino di eGFR [15, 16]. Le autorità regolatorie hanno accettato questa proposta [17]. Studiando l'incidenza di una riduzione del 25% dell'eGFR [definita *a priori* nello studio TEMPO 3:4 e accettata dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA)], c'è stata una significativa riduzione del 61% del rischio relativo con tolvaptan (*number needed to treat* per prevenire un evento: ~11) [10]. Sulla base dei risultati dello studio TEMPO 3:4, l'EMA ha approvato in maggio 2015 l'uso di tolvaptan (JINARC®) per l'ADPKD [18]. Le autorità regolatorie in Giappone, Canada, Corea e Svizzera recentemente hanno anche rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, mentre in USA la *Food and Drug Administration* nel 2014 ha richiesto dati aggiuntivi di efficacia e sicurezza [19].

## **NECESSITÀ' DI UNA GUIDA PER IDENTIFICARE I PAZIENTI DA TRATTARE**

Secondo l'autorizzazione dell'EMA, tolvaptan 'è indicato per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e insufficienza renale dell'ADPKD in adulti con CKD in stadio 1–3 all'inizio del trattamento ed evidenza di malattia in rapida progressione'. Questa indicazione incorpora due aspetti che devono essere chiariti: primo, lo stadio della CKD e l'età che qualificano i pazienti per il trattamento e, secondo, come definire 'evidenza di malattia in rapida progressione'.

Finora non ci sono state linee guida cliniche ampiamente accettate per il trattamento dell'ADPKD. Ora che tolvaptan ha ottenuto l'autorizzazione al commercio in EU, c'è bisogno di una guida per il trattamento che sia applicabile alla pratica clinica. In questo articolo, a nome di ERA-EDTA Working Groups of Inherited Kidney Disorders (WGIKD) e European Renal Best Practice (ERBP), si desidera fornire una guida per prendere la decisione di quali pazienti con ADPKD trattare con tolvaptan. La presente presa di posizione include una serie di raccomandazioni che hanno dato forma a un algoritmo decisionale gerarchico che comprende una sequenza di valutazioni di fattori di rischio in ordine decrescente di attendibilità. Esaminando per primi i marcatori meglio validati, abbiamo mirato a identificare i pazienti con ADPKD con dimostrata rapida progressione di malattia, o probabilità di progressione rapida, che possono essere considerati per il trattamento con tolvaptan. Invece i pazienti identificati come affetti da *possibile* progressione rapida di malattia non devono iniziare il trattamento, ma possono essere seguiti per rivalutare l'indicazione ad iniziare

il trattamento dopo 3–5 anni. Inoltre, questo algoritmo potrà aiutare ad escludere i pazienti ineleggibili. È importante sottolineare che la decisione di iniziare il trattamento richiede di considerare molti fattori al di là dell'eleggibilità, quali controindicazioni, eventi avversi potenziali, e anche motivazione del paziente e aspetti dello stile di vita, e richiede un processo decisionale condiviso con il paziente.

## **STADIO DELLA CKD ED ETÀ ALL'INIZIO DEL TRATTAMENTO**

L'autorizzazione dell'EMA per tolvaptan consente il trattamento di pazienti con CKD in stadio 1–3, cioè con eGFR >30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Uno dei criteri di inclusione per lo studio TEMPO3:4 era un valore di clearance della creatinina ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> stimato con l'equazione di Cockcroft-Gault [10]. A causa della secrezione tubulare di creatinina, la clearance della creatinina sovrastima il GFR di circa il 20% [20]. Di conseguenza lo studio TEMPO 3:4 ha incluso un numero considerevole di pazienti con ADPKD (n = 247; 17%) con un eGFR, determinato mediante l'equazione Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), di <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Un'analisi *post hoc* ha indicato che in questi pazienti, l'efficacia del trattamento era simile o persino migliore che nei pazienti con eGFR più alto [10]. Tuttavia, il numero dei pazienti con CKD in stadio 3b, cioè un eGFR di 30–45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, era piccolo (n = 42; 3%). Lo studio REPRIS che studia la validità di tolvaptan in 1300 pazienti con livelli inferiori di eGFR (25–65 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) è in corso [21]. La nostra opinione è che fino a quando siano disponibili i risultati di questo studio, le informazioni sul rapporto rischio-beneficio di tolvaptan in pazienti con 30–45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD stadio 3b) sono troppo limitate per giustificare il trattamento.

Nel Regno Unito il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) raccomanda di escludere dal trattamento i pazienti con CKD in stadio 1 [22]. L'esclusione di questo sottogruppo si basa su un'analisi di *cost-effectiveness* condotta utilizzando i dati della variazione dell'eGFR dei pazienti partecipanti allo studio TEMPO 3:4. Questi dati sono stati usati per il modello del rischio *lifetime* per ESRD in pazienti trattati con placebo e tolvaptan stratificati per stadio di CKD. L'effetto di tolvaptan nel diminuire la velocità di variazione dell'eGFR era 16, 29 e 31% rispettivamente negli stadi di CKD 1, 2 e 3 [23]. Questi dati sembrano suggerire che tolvaptan ha minore efficacia renoprotettiva nella CKD in stadio 1. Tuttavia, la variazione di eGFR è una misura di outcome meno valida per valutare l'effetto del trattamento nell'ADPKD in stadio precoce. Come atteso, i pazienti con CKD in stadio 1 nello studio TEMPO 3:4 erano più giovani. Poiché nei pazienti con ADPKD l'eGFR può rimanere stabile per un tempo relativamente lungo prima di progredire verso l'ESRD, è difficile valutare l'efficacia del trattamento sulla progressione della malattia quando si impiega la variazione di eGFR come outcome. Se invece si usa la variazione del TKV, non si osserva nessun effetto inferiore nei pazienti con CKD in stadio 1. Le riduzioni della velocità di crescita del TKV con tolvaptan versus placebo erano del 40, 60 e 40% rispettivamente nella CKD in stadio 1, 2 e 3, [23]. Con dati come questi, crediamo che, al momento, non ci siano indicazioni che suggeriscano che tolvaptan è meno efficace nel ritardare la progressione della malattia in pazienti giovani con ADPKD con CKD in stadio 1. Tuttavia va sottolineato che l'uso di tolvaptan in questa categoria di pazienti deve essere limitato a coloro che hanno probabilità di avere una forma di malattia a rapida progressione (vedi sotto).

