

La ricerca oggi

Riccardo Magistroni

U.O.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Modena

RESEARCH TODAY

Abstract. Basic research has identified the 2 major defects linked to polycystic disease: (i) the cystic cells proliferate excessively; (ii) these cells secrete fluid that enlarges the cysts. The main therapeutic strategies in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) are the use of drugs capable of interfering with the mechanisms causing these defects. One of the strategies explored was the inhibition of the mTOR system. Unfortunately, 2 clinical trials have failed to show a protective effect of this class of drugs. Somatostatin is another molecule under intense clinical validation. At the moment, the collected data suggest a possible activity against ADPKD, but the results are still too preliminary to attain clinically meaningful conclusions. Tolvaptan is a vasopressin receptor antagonist that has been extensively studied: a clinical trial recruiting an adequate population suggested a possible positive effect of this molecule in the reduction of renal volume growth and the achievement of significant clinical targets. The near future promises new exploratory clinical trials of molecules that have already been assessed in the recent past or of completely new therapeutic strategies. For the high number of enrolled patients, the HALT study attracts the attention of the scientific community. This trial will explore the role of antagonists of the renin-angiotensin system in slowing the progression of ADPKD. Finally, a category of drugs previously unexplored is that of the inhibitors of the epidermal growth factor receptor. Clinical research in ADPKD is extraordinarily active in this period and this consideration allows a cautious optimism about the prospective therapies for this disease that for long remained orphan. A shadow on the prospect of future results in clinical research in this field comes from the observation that a considerable number of trials show a methodologically inadequate design.

Key words: ADPKD, Cysts, mTOR, Tolvaptan, Therapy

Conflict of interest: Dr Riccardo Magistroni is a scientific collaborator of Otsuka Pharmaceutical Europe and has received funding for collaborative projects.

Ricevuto: 27 Agosto, 2013; Accettato: 27 Settembre 2013



Riccardo Magistroni

La ricerca di base si è concentrata, negli ultimi anni, sulla comprensione della funzione normale dei geni PKD1 e PKD2 e sulla comprensione di quali siano le alterazioni che si osservano nei pazienti, in mancanza della loro normale funzione. Da questi studi, sono emerse due alterazioni fondamentali che si hanno nei reni policistici:

- a) le cellule che formano le cisti crescono più dei reni normali;
- b) queste cellule secernono del fluido, contribuendo, così, all'espansione delle cisti.

Grazie a questi studi fondamentali, è iniziata, negli ultimi anni, una serie di *test* clinici su un ristretto numero di pazienti, utilizzando farmaci già in uso per altre patologie, volti a correggere questi due difetti. Al tempo stesso, la ricerca di base continua a procedere con gli studi sulla comprensione dei meccanismi di patogenesi per questa malattia, allo scopo di identificare una cura specifica per il rene policistico.

Le strategie che possono essere utilizzate per cercare di rallentare la progressione della malattia policistica possono essere riassunte in tre gruppi (Tab. I).

Il difetto iniziale che determina la patologia è un'alterazione nel corredo genetico (mutazione genetica). Si può, quindi, ipotizzare di normalizzare la condizione clinica dei soggetti ripristinando il corretto corredo genetico nelle cellule colpite da mutazione. Alternativamente, si può ipotizzare di trasferire nel rene del paziente nuove cellule staminali con un corredo genetico corretto, in grado di riparare i danni renali. Queste strategie, per quanto suggestive e pertinenti sotto il profilo scientifico, sono ancora immature dal punto di vista tecnologico. Per il momento, riguardano il campo della sperimentazione di base e, dal momento che non prevedono nel breve periodo di tempo un'applicazione clinica, non verranno trattate nei prossimi paragrafi.

Un'altra strategia riguarda l'utilizzo di farmaci in grado di interferire con gli errori nei meccanismi cellulari che hanno origine a valle del difetto genetico. Diversi meccanismi cellulari alterati nell'ADPKD sono stati individuati negli ultimi due decenni di ricerca di base e alcune molecole farmaceutiche

TABELLA I

Alterazione Genetica
<ul style="list-style-type: none"> •Terapia genica •Cellule Staminali
Crescita Cisti
<ul style="list-style-type: none"> •Inibitori di mTOR •Somatostatina •Antagonisti recettoriali dell'ADH •Triptolide •metformina •.....
Progressione Del Danno
<ul style="list-style-type: none"> •Calcimimetico R-568 •ACE-I

tiche hanno potenzialmente la capacità di correggere questa condizione. Una breve revisione dei *trial* clinici che hanno analizzato l'efficacia clinica di queste molecole sarà il nucleo centrale della trattazione di questo capitolo.

