

ADPKD: Tolvaptan e nuove direzioni terapeutiche

Vicente E. Torres

Mayo Clinic, Rochester, Minnesota - United States

L'ADPKD è una malattia prevedibile. La crescita dei reni è esponenziale, relativamente costante, specifica per ciascun paziente e differente tra i pazienti.

Le Linee Guida KDIGO raccomandano di utilizzare la **Classificazione per Imaging della Mayo (Mayo Imaging Class, MIC)** per prevedere il futuro declino della funzione renale.

La Classificazione per Imaging della Mayo si applica alle forme tipiche di ADPKD, caratterizzate da coinvolgimento bilaterale e diffuso di entrambi i reni, ma non nei casi atipici con interessamento unilaterale, segmentario, asimmetrico o disomogeneo, né nei casi con atrofia renale.

La Classificazione per Imaging della Mayo utilizza una singola misurazione del volume renale, corretta per altezza ed età, e un valore teorico iniziale di htTKV pari a 150 mL/m, per stimare il tasso di crescita renale e stratificare i pazienti in 5 classi di gravità crescente: dalla classe A, con un tasso di crescita inferiore all'1,5% annuo, alla classe E, con un tasso superiore al 6% annuo. Tali classi consentono di prevedere la velocità di declino della funzione renale.

Gli interventi di gestione di base devono essere ottimizzati in tutti gli individui con ADPKD. Ciò comprende sia l'educazione alla malattia che uno stile di vita sano, nonché il coinvolgimento del paziente nel processo decisionale condiviso, un controllo rigoroso della pressione arteriosa con un target domiciliare $\leq 110/75$ mmHg, se tollerato, per le persone tra i 18 e i 49 anni con CKD di stadio 1 e 2, e un target standardizzato di PAS < 120 mmHg in ambulatorio, se tollerato, per le persone di età ≥ 50 anni, un apporto di sodio ≤ 2 g/die, un'assunzione di acqua $\geq 2-3$ L/die se l'eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² e in assenza di controindicazioni e dieta ed esercizio fisico per mantenere un BMI nella norma.

Gli adulti con ADPKD dovrebbero essere informati sui benefici e rischi del Tolvaptan e considerati per il trattamento se l'eGFR è > 25 mL/min e se vi è una progressione rapida della malattia, indicata dalla Classe Mayo 1C, 1D o 1E oppure da un tasso storico di declino > 3 mL/min/anno. Tale raccomandazione si basa sui risultati di due ampi studi clinici randomizzati: TEMPO 3:4, condotto in pazienti di 18-50 anni con CKD stadi 1-3A, e REPRIS, in pazienti di 18-60 anni con CKD di stadio 3 e 4.

Questi studi hanno dimostrato una riduzione del declino dell'eGFR pari a 1 mL/min/anno nel TEMPO 3:4 e a 1,3 mL/min/anno nel REPRIS. Il TEMPO 3:4 ha inoltre evidenziato

una riduzione del 49% del tasso di crescita renale e una diminuzione degli episodi di dolore renale. L'effetto del Tolvaptan sul declino dell'eGFR è risultato più evidente nei pazienti con CKD di stadio 3A (2,4 mL/min/anno nel REPRIS e 1,7 mL/min/anno nel TEMPO 3). L'estensione in aperto dello studio REPRIS ha mostrato un beneficio anche negli stadi molto avanzati, quando i pazienti inizialmente trattati con placebo sono passati al Tolvaptan. Ciò suggerisce che il trattamento con Tolvaptan può essere proseguito in sicurezza fino all'inizio della terapia sostitutiva renale nei pazienti già in trattamento.

L'efficacia del Tolvaptan richiede un'inibizione sostenuta del recettore V2 della vasopressina, che comporta una somministrazione due volte al giorno a causa della breve emivita plasmatica del farmaco. Le Linee Guida KDIGO raccomandano una titolazione progressiva fino alla dose massima tollerata di 90 mg la mattina e di 30 mg il pomeriggio, schema utilizzato negli studi clinici. Tuttavia, nella pratica clinica possono essere impiegate dosi inferiori per migliorare la tollerabilità e non è stato dimostrato un beneficio nell'aumentare la dose oltre quella necessaria per ottenere un'urina ipotonica con osmolarità < 280 mmol/L nel campione raccolto prima della dose mattutina.