Secondo la scheda tecnica di tolvaptan tutti i pazienti con ADPKD di età superiore a 18 anni sono eleggibili al trattamento. Tuttavia, noi crediamo che un'età >50 anni depone contro l'inizio di questo farmaco, per due ragioni principali. Primo, il range di età per l'inclusione nello studio TEMPO 3:4 era 18–50 anni [10]. Di conseguenza mancano le informazioni sul rapporto rischio-beneficio dell'iniziare la terapia con tolvaptan

in soggetti di età superiore a 50 anni. Secondo, l'ADPKD progredisce in modo regolare nel tempo e quindi i marcatori della gravità della malattia e della prognosi devono essere interpretati in combinazione con l'età. A nostro parere, è improbabile che i pazienti con ADPKD con un eGFR relativamente elevato per il gruppo di età mostrino rapida progressione di malattia. Questo deporrebbe contro il trattamento dei pazienti di età >50 anni che hanno ancora un eGFR >45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD stadi 1–3a), che è il livello minimo di eGFR per iniziare il trattamento, perché questi pazienti hanno alta probabilità di malattia lentamente progressiva. Allo stesso modo, raccomandiamo anche di non trattare i pazienti di 40–50 anni di età che hanno un eGFR >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD stadi 1 e 2), o i pazienti di 30–40 anni che hanno un eGFR >90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD stadio 1). Naturalmente questo consiglio va interpretato con cautela. Il concetto che sia importante l'età biologica invece dell'età cronologica sta ottenendo sempre più attenzione in medicina, e dovrebbe essere considerato anche nel contesto di queste raccomandazioni. Pertanto, in casi individuali, può essere prudente basare la valutazione se iniziare o no il trattamento anche su un profilo di rischio globale e permettere una certa flessibilità, tenendo conto anche della motivazione del paziente.

**Raccomandazione 1.1:** Si suggerisce di prescrivere tolvaptan a pazienti adulti con ADPKD di età <50 anni con CKD in stadi 1–3a (eGFR >45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) abbiano malattia in rapida progressione dimostrata o probabile, ma di interpretare lo stadio della CKD in combinazione con l'età.

**Raccomandazione 1.2:** Si raccomanda di non iniziare tolvaptan in pazienti di età 30–40 anni con CKD in stadio 1 (eGFR >90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

**Raccomandazione 1.3:** Si raccomanda di non iniziare tolvaptan in pazienti di età 40–50 anni con CKD in stadio 1 o 2 (eGFR >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

## EVIDENZA DI RAPIDA PROGRESSIONE DI MALATTIA

### Considerazioni generali

Anche se l'EMA non dichiara perché l'indicazione per l'uso di tolvaptan si concentra sui pazienti con malattia in rapida progressione, è plausibile che questi siano i pazienti con più alto rapporto rischio-beneficio. Per converso, i pazienti che progrediscono lentamente riceverebbero una lunga esposizione al farmaco per un piccolo o nessun beneficio. Tuttavia, non sono fornite raccomandazioni ufficiali su chi si qualifichi come a 'rapida progressione di malattia'.

Il principale outcome renale dell'ADPKD è l'ESRD. La premessa sottostante per definire la malattia in rapida progressione dovrebbe quindi essere, secondo noi, la progressione verso l'ESRD in età precoce. Sfortunatamente, non c'è una definizione generalmente accettata di ESRD ad esordio precoce nell'ADPKD. Sembra tuttavia logico definirla come comparsa prima dell'età media dell'inizio della terapia sostitutiva renale (RRT, *renal replacement therapy*) nell'ADPKD, che in Europa è intorno ai 58 anni di età [4].

Un certo numero di studi ha tentato di identificare i marcatori che possono essere predittivi di rapida progressione a ESRD nell'ADPKD [24, 25]. La Figura 1 mostra che è stata considerata una grande varietà di *marker*, ma il presente documento si concentrerà su quelli che hanno avuto validazione migliore (evidenziati nella Figura 1), tenendo presente che non tutti i fattori sono indipendenti. I più importanti sono la funzione renale (misurata dall'eGFR) e il TKV.

Come discusso sopra, la misurazione della variazione di eGFR durante l'ADPKD in stadio precoce ha

uno scarso valore nel predire la progressione della malattia, poiché la funzione renale resta relativamente stabile in un range quasi normale per periodi di tempo prolungati. Per converso, il TKV tipicamente aumenta dai primissimi stadi della malattia, di solito molto prima del declino della funzione renale. È importante ricordare che è stato dimostrato che la variazione del TKV è predittiva di una successiva variazione di eGFR [26], e che sia la variazione di TKV nel tempo, sia il TKV basale sono predittivi di futura perdita di eGFR [26–30].

Malgrado la chiara associazione tra TKV e declino della funzione renale in gruppi di pazienti, esiste una significativa variabilità interindividuale, e la funzione renale resta il parametro più rilevante per valutare la gravità della malattia e la prognosi. Per esempio, quando un paziente giovane con ADPKD ha già la funzione renale compromessa, senza una possibile causa diversa dall'ADPKD, questo indica malattia severa, indipendentemente dal TKV. Nello stesso modo, quando un paziente più anziano con ADPKD ha una funzione renale eccellente, questo indica malattia lieve, indipendentemente dal TKV. Per questa ragione, i gruppi di lavoro hanno dato più peso alla funzione renale che al TKV nel disegnare l'algoritmo per la decisione sul trattamento. Va tuttavia notato che soprattutto in pazienti giovani con CKD in stadio 1, la funzione renale può essere meno sensibile per la valutazione della gravità della malattia, progressione e prognosi (vedere sotto).

### **Variazione documentata del GFR per definire la rapida progressione di malattia**

Il GFR può essere misurato calcolando la clearance dei *marker* di filtrazione esogeni, come iotalamato o iohexol (mGFR), o stimato usando equazioni che includono la concentrazione sierica dei *marker* di filtrazione esogeni e alcune variabili demografiche (eGFR). Nello studio TEMPO 3:4 per stimare il GFR è stato usato il livello di creatinina sierica, applicando l'equazione CKD-EPI [31]. Questo è conforme con la pratica clinica. Uno studio ha concluso che, nell'ADPKD, le equazioni usate per stimare il GFR possono essere meno affidabili e possono non riuscire a rilevare i cambiamenti del GFR nel tempo [32]. Due altri report, tuttavia, hanno dimostrato che le equazioni per stimare il GFR funzionano bene nella CKD sia ADPKD sia non-ADPKD, suggerendo che possano essere usate clinicamente nei pazienti con ADPKD [33, 34]. Benché potenzialmente valida, la misurazione del GFR utilizzando *marker* esogeni come iotalamato o iohexol sarà probabilmente limitata a contesti di ricerca e singoli pazienti in cui la massa muscolare sia ovviamente anormale per età e/o statura, a causa dei costi e della limitata disponibilità di questi metodi di misurazione.

Prendendo in considerazione la variazione naturale della funzione renale e un errore di misurazione nella determinazione della creatinina, piccole variazioni di eGFR possono non rispecchiare un reale declino della funzione renale, specialmente in stadi precoci della CKD quando un cambiamento di creatinina relativamente piccolo può produrre una variazione di eGFR relativamente grande. Per identificare con certezza la 'rapida progressione di malattia', la velocità di declino dell'eGFR deve quindi essere supportata da misurazioni multiple. Per questa ragione, questo criterio deve anche essere definito in modo più rigoroso quando siano disponibili dati storici per un periodo breve invece che uno lungo. Di conseguenza, la rapida progressione di malattia può essere identificata da un declino confermato dell'eGFR  $\geq 5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> entro 1 anno, come suggerito dalla Linea Guida KDIGO sulla CKD [35], o da un declino annuale medio dell'eGFR di  $\geq 2,5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in un periodo di 5 anni, che è comparabile al declino dell'eGFR nei pazienti in classe 1C della classificazione Mayo dell'ADPKD (vedere sotto) [30].