Infine, una terza strategia di rallentamento della patologia policistica consiste nell'utilizzo di farmaci che agiscono sulla parte finale della malattia renale. Infatti, indipendentemente dalla malattia specifica che ha inizialmente danneggiato il rene (diabete, ipertensione, glomerulonefriti, infezioni, ecc.), l'evoluzione finale di tutte queste patologie è relativamente simile: fenomeni di fibrosi e involuzione delle strutture nefroniche. Per questo motivo, le strategie protettive valide nella fase di progressione del danno sono applicabili anche all'ADPKD. Anche quest'ultimo argomento, non essendo di specifico interesse per la patologia in esame, non verrà trattato diffusamente se non per piccoli accenni.

Sono relativamente numerosi i *trial* clinici appena conclusi o in corso che valutano l'efficacia dei farmaci nell'ADPKD. Facendo riferimento alla fonte dati *CLINICAL TRIAL* (<http://ClinicalTrials.gov>), è possibile conoscere il numero e alcuni dati fondamentali di tutti i *trial* attivi o conclusi. È, quindi, possibile interrogare questo *database* anche a proposito dei *trial* sull'ADPKD. Sono archiviati alla data attuale (Aprile 2013) 47 *trial* clinici per ADPKD. Come mostrato dalla Figura 1, i *trial* di fase III corrispondono a circa un quarto degli studi totali.

Di questi 47 studi, 26 sono studi di fase II o III. Di questi 26 studi, 11 appaiono completati al momento attuale, mentre 15 sono in fase di completamento o in fase di partenza.

Dal punto di vista temporale, la Figura 2 mostra lo svolgimento nel tempo dei *trial* clinici di fase II e III nell'ADPKD; gli studi indicati con una linea continua sono già conclusi, mentre quelli con la linea tratteggiata corrispondono a studi in corso o in partenza.

Informazioni cliniche ottenute dai *trial* già conclusi

I *trial* conclusi hanno valutato alcune ipotesi terapeutiche con *target* specifici all'interno della cellula tubulare renale alterata nell'ADPKD (Tab. II).

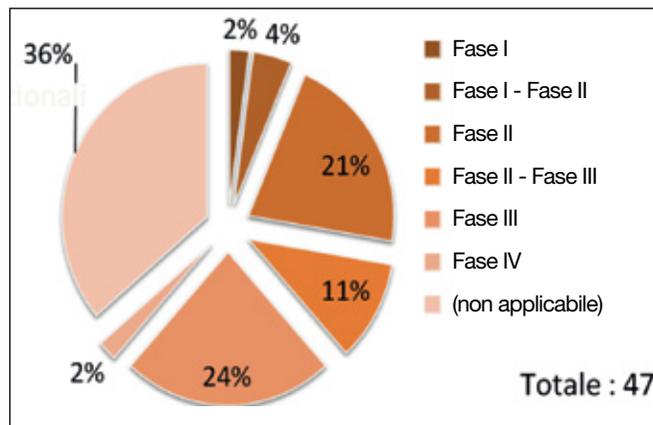


Fig. 1 - La figura rappresenta la distribuzione percentuale dei trial sulla base della tipologia di fase sperimentale.

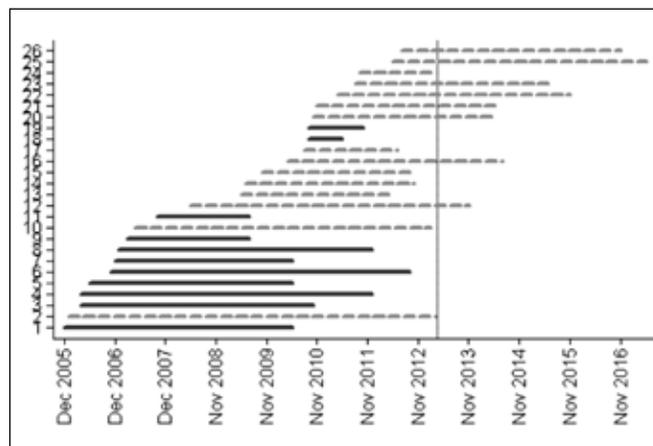


Fig. 2 - La figura mostra la distribuzione temporale dei trial di fase II e III. Gli studi indicati con una linea continua sono già conclusi, mentre quelli con la linea tratteggiata corrispondono a studi in corso o in partenza. La linea orizzontale rappresenta la data del censimento (Aprile 2013).