Per migliorare efficacia e tollerabilità, le persone che iniziano il Tolvaptan dovrebbero essere istruite a bere acqua a sufficienza per prevenire la sete, comprendere che la poliuria diventa più tollerabile dopo le prime settimane e che il dosaggio può essere adattato, se necessario, essere consapevoli dell'iniziale aumento della creatinina sierica e dell'acido urico, sapere quando sospendere temporaneamente il farmaco e considerare che una dieta povera di sodio e proteine può ridurre la poliuria.

Un aumento delle transaminasi si verifica in circa il 5% dei soggetti che iniziano il Tolvaptan, generalmente entro i primi 18 mesi, e può essere correlato a un metabolita altamente lipofilo dell'acido ossibutirrico che inibisce le pompe di escrezione degli acidi biliari e la catena respiratoria mitocondriale. Il programma REMS richiede il monitoraggio mensile degli esami di funzionalità epatica durante i primi 18 mesi di trattamento e successivamente ogni tre mesi. Se le transaminasi aumentano fino al doppio dei valori basali, il Tolvaptan deve essere immediatamente sospeso e gli esami epatici devono essere ripetuti entro 48-72 ore. Se, in qualsiasi momento, l'aumento supera di tre volte il limite superiore della norma e non vi sono altre spiegazioni, il trattamento deve essere definitivamente interrotto.

Grazie ai progressi nella comprensione dell'ADPKD, il panorama terapeutico appare promettente. La poliestina 1, proteina codificata dal gene PKD1, è un recettore di adesione accoppiato alla proteina G, che regola la segnalazione delle proteine G e dell'AMP ciclico. La poliestina 2 è una proteina

Keywords: ADPKD, Approcci terapeutici, Mayo Imaging Classification, Tolvaptan

Indirizzo per la corrispondenza:

Vicente E. Torres

email: torres.vicente@mayo.edu



della famiglia dei recettori a potenziale transitorio (TRP), che interagisce con la policistina 1 formando canali eterotetrameric permeabili al calcio. La coda carbossi-terminale della policistina 1 è soggetta a un clivaggio regolato, con formazione di frammenti contenenti siti di localizzazione mitocondriale e nucleare che possono influenzare la funzione di mitocondri e nucleo.

I bersagli terapeutici possono essere stratificati in quattro livelli di efficacia potenzialmente decrescente: difetti genetici o proteici di base, meccanismi patogenetici a monte direttamente correlati alla disfunzione delle policistine, vie di segnalazione e regolazione a valle, complicate da ridondanze, meccanismi di feedback positivi e negativi e azioni controelettriche, e processi fisiopatologici più generali condivisi da molte malattie renali ed extrarenali.

Le terapie che agiscono sui **bersagli di livello 1** sono potenzialmente le più efficaci e comprendono il trasferimento genico, la modulazione dell'espressione genica, l'editing genetico, agenti che agiscono su mRNA o proteine PKD e l'attivazione diretta del canale eterotetrameric delle policistine. La fattibilità di molti di questi approcci è stata dimostrata in modelli animali. Tuttavia, rimangono numerose sfide da superare, tra cui: le grandi dimensioni dei geni PKD, la necessità di regioni regolatorie, la capacità insufficiente dei vettori, la selettività e l'accessibilità limitata dei bersagli, la bassa efficienza nella somministrazione di editor base e prime, la presenza di numerose varianti patogenetiche, effetti off-target, effetti on-target eccessivi e reazioni avverse o tossicità.

Sono stati avviati trial clinici su due terapie di livello 1: un anti-micro-RNA-17 (miR-17) e un correttore della policistina 1. I fattori di trascrizione CREB e MYC, attivati nell'ADPKD, aumentano l'espressione del microRNA miR-17, che sopprime tonicamente la traduzione di Polycistina 1 e Polycistina 2. La somministrazione di oligonucleotidi anti-miR-17 libera la traduzione delle policistine e ha migliorato la PKD nei topi. Un anti-miR-17 ottimizzato (**Farabursen**) ha mostrato risultati promettenti in uno studio clinico di fase Ib e un trial di fase III è previsto a breve. È inoltre iniziato uno studio di fase 2a su **VX-407**, una piccola molecola che corregge il ripiegamento difettoso della policistina 1 in persone con ADPKD portatrici di alcune varianti di PKD1.

I **bersagli terapeutici di livello 2** includono la segnalazione di cAMP e calcio. In questa categoria rientrano il **Tolvaptan** e gli analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione (utilizzati nelle forme gravi di malattia policistica del fegato); altri agenti, come calciomimetici, inibitori dell'adenilato ciclasi, attivatori della fosfodiesterasi, inibitori della PKA e antagonisti del CREB, si sono dimostrati efficaci in modelli animali.