Va sottolineato che, in pazienti con ADPKD di età <30 anni con CKD in stadio 1, l'osservazione di

'nessuna variazione di eGFR' in generale non è considerata un predittore affidabile di lenta progressione della malattia, poiché l'eGFR può restare abbastanza stabile durante un periodo di tempo prolungato, mentre il TKV aumenta in modo continuo e regolare. In questi pazienti, le variazioni del TKV e/o i modelli predittivi dovrebbero essere usati per valutare o predire la progressione della malattia. È importante che, quando l'evidenza di rapida progressione di malattia è basata su dati di eGFR storici, il declino della funzione renale sia imputabile all'ADPKD e non correlato ad altre malattie, farmaci o fattori che possono contribuire in modo reversibile o irreversibile alla perdita di funzione renale [ad es. diabete mellito, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inibitori della calcineurina, disidratazione o mezzi di contrasto].

**Raccomandazione 2:** *Un declino annuale confermato dell'eGFR  $\geq 5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in 1 anno, e/o  $\geq 2,5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per anno in un periodo di 5 anni, definisce la progressione rapida.*

### **Variazione documentata del TKV per definire la progressione della malattia**

L'aumento del TKV corrisponde a un aumento del volume totale delle cisti, e l'ingrossamento esponenziale delle cisti è predicibile nei singoli pazienti [27, 28]. Sono stati sviluppati metodi che misurano in modo affidabile e accurato il TKV utilizzando imaging di risonanza magnetica (MRI) e di tomografia computerizzata (CT). La MRI senza mezzo di contrasto è preferibile alla CT sul piano della sicurezza, poiché evita l'esposizione a radiazioni [36]. È stato dimostrato che con l'impiego di MRI una variazione del TKV può essere scoperta in modo attendibile dopo un periodo di 6 mesi [37]. Tuttavia, a causa della variabilità intraindividuale e intra-osservatore del TKV misurato mediante MRI, si consiglia di valutare le variazioni del TKV per mezzo di misurazioni ripetute, specialmente quando siano eseguite entro un periodo di tempo più breve (tre o più volte, preferibilmente a distanza di 6–12 mesi). Sebbene la misurazione del TKV con MRI sia accurata, e anche rapida e facile da calcolare se si usa l'equazione ellissoide per ricavare il volume [36, 38], le politiche di rimborso e le organizzazioni sanitarie possono limitare l'accesso a scansioni MRI ripetute che permetterebbero di misurare il cambiamento di TKV. La misurazione del TKV in modo sequenziale utilizzando ultrasuoni può essere più fattibile, ma si presume che questa tecnica sia associata a troppa variabilità per valutare affidabilmente la variazione del TKV, anche se questo aspetto non è stato studiato formalmente.

I gruppi di lavoro raccomandano di adottare la velocità di crescita del TKV stabilita  $\geq 5\%$  per anno, preferibilmente misurata mediante MRI, per definire la progressione rapida, il che è probabilmente una soglia conservativa. Questa raccomandazione è supportata dalla soglia velocità di crescita del 4,5% che definisce i pazienti di classe Mayo 1D (vedere sotto) [30], e la crescita media del TKV in studi su pazienti con ADPKD con funzione renale conservata è stata misurata intorno al 5,0–5,5% per anno [10, 27, 28, 37]. Questo criterio di crescita del TKV  $\geq 5\%$  per anno è stato adottato anche dalle autorità regolatorie giapponesi per definire i pazienti eleggibili al trattamento [39]. Ci si aspetta che sulla base di questo criterio di variazione storica del TKV solo pochi pazienti si qualificheranno per tolvaptan, perché nella pratica clinica dati seriali di MRI al momento potranno essere disponibili solo per un numero limitato di pazienti.

**Raccomandazione 3:** *Un aumento del TKV  $>5\%$  per anno per misurazioni ripetute (preferibilmente tre o più, a distanza di almeno 6 mesi l'una dall'altra e per mezzo di MRI), definisce la progressione rapida.*

## Previsione del rischio utilizzando un singolo valore di TKV

I dati storici sulle variazioni di eGFR e/o TKV per aiutarsi nel processo decisionale non sono sempre disponibili. In questi casi può essere necessario fare un'analisi prospettica o una previsione del rischio usando i dati disponibili al momento della valutazione.

Le implicazioni di un rene ingrossato sono correlate non solo alla progressione della malattia, ma anche a statura ed età del paziente. Un dato valore di TKV ha ovviamente un significato differente in pazienti di alta o di bassa statura, e analogamente, un significato differente in un soggetto giovane *versus* uno anziano. Il TKV deve quindi essere aggiustato per altezza ed età. Questo concetto è stato utilizzato recentemente da Irazabal et al. [30] per sviluppare uno strumento di previsione del rischio basato sui dati di 590 pazienti con ADPKD del Mayo Clinic Translational PKD Center con scansioni CT/MRI disponibili e tre o più misurazioni dell'eGFR in  $\geq 6$  mesi di follow-up. I pazienti sono stati classificati radiologicamente come tipici (pazienti di classe 1, n = 538) o atipici (pazienti di classe 2, n = 52), dove 'tipico' significa con distribuzione bilaterale e diffusa delle cisti in entrambi i reni, con sostituzione da lieve a severa di tessuto renale da parte delle cisti, e tutte le cisti contribuiscono in modo simile al TKV. I pazienti con malattia 'atipica' sono quelli che non soddisfano i criteri per malattia 'tipica', e rappresentano circa il 5–10% dei pazienti con ADPKD [30]. I pazienti 'tipici' sono stati randomizzati in un gruppo di sviluppo e uno di validazione interna, e suddivisi ulteriormente secondo il TKV aggiustato per l'altezza (htTKV) in range di l'età (chiamate 1A–1E). È stato poi sviluppato un modello per classificare i pazienti con ADPKD secondo la prognosi (Figura 2). La classificazione proposta è stata in grado di predire il declino dell'eGFR e la progressione a ESRD nei pazienti con ADPKD tipico in un vasto range di stadi di CKD, anche in pazienti in stadi precoci della malattia con funzione renale conservata. Le curve dell'eGFR nel tempo erano significativamente differenti tra le sottoclassi e, ad eccezione dei pazienti della classe 1A, differenti da quelle nei donatori di rene sani. La frequenza di ESRD a 10 anni aumentava dalla sottoclasse 1A (2,4%) alla 1E (66,9%) [30]. Questi dati sono stati confermati utilizzando i dati di un'altra coorte indipendente (CRISP) [30]. Si prevede quindi che i pazienti nelle classi Mayo 1C, 1D e 1E avranno rapida progressione di malattia e, di conseguenza, si potrebbero qualificare per il trattamento in caso di mancanza o non attendibilità dei dati storici sulla velocità di progressione della malattia, e se età ed eGFR del paziente rientrano negli strati appropriati. Una calcolatrice per stimare il htTKV e classificare i pazienti con ADPKD tipico secondo questa modalità di classificazione è disponibile online [40]. I pazienti con malattia atipica, in generale, mostrano malattia lentamente progressiva, che non necessita di trattamento.