Inibitori di mTOR

Uno dei *target* più promettenti nell'ADPKD era l'inibizione del sistema mTOR. Infatti, le alterazioni genetiche nell'ADPKD determinano un'attivazione del sistema cellulare di mTOR che, a sua volta, stimola la proliferazione cellulare. Diversi modelli cellulari *in vitro* e modelli animali avevano confermato la potenzialità terapeutica degli inibitori di mTOR nell'ADPKD (1-3). Dopo un primo *trial* di fase II incoraggiante (4), i successivi 2 *trial* di fase III pubblicati nel 2010 hanno purtroppo dato esiti negativi (5, 6). Lo studio a numerosità più elevata (433 pazienti) (5) aveva di fatto dimostrato che l'utilizzo del farmaco riduceva la crescita dei reni nei pazienti. Lo studio non era stato, però, in grado di evidenziare una protezione della funzione renale da parte del farmaco, anzi, al contrario, i dati suggerivano che i pazienti in trattamento avevano avuto una maggiore perdita funzionale, per quanto

lieve, rispetto ai pazienti sottoposti al trattamento *placebo*. Di fatto, l'utilizzo di questa classe farmacologica nell'ADPKD sembra, al momento, non perseguibile fino all'eventuale disponibilità di nuovi dati clinici.

Somatostatina

Un altro *target* cellulare di grande interesse nella ricerca clinica degli ultimi anni è stato il recettore della somatostatina. Almeno due *trial* sono registrati come conclusi nei riguardi di questa strategia terapeutica. I dati sono incoraggianti ma, in considerazione del numero dei pazienti reclutati in questi *trial*, che devono essere complessivamente considerati di fase II, non è possibile fornire un giudizio conclusivo di efficacia clinica (7-9). Al momento, i dati suggeriscono una certa efficacia nel ridurre l'incremento volumetrico delle cisti renali. Anche la crescita delle cisti epatiche sembra particolarmente inibita da questi farmaci (8, 10); tuttavia non esistono dati conclusivi sulla reale capacità di questi farmaci di preservare la funzione renale.

Tolvaptan

Sono almeno 5, invece, i *trial* clinici registrati che hanno indagato sulla strategia terapeutica basata sull'antagonismo recettoriale della vasopressina. Di questi *trial*, il più significativo è lo studio di fase III che ha reclutato oltre 1400 soggetti in tutto il mondo e noto al pubblico come studio TEMPO $\frac{3}{4}$ (11). Nel corso del Congresso Annuale della Società Americana di Nefrologia che si è tenuto a San Diego (California) dal 3 al 5 Novembre del 2012, il Dr. Torres della *Mayo Clinic* ha presentato i risultati di questo studio (il titolo per intero dello studio è: *Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Outcomes*). I risultati, pubblicati contemporaneamente sul *New England Journal of Medicine*, suggeriscono che il Tolvaptan, antagonista orale del recettore V2 della vasopressina, possa essere efficace nel rallentare l'aumento del volume dei reni e il peggioramento della funzione renale nei pazienti affetti da rene policistico (ADPKD).

Il blocco del legame vasopressina-recettore determinato da questo farmaco determina un'importante azione acquaretica, con la produzione di elevate quantità di urina e un significativo aumento dello stimolo della sete. Per questa sua azione, il Tolvaptan è già in commercio con l'indicazione al trattamento dell'iposodiemia severa (in corso di scompenso cardiaco e nella sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico), condizione nella quale è indicato indurre un aumento dell'eliminazione renale di acqua libera.

A livello cellulare renale, il Tolvaptan provoca la riduzione di una molecola, l'AMP ciclico (AMPC), metabolita cellulare che stimola la proliferazione delle cellule epiteliali delle cisti e la secrezione di fluidi nelle cisti (due fenomeni che causano l'aumento di dimensione delle cisti renali), accelerando la progressione dell'ADPKD (12-14).