L'impiego di ultrasuoni per misurare il volume del rene è meno costoso e più accessibile della MRI, ma è ostacolato dalla dipendenza dall'operatore e dalla bassa risoluzione [41]. Nonostante ciò, gli studi CRISP hanno suggerito che una lunghezza del rene di 16,5 cm misurata mediante ultrasuoni qualifica i pazienti di età inferiore a 45 anni come affetti da malattia in rapida progressione [41]. Un confronto tra ultrasuoni e MRI ha suggerito che con entrambe le modalità di misurazione la lunghezza del rene era predittiva della progressione della malattia. Il cutoff ottimale predittivo dello sviluppo di CKD in stadio 3a in un periodo di 8 anni usando gli ultrasuoni era una lunghezza del rene  $> 16.5$  cm (sensibilità 85% e specificità 92%) [41]. È importante notare che in questo studio la lunghezza del rene misurata con ultrasuoni non era normalizzata per altezza o età del paziente, il che, in base al ragionamento fatto più sopra, probabilmente è importante. Date queste considerazioni, riteniamo che la lunghezza del rene misurata con ultrasuoni può essere utile per

identificare pazienti giovani con ADPKD con reni chiaramente ingrossati o piccoli per altezza ed età, per i quali la MRI può non essere necessaria. Negli altri casi suggeriamo l'uso di MRI come misurazione accurata del TKV e predittiva della velocità di progressione della malattia.

**Raccomandazione 4.1:** *Si raccomanda l'uso della classificazione Mayo dell'ADPKD che distingue una morfologia 'tipica' e 'atipica' e aggiusta il TKV per età e altezza nei pazienti con morfologia 'tipica' per definire cinque classi di pazienti secondo la prognosi (1A–1E).*

**Raccomandazione 4.2:** *Si suggerisce che in pazienti con ADPKD con malattia di classe Mayo 1C–1E (corrispondenti a una riduzione di eGFR predetta  $\geq 2,5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per anno), sia probabile una rapida progressione di malattia.*

**Raccomandazione 4.3:** *Si suggerisce che in pazienti con morfologia atipica dell'ADPKD, come descritta nella classificazione Mayo, sia improbabile una rapida progressione di malattia.*

**Raccomandazione 4.4:** *Si suggerisce che in un paziente di età <45 anni con lunghezza del rene >16,5 cm valutata con ultrasuoni, sia probabile una rapida progressione di malattia.*

#### **Previsione del rischio utilizzando fattori genetici e clinici**

Come precedentemente descritto, nell'ADPKD il genotipo fornisce informazioni prognostiche. In media, i pazienti con mutazioni di PKD1, specialmente mutazioni troncanti di PKD1, mostrano una progressione a ESRD significativamente più rapida di quelli con mutazioni di PKD2 [5]. Uno studio trasversale su 1341 pazienti della coorte Genkyst è stato utilizzato per stabilire il sistema di punteggio del rischio 'PRO-PKD' in base alle mutazioni di PKD e ai parametri clinici [42]. Utilizzando un'analisi di sopravvivenza multivariata per identificare le variabili significativamente associate all'età alla comparsa di ESRD, è stato sviluppato un sistema di punteggio che attribuisce un valore compreso tra 0 e 9. Questo sistema di punteggio è mostrato dettagliatamente nella Tabella 1. Un punteggio  $\leq 3$  esclude una progressione a ESRD prima dell'età di 60 anni con un valore predittivo negativo dell'81,4%, e un punteggio  $>6$  predice la comparsa di ESRD prima dell'età di 60 anni con un valore predittivo positivo del 90,9%. Per i soggetti con punteggio intermedio (4–6 punti), la prognosi non è chiara [42]. La disponibilità limitata e i costi significativi dell'analisi genetica nell'ADPKD rappresentano ancora delle barriere all'inclusione di queste analisi nella pratica clinica standard. Anche se il test genetico al momento è consigliato solo in un numero limitato di situazioni e certamente non è vincolante per definire l'indicazione al trattamento, potrà guadagnare importanza in futuro, a causa delle potenziali conseguenze terapeutiche. Nei casi in cui le informazioni su specifiche mutazioni di PKD siano disponibili nella pratica di routine, queste informazioni, congiuntamente ai reperti e sintomi clinici, possono contribuire a predire la prognosi con l'impiego del punteggio PRO-PKD.

**Raccomandazione 5:** *Si suggerisce che in pazienti con una mutazione troncante di PKD1 in concomitanza a comparsa precoce di sintomi clinici, coerenti con un punteggio PRO-PKD  $>6$ , sia probabile una rapida progressione di malattia.*

#### **Previsione del rischio utilizzando la storia familiare**

Sebbene esista una variabilità intra-familiare relativamente all'età di inizio della RRT [43], una storia familiare dettagliata può fornire informazioni importanti per la previsione del rischio. È stato dimostrato che un paziente con ADPKD con due familiari di primo grado che arrivano all'ESRD prima dell'età di 58 anni ha elevata sensibilità (75%) e specificità (100%) per essere portatore di una mutazione di PKD1 [44]. Questo suggerisce che un paziente che non si qualifica per iniziare il trattamento in base alle raccomandazioni suddette, ma ha una storia familiare di membri che arrivano a ESRD prima dell'età di 58 anni, può essere a rischio per rapida progressione di malattia. In questi pazienti, i *marker* che possono indicare di iniziare il trattamento devono essere rivalutati ogni 3–5 anni.

**Raccomandazione 6:** *Si suggerisce che i pazienti con una storia familiare di ESRD prima dell'età di 58 anni siano sottoposti a una nuova valutazione per rapida progressione di malattia ogni 3–5 anni.*

### **ALGORITMO PER VALUTARE L'ELEGGIBILITÀ AL TRATTAMENTO CON TOLVAPTAN NELL'ADPKD**

Un algoritmo gerarchico può essere di aiuto nel valutare se l'ADPKD sia già in rapida progressione o abbia probabilità di diventarlo; questo deve tenere conto del declino documentato della funzione renale (eGFR), della crescita documentata del (ht)TKV e di altri fattori clinici come discusso più sopra (Figura 3). Questo algoritmo parte dai *marker* di progressione più affidabili, e va verso indicatori meno decisivi nei casi in cui i dati storici sul declino dell'eGFR o sulla crescita del TKV non siano disponibili o attendibili. Date le restrizioni per i test nel paziente, riteniamo che questa procedura offra la migliore opportunità di identificare i pazienti con malattia in rapida progressione che hanno le maggiori probabilità di beneficiare della terapia, e migliorare così il rapporto rischio-beneficio e la *cost-effectiveness* del trattamento. L'inizio del trattamento con tolvaptan deve essere considerato per i pazienti con rapida progressione dimostrata, o con probabilità di avere progressione rapida. Per i pazienti con progressione rapida possibile, vanno ricercate informazioni aggiuntive prima di iniziare il trattamento, per esempio per mezzo di una valutazione *ad hoc* di htTKV o del genotipo, o successivo monitoraggio delle variazioni di eGFR e/o TKV. I pazienti con progressione rapida possibile devono essere rivalutati per il trattamento ogni 3–5 anni, o prima se si rendono disponibili dati nuovi e rilevanti del paziente o modelli predittivi migliori.

**Raccomandazione 7:** *Si suggerisce l'impiego di un algoritmo decisionale gerarchico per valutare se i pazienti con ADPKD siano in rapida progressione o abbiano probabilità di rapida progressione, e possano, di conseguenza, qualificarsi per il trattamento.*

### **CONTROINDICAZIONI, AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI**

Oltre a un'attenta valutazione di quali pazienti possano beneficiare maggiormente di tolvaptan, quando si considera la prescrizione di questo farmaco si deve tenere conto anche di altri aspetti, comprese le controindicazioni al suo uso nell'ADPKD. Queste sono riassunte nella Tabella 2 [45].

Un'avvertenza speciale riguarda la potenziale tossicità epatica. Durante l'impiego di tolvaptan è stato osservato un aumento dell'incidenza di anomalie nei test di funzionalità epatica. Un livello di alanina transaminasi (ALT) e aspartato transaminasi (AST) di almeno tre volte il limite superiore del normale (ULN) è

stato osservato, rispettivamente, nel 4,4 e 3,1% dei pazienti trattati con tolvaptan in confronto all'1,0 e 0,8% dei pazienti trattati con placebo [10]. Inoltre, tre pazienti con ADPKD hanno mostrato un incremento di 2 volte della bilirubina insieme a un incremento di 3 volte delle transaminasi (i casi cosiddetti della Legge di Hy) [45, 46]. L'aumento simultaneo di transaminasi e bilirubina è considerato un segnale di alto rischio, poiché la capacità del fegato di escrezione della bilirubina è elevata e qualsiasi compromissione di questa capacità in concomitanza a un aumento delle transaminasi è considerato associato al rischio di gravi effetti collaterali epatici [47]. Quasi tutti i casi di anomalie dei test di funzionalità epatica sono avvenuti durante i primi 18 mesi di trattamento [46]. Sulla base dell'incidenza dei casi di Legge di Hy, è stato stimato che per 10.000 pazienti trattati possono potenzialmente verificarsi tre casi di tossicità epatica fatale [48]. L'EMA pertanto ha consigliato il monitoraggio della funzionalità epatica con test a cadenza mensile durante i primi 18 mesi di trattamento e ogni 3 mesi successivamente [18]. La scheda tecnica di tolvaptan fornisce regole riguardo a quando interrompere il trattamento con tolvaptan in caso di anomalie *de novo* dei test di funzionalità epatica, che sono riassunte nella Tabella 2 [45]. In tutti i pazienti con ADPKD, le anomalie dei test di funzionalità epatica sono state reversibili dopo la cessazione del farmaco e finora non si sono verificati casi di tossicità epatica fatale [46].

Ci sono speciali precauzioni per l'uso di tolvaptan in pazienti affetti da gotta, pazienti che usano diuretici, pazienti con diabete mellito e pazienti con possibili disfunzione della vescica/problemi di minzione. Nello studio TEMPO 3:4, è stata osservata una maggiore incidenza di gotta nei pazienti trattati con tolvaptan rispetto a placebo [10]. In questo studio, ai medici è stato consigliato di non prescrivere diuretici, per timore che potessero verificarsi disturbi elettrolitici. Se questo sia o no un problema reale è difficile da valutare al momento perché a causa di questo avviso l'uso concomitante di tolvaptan e diuretici è stato molto basso. Fino a quando saranno disponibili più dati sembra prudente limitare l'uso concomitante di diuretici. È stato suggerito che tolvaptan possa causare iperglicemia. Il blocco del recettore V2 porta a un leggero aumento compensatorio di arginina-vasopressina circolante [49], che in teoria può stimolare la produzione epatica di glucosio tramite un aumento dell'attivazione dei recettori V1a [50]. In linea con questa ipotesi, studi precedenti controllati verso placebo nell'iponatremia hanno suggerito una maggiore incidenza di iperglicemia nei soggetti trattati con tolvaptan rispetto a placebo. Nello studio TEMPO 3:4 il diabete mellito scarsamente controllato (cioè glicemia a digiuno >126 mg/dL o glicosuria su *dipstick*) era un criterio di esclusione, ma in questo studio l'incidenza di iperglicemia come evento avverso correlato al trattamento in realtà era inferiore con tolvaptan rispetto a placebo (0,6 *versus* 2,1%) [10]. Fino a quando saranno disponibili più dati, i pazienti diabetici trattati con tolvaptan devono essere gestiti con prudenza. A causa della elevata emissione di urine delle 24-h risultante dall'uso di tolvaptan, bisogna avere cura di non prescrivere questo farmaco a pazienti con possibili disfunzioni della vescica o problemi di minzione in modo da prevenire un'ostruzione post-renale e un conseguente danno renale. Un'attenta anamnesi urologica deve essere pertanto condotta nei pazienti che sono considerati per il trattamento.

Gli argomenti da discutere con i pazienti quando si considera la prescrizione di tolvaptan comprendono il meccanismo d'azione del farmaco, gli eventi avversi attesi e la necessità di modificare gli stili di vita. Il blocco del recettore V2 della vasopressina da parte di tolvaptan induce una forte risposta acquaretica dose-dipendente, che porta a un volume urinario medio nelle 24 ore di 5–6 L con la dose 90/30 mg [49]. Di conseguenza, i pazienti possono manifestare sete, xerostomia, poliuria e nicturia con riposo notturno disturbato. In generale, i pazienti con ADPKD sono molto motivati a iniziare un trattamento modificante la

malattia, a causa dell'esperienza personale con familiari andati incontro a complicazioni associate alla RRT. In linea con questo dato, solo il 7,4% dei pazienti trattati con tolvaptan ha interrotto il trattamento nello studio TEMPO 3:4 a causa di un evento avverso acquaresi-correlato. La maggior parte delle interruzioni per acquaresi sono avvenute nei primi 3 mesi di trattamento [10]. I pazienti devono essere avvisati di interrompere tolvaptan immediatamente in caso di pericolo di disidratazione, per esempio in caso di vomito, diarrea o eccessiva sudorazione. Ai pazienti deve essere raccomandata un'adeguata assunzione di liquidi per mantenere l'omeostasi idrica ed evitare l'aumento di vasopressina riflessa. Si deve consigliare di bere acqua in quantità sufficiente da prevenire la sete per tutta la giornata e di bere altre 1–2 tazze di acqua prima di coricarsi. I pazienti possono richiedere una considerevole assistenza per poter gestire gli effetti collaterali acquaretici di tolvaptan. Sono di importanza cruciale lo screening dei pazienti per la probabilità di una buona aderenza al trattamento, l'informazione sugli effetti collaterali acquaretici prima di iniziare tolvaptan e la consegna di una guida sugli aggiustamenti dello stile di vita necessari.