Sulla base di questi meccanismi, era stato, pertanto, ipotizzato che il Tolvaptan, diminuendo la produzione renale di AMPC, potesse rallentare la progressione dell'ADPKD.

Lo studio ha arruolato 1445 pazienti con ADPKD provenienti da 129 Centri di Nefrologia sparsi in tutto il mondo; l'età media era di 39 anni, il volume renale era aumentato (750 mL o più) e la funzione renale era relativamente preservata (*clearance* creatinina stimata pari a 60 cc/min o più). I pazienti sono stati randomizzati con il rapporto di 2:1 a Tolvaptan (961 pazienti) al più alto dosaggio tollerato (due dosi giornaliere, partendo da 45/15 mg, aumentando a 60/30 mg e, poi, arrivando a 90/30 mg) o a *placebo* (484 pazienti).

Il risultato clinico primario che si è voluto valutare è stato la variazione percentuale annua del volume totale renale nell'arco di 3 anni (una misura della crescita delle cisti renali) nei pazienti trattati con Tolvaptan e in quelli trattati con *placebo*. Il risultato clinico secondario che questo studio ha potuto prendere in esame è una combinazione di eventi caratterizzanti la progressione clinica dell'ADPKD, tra i quali il peggioramento della funzione renale, la comparsa di un dolore renale richiedente un trattamento farmacologico o invasivo e il peggioramento dell'ipertensione e della proteinuria. Un ulteriore risultato clinico secondario indagato è stato la velocità di peggioramento della funzione renale.

I risultati hanno mostrato che, nel corso dei 3 anni, l'aumento di volume è stato maggiore (quasi doppio) nel gruppo *placebo* (5.51% per anno) rispetto al gruppo in trattamento attivo con Tolvaptan (2.80%). La differenza era statisticamente significativa ($p < 0.001$).

Per quanto riguarda l'*endpoint* secondario composito, il Tolvaptan ha mostrato una riduzione statisticamente significativa ($p = 0.0095$) del rischio di eventi combinati comprendenti peggioramento della funzione renale, dolore renale, ipertensione o proteinuria. Questo risultato era dovuto per il 61% alla riduzione del rischio di peggioramento della funzione renale e per il 36% alla riduzione del rischio di peggioramento del dolore renale. Dal punto di vista numerico, ci sono stati meno eventi avversi correlati alla malattia per 100 anni-persona di *follow-up* con Tolvaptan che non con il *placebo* (44 eventi contro 50 per 100 anni-persona), risultato dovuto soprattutto all'effetto sul declino della funzione renale (due eventi contro cinque per 100 anni-persona; $p < 0.001$) e sul dolore ai reni (cinque eventi contro sette; $p = 0.007$). Inoltre, il trattamento con il Tolvaptan era associato a un più lento declino della funzione renale (reciproco del livello sierico di creatinina -2.61 (mg/mL)⁻¹ all'anno contro -3.81 ; $p < 0.001$).

I pazienti trattati con Tolvaptan sospendevano il trattamento per effetti collaterali in numero maggiore rispetto a quelli trattati con *placebo* (il 15% contro il 5%). I pazienti trattati con Tolvaptan mostravano una maggiore frequenza di eventi avversi riconducibili all'aumento dell'acquaresi (perdita di acqua con le urine), come sete (55% con Tolvaptan vs 20% con *placebo*), poliuria (38% con Tolvaptan vs 17.2% con *placebo*), nicturia (29.1% con Tolvaptan vs 13.0% con *placebo*) e polidipsia (10.4% con Tolvaptan vs 3.5% con *placebo*). I pazienti che ricevevano il *placebo* mostravano una maggiore frequenza di eventi avversi riconducibili alle cisti (dolore renale, ematuria, infezione urinaria, dolore lombare). Dei 961 pazienti trattati con Tolvaptan, l'8.3% ha sospeso il farmaco per sintomi legati all'acquaresi e l'1.2% per anomalie della funzione epatica.