Date queste considerazioni, il trattamento con tolvaptan deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di medici con esperienza nella gestione dell'ADPKD e con una conoscenza completa dei rischi della terapia, inclusa la tossicità epatica, e dei requisiti di monitoraggio. Deve anche essere sottolineato che il trattamento con tolvaptan non sostituisce o compensa la gestione medica corrente dell'ADPKD.

**Raccomandazione 8.1:** *Si raccomanda di discutere con i pazienti gli effetti avversi e l'impatto sullo stile di vita quando si considera di iniziare tolvaptan.*

**Raccomandazione 8.2:** *Si raccomanda di tenere conto di controindicazioni ed effetti avversi come la tossicità epatica e le altre precauzioni elencate nella Tabella 2 quando si considera di iniziare tolvaptan.*

**Raccomandazione 8.3:** *Si raccomanda che la prescrizione e la documentazione del monitoraggio della sicurezza di tolvaptan siano eseguite sotto supervisione di medici con esperienza nella gestione dell'ADPKD.*

## **INIZIO, TITOLAZIONE E MANTENIMENTO DEL TRATTAMENTO**

È importante sapere che l'inizio del trattamento con tolvaptan è associato con una diminuzione acuta dell'eGFR [49, 51]. Dopo 3 settimane di trattamento con una dose totale giornaliera di 120 mg, è stata notata una caduta del GFR compresa tra  $-0,7$  e  $-7,8$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a seconda del GFR basale [49]. Questa caduta acuta del GFR è stata reversibile dopo la sospensione del trattamento, in modo simile a quanto si osserva con l'uso degli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). I medici devono essere a conoscenza dell'iniziale diminuzione acuta e reversibile del GFR all'inizio del trattamento. Quando i pazienti si avvicinano all'ESRD, tolvaptan deve essere interrotto in modo da consentire il miglioramento del GFR, che può posporre l'inizio della RRT. Nella CKD non-ADPKD, l'efficacia dei trattamenti renoprotettivi spesso può essere valutata nel breve termine studiandone l'effetto su *marker* di efficacia surrogati, come la pressione arteriosa e la proteinuria. Per esempio, in pazienti con nefropatia da IgA, se la proteinuria non viene sufficientemente ridotta da inibitori del RAAS, il trattamento è giudicato subottimale. Questi farmaci vengono quindi aumentati di dose, o ne sono aggiunti degli altri [52]. Sfortunatamente finora non ci sono

marker a breve termine stabiliti per l'efficacia del trattamento di tolvaptan nell'ADPKD. La dose di tolvaptan deve pertanto essere prescritta come nello studio clinico che ha dimostrato l'efficacia del trattamento, cioè iniziando con 45 mg al mattino e 15 mg alla sera, da aumentare, se tollerati, a 60/30 e 90/30 mg, rispettivamente. Nello studio TEMPO 3:4 il 23% dei pazienti ha sospeso la terapia durante i 3 anni dello studio. I restanti pazienti hanno assunto una dose totale giornaliera di 95 mg di tolvaptan. Dei pazienti che hanno completato lo studio, il 55% ha assunto la dose alta (una dose totale giornaliera di 120 mg), mentre il 21 e 24% hanno assunto, rispettivamente, la dose media (90 mg) e la dose bassa (60 mg) [10].

Nello studio TEMPO 3:4, l'effetto de trattamento con tolvaptan sulla velocità di crescita del TKV durante il primo anno è stato maggiore che durante il secondo e il terzo anno di trattamento [20]. È stato dimostrato che tolvaptan induce un effetto acuto sul TKV che si osserva dopo 1 settimana di trattamento e che è reversibile dopo la cessazione del trattamento [49, 51]. Questo effetto acuto è considerato correlato a un rapido decremento della secrezione di fluidi dalle cisti [51], mentre gli effetti più tardivi sulla velocità di crescita del TKV sembrano essere più prolungati [23]. I risultati dello studio TEMPO 3:4 non indicano una diminuzione dell'efficacia del trattamento rispetto alla velocità di variazione dell'eGFR durante i 3 anni dello studio. In linea con il report di valutazione dell'EMA, i gruppi di lavoro considerano ragionevole continuare il trattamento oltre i 3 anni, a meno che i dati del trattamento a lungo termine nello studio di estensione non controllato in aperto che ha fatto seguito allo studio TEMPO 3:4 suggeriscano altrimenti [21]. Questo studio è in corso.

**Raccomandazione 9.1:** *Si suggerisce di iniziare il trattamento con tolvaptan con una dose di 45 mg al mattino e 15 mg alla sera.*

**Raccomandazione 9.2:** *Si suggerisce di aumentare la dose di tolvaptan a 60/30 e 90/30 mg se tollerata.*

**Raccomandazione 9.3:** *Si suggerisce di interrompere il trattamento con tolvaptan quando i pazienti si avvicinano all'ESRD.*

## CONCLUSIONI

Tolvaptan è il primo farmaco approvato per rallentare la progressione della malattia nell'ADPKD. Dato il profilo di effetti collaterali di questo farmaco, e per ragioni di costo, è necessario identificare i pazienti che hanno maggiore probabilità di beneficiare di questo farmaco. Per ottenere questo, abbiamo proposto un algoritmo decisionale gerarchico per valutare se il trattamento è giustificato, e abbiamo definito delle raccomandazioni per l'impiego in sicurezza di tolvaptan nell'ADPKD.

## RINGRAZIAMENTI

Il presente articolo è stato preparato per conto di ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders (WGIKD) e di European Renal Best Practice (ERBP) dai membri di questi gruppi di lavoro (R.T.G., M.A., W.V.B., A.C., O.D., C.D., K.U.E., F.E., Z.M., A.C.M.O., A.O., F.S., R.T., R.V., A.W. e C.Z.) in cooperazione con alcuni esperti esterni nel campo dell'ADPKD (T.B., H.B., G.B.C., B.K. e Y.L.M.).