I risultati dello studio TEMPO $\frac{3}{4}$ suggeriscono un potenziale trattamento dell'ADPKD in grado di contenere la crescita di volume del rene, di diminuire i sintomi associati alla malattia (dolore, ematuria, infezioni urinarie) e di rallentare il declino della funzione renale. Non si tratta di una cura radicale della malattia, ma di un trattamento che promette di rallentare la progressione della malattia, riducendo la frequenza delle complicanze correlate con l'ADPKD. Pertanto i risultati dello studio devono essere considerati un significativo passo avanti, trattandosi della prima terapia mirata dimostrata efficace nel ridurre la crescita renale e il peggioramento della funzione renale nei pazienti con ADPKD.

L'utilità di un trattamento a lungo termine con Tolvaptan nei pazienti con ADPKD dovrà dipendere da un rigoroso bilancio tra benefici e rischi; medici e pazienti dovranno soppesare il ruolo di un farmaco che ha un importante effetto acquaretico, ma che, d'altro canto, sembra alleviare il dolore e che potrebbe ritardare il ricorso alla dialisi e al trapianto.

In attesa di una richiesta di autorizzazione alle Agenzie Regolatorie del Farmaco (FDA, EMA) da parte della casa farmaceutica produttrice (*Otsuka Pharmaceutical LTD*) sul possibile impiego del farmaco nei pazienti con ADPKD (oggi non si può usare per questa specifica indicazione), che fornirà ulteriori elementi di conoscenza, la comunità nefrologica dovrebbe discutere su possibili criteri che guidino un'appropriata selezione dei pazienti con ADPKD da avviare al trattamento e sulle modalità ottimali di impiego del trattamento acquaretico.

TABELLA II - MOLECOLE COINVOLTE IN TRIAL CLINICI GIÀ CONCLUSI

Meccanismo <i>target</i> registrati	Classe di molecole	Numero di <i>trial</i>
mTOR	Inibitori di mTOR	3
Recettore della somatostatina	Analoghi della somatostatina	2
Recettore della vasopressina	Antagonisti del recettore della vasopressina	5
Progressione del danno renale	Inibitori del sistema renina-angiotensina; statine	1

TABELLA III - MOLECOLE COINVOLTE IN TRIAL CLINICI IN FASE DI PARTENZA

Meccanismo <i>target</i>	Classe di molecole	Numero di <i>trial</i>
mTOR	Inibitori di mTOR	4
Recettore della somatostatina	Analoghi della somatostatina	3
Recettore della vasopressina	Antagonisti del recettore della vasopressina	4
Progressione del danno renale	Inibitori del sistema renina-angiotensina	2
Recettore dell' <i>Epidermal Growth Factor</i>	Inibitori della tirosin chinasi dell'EGFR	1

I *trial* in via di conclusione e in partenza

Relativamente a quanto ci aspetta nel prossimo futuro, l'archivio *ClinicalTrials* segnala la presenza di 15 studi di fase II o III in corso o in partenza. La gran parte di questi *trial* utilizza farmaci attivi su meccanismi cellulari noti e già oggetto di studio da parte di precedenti *trial* Tabella II. Sono, infatti, presenti studi relativi al sistema mTOR, al recettore della somatostatina e al recettore della vasopressina e che valutano possibili interventi su noti fattori di progressione del danno come la strategia di inibizione del sistema renina-angiotensina.

Tra questi studi, per la numerosità del campione e, quindi, per la possibilità di fornire informazioni fruibili abbastanza direttamente nella pratica clinica, deve essere messo in evidenza lo studio *HALT* (15). Questo è un grande *trial* che recluterà quasi 1000 pazienti e si propone di rispondere a due domande cliniche: quale sia il miglior *target* pressorio (110/75 mmHg rispetto a 130/80 mmHg) e se l'utilizzo combinato delle due classi di farmaci ACE-inibitori e inibitori del recettore dell'angiotensina II sia migliore rispetto all'uso del solo ACE-inibitore. Questo studio è iniziato diversi anni fa e dovrebbe concludersi in tempi relativamente brevi.

Nella Tabella III è possibile, inoltre, verificare che l'oggetto di uno dei prossimi *trial* è la valutazione di una nuova strategia terapeutica non ancora testata precedentemente. Questa via metabolica è quella riguardante il recettore dell'*Epidermal Growth Factor*. Infatti, è noto che le cisti renali presentano questo particolare recettore e che vengono stimulate nella loro proliferazione proprio dalla molecola EGF. Questa strategia si propone, quindi, di inibire questa stimolazione alla crescita attraverso uno specifico farmaco. La molecola è denominata BOSUTINIB ed è stata già sperimentata in altre patologie come leucemia, tumori della mammella e altre neoplasie maligne.