## CONFLITTI DI INTERESSE

R.T.G. è consulente di Otsuka, Ipsen e Sanofi-Genzyme (produttori rispettivamente di tolvaptan, lanreotide e Genz-682352, farmaci sviluppati come agenti *disease-modifying* nell' ADPKD) ed è membro, come pure O.D., dello Steering Committee degli studi TEMPO 3:4 e REPRISE. Le unità di W.V.B., H.B., G.C., A.C., K.U.E., R.T.G. e R.V. hanno partecipato allo studio TEMPO 3:4 e/o REPRISE. H.B. è uno sperimentatore del Burden of Illness of Polycystic Kidney Disease in the Nordic countries (sponsorizzato da Otsuka). H.B., O.D., F.S., Y.L.M, A.C.M.O. e R.T. sono consulenti di Otsuka. A.O. ha ricevuto compensi come oratore da Otsuka. F.E. e R.T. erano membri IDMC degli studi PKD-Tolvaptan.

## BIBLIOGRAFIA

Ricevuto per la pubblicazione il 22.12.2015; Accettato in forma revisionata: 22.12.2015

ADPKD  
Predittori di rapida progressione di malattia

Ambientali	Imaging		Clinici	Genetici		Laboratorio
Apporto elevato di caffeina	Volume renale totale alto	Flusso sanguigno renale basso		Mutazioni troncanti di PKD1	Malattia PKD1	Proteinuria conclamata
Apporto elevato di proteine						Microalbuminuria
Apporto basso di acqua		Ipertensione precoce	Macroematuria	Declino precoce del GFR		Copeptina elevata
Fumo						

FIGURA 1 : *Marker* usati per valutare la prognosi nell'ADPKD. I rettangoli con sfondo grigio rappresentano quelli con validazione migliore (adattata da ref. [24])

Class → Classe

Età del paziente (anni)

FIGURA 2: Classificazione Mayo per la previsione della progressione di malattia nell'ADPKD per htTKV ed età. In generale, i pazienti nelle classi 1C, 1D e 1E avranno rapida progressione di malattia e si qualificano per il trattamento (tratta da ref. [27]). I limiti sono definiti sulla base delle stime di velocità di crescita del TKV di 1,5; 3,0; 4,5 e 6,0% per anno. Le curve stimate di perdita di eGFR per sottoclasse (1A–1E) sono, rispettivamente, -0,1; -1,2; -2,5; -3,4 e -4,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per anno senza differenze significative tra uomini e donne. L'incidenza di ESRD a 10 anni è aumentata per sottoclasse crescente (1A–1E), essendo, rispettivamente, 2,4; 11,0; 37,8; 47,1 e 66,9% [30].

**Tabella 1. Punteggio PRO-PKD per valutare la prognosi nell'ADPKD (tratta da ref. [42])**

Sesso maschile: 1 punto

Iperensione prima dei 35 anni di età: 2 punti

Primo evento urologico (ematuria macroscopica, dolore al fianco o infezione cistica) prima dei 35 anni di età:  
2 punti

Mutazione di PKD2: 0 punti

Mutazione non troncante di PKD1: 2 punti

Mutazione troncante di PKD1: 4 punti

Un punteggio  $\leq 3$  esclude la progressione a ESRD prima dell'età di 60 anni con un valore predittivo negativo dell'81,4%.

Un punteggio  $> 6$  è predittivo di rapida progressione di malattia con comparsa di ESRD prima dell'età di 60 anni con un valore predittivo positivo del 90,9%.

Per i pazienti con un punteggio intermedio (4–6 punti), la prognosi non è chiara.

		<i>Stadio di CKD per età<sup>a</sup></i> età 18-30 anni: CKD 1-3a (eGFR >45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) età 30-40 anni: CKD 2-3a (eGFR 45-90 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) età 40-50 anni: CKD 3a (eGFR 45-60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	
		Sì	No
<i>Declino storico di eGFR<sup>b</sup>, senza altra causa confondente che l'ADPKD<sup>c</sup></i> 1) declino di eGFR confermato $\geq 5$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> in un anno <sup>d</sup> e/o 2) declino di eGFR confermato $\geq 2,5$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> per anno in un periodo di cinque o più anni <sup>e</sup> ?			No
		Dati non disponibili o non attendibili (ad es. in CKD 1) <sup>f</sup>	
<i>Crescita renale storica in ADPKD tipico:</i> Aumento di (ht)TKV superiore a 5% per anno in misurazioni ripetute ( $\geq 3$ ) <sup>g</sup> ? Preferibile con MRI (equazione ellissoide) <sup>h</sup> , con altro metodo affidabile (CT) se MRI non disponibile			No
		Dati non disponibili o non attendibili	
<i>Progressione predetta da htTKV basale indicizzato per età e/o genotipo:</i> 1) htTKV compatibile con classe Mayo 1C, 1D, 1E <sup>i</sup> o lunghezza >16,5 cm (ecografia) e/o 2) mutazione troncante di PKD1 + sintomi precoci (cioè punteggio PRO-PKD >6) <sup>j</sup> ?			No
		Dati non disponibili o non attendibili	
<i>Progressione predetta da storia familiare:</i> Storia familiare con pazienti ADPKD che arrivano a ESRD a età $\leq 58$ anni <sup>k</sup>			
Sì	Sì	Sì	No
Rapida progressione	Probabile rapida progressione	Possibile rapida progressione	Probabile lenta progressione, o eGFR/età fuori indicazione
<i>Indicazione per il trattamento</i>	<i>Indicazione per il trattamento</i>	<i>Ri-valutazione</i>	<i>Nessun trattamento</i>

### FIGURA 3 : Algoritmo per valutare l'indicazione per l'inizio del trattamento nell'ADPKD.

L'autorizzazione dell'EMA stabilisce che tolvaptan è indicato per 'pazienti con ADPKD con CKD in stadio 1–3 ed evidenza di rapida progressione di malattia all'inizio del trattamento'. Non viene fornita una definizione di 'evidenza di rapida progressione di malattia'. Il diagramma ha lo scopo di definire la progressione rapida, e consentire così di identificare i pazienti eleggibili al trattamento. È basato sul presupposto che il GFR-per-età, o le variazioni storiche GFR, forniscano più informazioni sulla progressione della malattia rispetto alle variazioni del TKV o i punteggi di previsione del rischio basati sull'analisi di (ht)TKV o delle mutazioni del gene *PKD* in combinazione con i segni clinici.

I pazienti identificati come a 'rapida progressione' o 'probabile rapida progressione' possono essere considerati per il trattamento con tolvaptan. I pazienti con 'possibile rapida progressione' devono essere rivalutati durante le viste di follow-up. Oltre a valutare l'indicazione per il trattamento, devono essere prese in considerazione le controindicazioni le avvertenze speciali per l'uso di tolvaptan nell'ADPKD (vedere Tabella 2).