Lo studio che valuterà la sua efficacia nell'ADPKD è uno studio randomizzato che recluterà 172 pazienti. I pazienti saranno randomizzati alla somministrazione del farmaco a 200 mg al giorno e a 400 mg al giorno oppure alla somministrazione del *placebo*. Lo studio, che non ha una numerosità estremamente elevata, valuterà come risultati clinici primari l'aumento del volume renale e i parametri di sicurezza della somministrazione.

In conclusione, la ricerca clinica in questi anni è stata molto attiva nell'ambito della malattia policistica. A fronte di numerose ipotesi terapeutiche promettenti negli studi preclinici su modelli cellulari o animali, solo poche hanno retto alla definitiva prova clinica. Al momento, l'unica promettente evidenza sull'efficacia clinica è relativa all'uso del Tolvaptan. Una cocente delusione ha riguardato la mancanza di efficacia clinica delle strategie basate sull'inibizione del sistema mTOR.

Una considerazione finale deve essere fatta sulla qualità degli studi clinici analizzati. La bontà metodologica di uno studio clinico è una valutazione che dovrebbe prendere in considerazione molti fattori la cui trattazione non è pertinente in questa sede. Valutando solo alcuni parametri relativi alla potenza statistica, uno studio, per essere significativo, deve arruolare un numero di pazienti suffi-

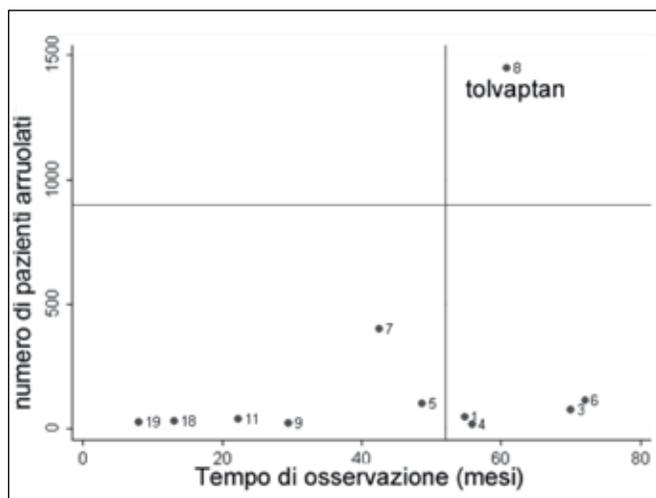


Fig. 3 - Il grafico rappresenta il rapporto tra numerosità di pazienti reclutati e durata della osservazione in trial di fase III. Il numero si riferisce all'identificativo del trial di Figura 2.

ciente e seguirli per un tempo significativo, per cogliere le variazioni cliniche della patologia in oggetto. L'ADPKD è una malattia a progressione lenta e questo implica che gli studi clinici, per essere significativi, devono avere un numero di pazienti elevato e tempi di valutazione clinica abbastanza estesi.

La Figura 3 mostra la relazione tra il numero di pazienti analizzati e la durata di osservazione degli studi stessi. Il diagramma mostra chiaramente come lo studio numero 8 (studio TEMPO $\frac{3}{4}$ (11) di valutazione dell'efficacia della molecola Tolvaptan) si discosti in modo veramente significativo per numerosità del campione rispetto a tutti gli altri trial clinici. È abbastanza suggestivo che questo sia stato l'unico studio in grado di raggiungere un risultato clinicamente rilevante. Questa semplice analisi pone il dubbio che molti degli studi eseguiti sulle potenzialità terapeutiche di altre molecole nell'ADPKD possano avere avuto solo un significato esplorativo e che praticamente nessuno studio, a eccezione di quello condotto sul Tolvaptan, avesse realmente la potenza statistica sufficiente per una dimostrazione di efficacia. Questo discorso credo sia particolarmente importante in considerazione dei risultati apparentemente contraddittori condotti sugli inibitori di mTOR (studi n. 5, 7 e 9 nella Figura 3).