Note all' algoritmo decisionale. (a) La nostra opinione è che l'indicazione 'CKD in stadio 1–3 all'inizio del trattamento' non è sufficientemente specifica come potrebbe essere l'eGFR indicizzato per età. I pazienti con ADPKD con un eGFR elevato per l'età hanno bassa probabilità di rapida progressione di malattia. Attualmente non si sono evidenze pubblicate per l'effetto di tolvaptan in pazienti al di sotto dell'età di 18 anni o al di sopra di 50 anni. (b) L'eGFR può variare nel tempo nei singoli pazienti, specialmente quando ha un valore vicino al range normale. Per definire affidabilmente la 'rapida progressione di malattia', la velocità di declino dell'eGFR deve essere supportata da misurazioni multiple che indichino in modo attendibile una velocità di declino dell'eGFR. Per questa ragione, questo criterio deve anche essere definita in modo più rigoroso quando i dati storici sono disponibili solo per un breve periodo invece per per uno lungo. (c) Quando l' "evidenza di rapida progressione di malattia" è basata su dati storici di eGFR il declino della funzione renale deve essere imputabile all'ADPKD e non correlato ad altre malattie, farmaci o fattori che possono contribuire (reversibilmente o non) a un declino della funzione renale (ad es. diabete mellito, FANS, inibitori della calcineurina, disidratazione o mezzi di contrasto). (d) Il criterio declino di eGFR  $\geq 5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in 1 anno è mutuato dalla linea guida KDIGO CKD [35]. (e) Il criterio declino di eGFR  $\geq 2,5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per anno in un periodo di 5 anni è comparabile ai pazienti in classe 1C della classificazione Mayo dell'ADPKD [30]. (f) In pazienti giovani con ADPKD e CKD in stadio 1, l'osservazione di 'nessuna variazione dell'eGFR' in generale non è considerata un marcatore sensibile di lenta progressione della malattia, poiché l'eGFR rimane spesso piuttosto stabile durante un periodo di tempo prolungato, mentre il TKV aumenta in modo regolare, suggerendo progressione della malattia. In questi pazienti per valutare una progressione della malattia storica o predetta devono essere applicate le variazioni del TKV e/o modelli predittivi. (g) Il criterio di aumento del TKV  $\geq 5\%$  per anno è probabilmente conservativo; si basa sulla soglia che definisce i pazienti in classe Mayo 1C [30]. Questo criterio è stato adottato anche dalle autorità regolatorie giapponesi [39]. La velocità media di crescita del TKV nei pazienti trattati con placebo nello studio TEMPO 3:4 è stata del 5,5% per anno [10]. (h) L'equazione ellissoide stima il TKV in modo affidabile in confronto alla classica volumetria [30, 34]. (i) La classificazione Mayo dell'ADPKD è basata sul TKV aggiustato per l'altezza e indicizzato per età, e prevede che i pazienti in classe 1C, 1D e 1E abbiano più rapida progressione di malattia [30]. Una lunghezza del rene  $\geq 16,5$  cm, valutata mediante ultrasuoni (o MRI), può essere usata in pazienti di età inferiore a 45 anni per indicare un'alta probabilità di rapida progressione di malattia [41]. (j) Il punteggio PRO-PKD suggerisce che i pazienti con una mutazione troncante di PKD1 e comparsa precoce di segni clinici (cioè ipertensione, ematuria macroscopica, infezione cistica o dolore al fianco prima dell'età di 35 anni) hanno rapida progressione di malattia con inizio di RRT in età relativamente giovane [42]. (k) Anche se esiste variabilità significativa nell'età alla ESRD nelle famiglie che condividono la stessa mutazione, l'esperienza clinica e gli studi osservazionali hanno dimostrato che una storia familiare dettagliata può fornire informazioni importanti per la previsione del rischio [44].

**Tabella 2. Controindicazioni, avvertenze speciali e precauzioni per l'uso di tolvaptan nell'ADPKD tratte dagli stampati approvati dall'EMA [45]**

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti
- Enzimi epatici elevati e/o segni o sintomi di danno epatico precedenti l'inizio del trattamento che soddisfino i requisiti per l'interruzione permanente di tolvaptan
- Deplezione volemica
- Ipernatremia
- Pazienti non in grado di percepire o non rispondere alla sete
- Gravidanza
- Allattamento al seno

Speciali avvertenze e precauzioni

*Tossicità epatica da idiosincrasia*

Tolvaptan è stato associato a caratteristici aumenti sierici di alanina e aspartato aminotransferasi (ALT e AST) con casi infrequenti di concomitanti aumenti di bilirubina totale (BT). Anche se questi aumenti concomitanti sono stati reversibile con la tempestiva interruzione di tolvaptan, rappresentano un potenziale per lesioni epatiche significative.

Le linee guida per l'interruzione di tolvaptan includono:

ALT o AST >8 volte ULN

ALT o AST >5 volte ULN per >2 settimane

ALT o AST >3 volte ULN e BT >2 volte ULN

ALT o AST >3 volte ULN con persistenti sintomi di danno epatico

*Accesso all'acqua*

Tolvaptan induce acquaresi e può causare reazioni avverse correlate a perdita idrica, come sete, poliuria, nicturia e pollachiuria. Pertanto i pazienti devono avere accesso all'acqua (o altri liquidi) ed essere in grado di bere quantità sufficienti di questi liquidi per evitare la disidratazione.

*Disidratazione*

Misure speciali devono essere prese per i pazienti affetti da malattie che compromettono una appropriata assunzione di liquidi o che hanno un rischio aumentato di perdita idrica, ad es. in caso di vomito o diarrea. Questi pazienti devono interrompere o ridurre la dose di tolvaptan e aumentare l'assunzione di liquidi.

### *Ostruzione dell'efflusso urinario*

Si deve assicurare l'efflusso urinario. I pazienti con parziale ostruzione dell'efflusso urinario, ad esempio pazienti con ipertrofia prostatica o compromissione della minzione, sono a maggior rischio di sviluppo di ritenzione acuta.

### *Disturbi della volemia e degli elettroliti*

L'effetto acquaretico di tolvaptan può causare disidratazione e aumento di sodio plasmatico.

Pertanto, creatinina e elettroliti plasmatici devono essere valutati prima e dopo l'inizio del trattamento con tolvaptan per monitorare il rischio di disidratazione.

### *Anafilassi*

Anafilassi è stata segnalata molto raramente dopo somministrazione di tolvaptan. In caso di anafilassi, la somministrazione di tolvaptan deve essere immediatamente sospesa e deve essere istituita un'opportuna terapia.

### *Diabete mellito*

È stato suggerito che tolvaptan può causare iperglicemia. Pertanto, i pazienti diabetici trattati con tolvaptan devono essere gestiti con cautela.

### *Aumenti di acido urico*

La diminuzione della *clearance* renale di acido urico è un effetto noto di tolvaptan. Reazioni avverse di gotta sono state riportate più frequentemente in pazienti trattati con tolvaptan (2,9%) che con placebo (1,4%).

### *Effetto sul GFR*

Una riduzione reversibile del GFR è stata osservata all'inizio del trattamento con tolvaptan.