In conclusione, la ricerca clinica nell'ADPKD è decisamente attiva e gli studi clinici condotti e il grande numero di studi clinici che saranno attivi nel futuro prossimo offrono una prospettiva di grande speranza nelle nuove strategie terapeutiche nell'ADPKD. Un'ombra di incertezza deriva, però, dalla qualità della ricerca clinica in cui studi condotti in modo metodologicamente improprio e, in particolare, con bassa potenza statistica rischiano di portare maggiore incertezza nel *corpus* delle conoscenze e di oscurare possibili interventi terapeutici efficaci.

Riassunto

La ricerca di base ha identificato i due principali difetti legati alla patologia policistica: a) le cellule cistiche proliferano eccessivamente e b) queste cellule secernono del fluido che ingrossa le cisti. Le principali strategie in studio nell'ADPKD consistono nell'utilizzo di farmaci in grado di interferire con i meccanismi cellulari legati a questi difetti. Una delle strategie esplorate è stata l'inibizione del sistema mTOR. Purtroppo, due trial clinici hanno fallito nel mostrare un'attività protettiva di questa classe di farmaci. La somatostatina è un'altra molecola sotto intensa validazione clinica. Al momento, i dati suggeriscono una sua possibile azione di contrasto sulla malattia ADPKD, ma i dati sono ancora preliminari per conclusioni clinicamente significative. Il Tolvaptan è un antagonista recettoriale della vasopressina che è stato ampiamente studiato: un trial clinico di numerosità adeguata ha suggerito un possibile effetto positivo di questa molecola nella riduzione della crescita dei volumi renali e nel raggiungimento di target clinici significativi. Il prossimo futuro vede in campo nuovi trial clinici esplorativi di molecole già valutate nel recente passato e di nuove strategie terapeutiche. Per la numerosità dei pazienti arruolati attira l'attenzione della comunità scientifica lo studio HALT, che esplorerà il ruolo dei farmaci antagonisti del sistema renina-angiotensina nel rallentamento della progressione dell'ADPKD. Infine, una categoria di farmaci precedentemente inesplorati riguarda gli inibitori del recettore dell'Epidermal Growth Factor. La ricerca clinica nell'ADPKD è straordinariamente attiva in questo periodo e questa considerazione permette un cauto ottimismo sulle possibili prospettive terapeutiche in questa patologia rimasta a lungo orfana. Qualche ombra sulla prospettiva dei risultati futuri nella ricerca clinica in questo campo proviene dalla constatazione in un numero considerevole di trial di disegni metodologicamente non adeguati.

Parole chiave: ADPKD, Cisti, mTOR, Tolvaptan, Terapia

Dichiarazione di conflitto di interessi: Il dottore Riccardo Magistroni è un collaboratore scientifico di Otsuka Pharmaceutical Europe.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Riccardo Magistroni
Divisione di Nefrologia Dialisi e Trapianto
Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche
Azienda Universitario Ospedaliera Policlinico di Modena
Università di Modena e Reggio Emilia
Via del Pozzo 71
41100 Modena
rmagistroni@unimore.it

Bibliografia

1. Zafar I, Ravichandran K, Belibi FA, Doctor RB, Edelstein CL. Sirolimus attenuates disease progression in an orthologous mouse model of human autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78 (8): 754-61.
2. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (1): 46-51.
3. Zafar I, Belibi FA, He Z, Edelstein CL. Long-term rapamycin therapy in the Han:SPRD rat model of polycystic kidney disease (PKD). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (8): 2349-53.
4. Perico N, Antiga L, Caroli A, et al. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (6): 1031-40.
5. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (9): 830-40.
6. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (9): 820-9.
7. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (6): 1052-61.
8. van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 137 (5): 1661-8.e1-2.
9. Ruggenti P, Remuzzi A, Ondei P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68 (1): 206-16.
10. Caroli A, Antiga L, Cafaro M, et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (5): 783-9.
11. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367 (25): 2407-18.
12. Bennett WM. V2 receptor antagonists in cystic kidney diseases: an exciting step towards a practical treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (4): 838-9.
13. Torres VE. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 2008; 28 (3): 306-17.
14. Torres VE. Role of vasopressin antagonists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (4): 1212-8.
15. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, et al. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (1): 102-9.