I **farmaci di livello 3**, che mirano a molteplici vie di segnalazione e regolazione a valle, hanno mostrato efficacia in modelli animali. Alcuni sono stati testati in trial clinici, ma

hanno prodotto risultati inconcludenti o negativi, in parte a causa di disegni sperimentali inadeguati, di una limitata potenza statistica, della tossicità dei farmaci o di interruzioni anticipate dovute a decisioni aziendali.

Tra i trial clinici attualmente in corso vi sono studi sulla **Metformina** condotti in Australia e Nuova Zelanda, sugli inibitori SGLT2, sugli agonisti GLP-1 e su interventi dietetici. Gli anticorpi monoclonali contro **PAPP-A**, un enzima che attiva l'IGF1 nell'epitelio cistico, hanno mostrato risultati promettenti nei modelli animali e nuovi trial clinici sponsorizzati da diverse aziende farmaceutiche sono in avvio.

In sintesi, l'educazione delle persone colpite e il processo decisionale condiviso sono essenziali. La gestione di base (pressione arteriosa, dieta e controllo del peso) dovrebbe essere ottimizzata per tutti i pazienti con ADPKD. Il trattamento con **Tolvaptan** dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti giovani (18-55 anni) con forme gravi di ADPKD (MIC 1E, 1D o 1C) ed eGFR > 25 mL/min/1,73 m². Devono essere adottate misure per migliorarne la tollerabilità. Il programma **REMS** è obbligatorio per ridurre il rischio di danno epatico indotto dal farmaco. Il beneficio del Tolvaptan dipende dall'eGFR iniziale e dalla durata prevista del trattamento. La somministrazione di Tolvaptan può essere mantenuta fino agli stadi molto avanzati di CKD.

Il panorama terapeutico dell'ADPKD è promettente e sono in corso trial clinici su nuove terapie che fanno ben sperare.

Disclosures

Conflitto di interessi: L'Autore dichiara di non avere conflitti di interessi.

Finanziamenti: L'Autore dichiara che questo lavoro non ha ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro.

Bibliografia

1. Devuyst O, Ahn C, Barten TRM, et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ADPKD Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *Kidney Int.* 2025;107(2S):S1-S239. [CrossRef PubMed](#)
2. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al; CRISP Investigators. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(1):160-172. [CrossRef PubMed](#)
3. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, et al. A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(10):2458-2470. [CrossRef PubMed](#)
4. Zhou JX, Torres VE. Drug repurposing in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2023;103(5):859-871. [CrossRef PubMed](#)

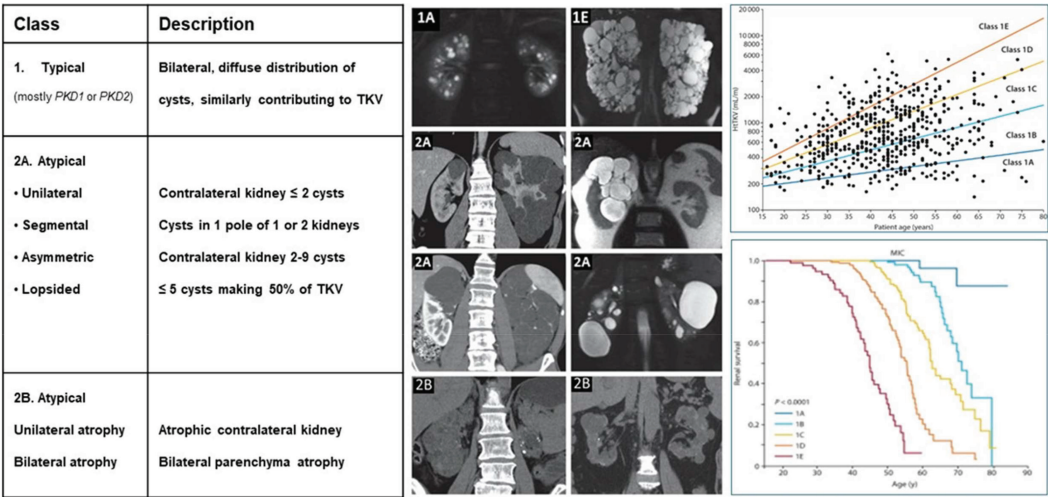


FIGURA 1 - Classificazione per Imaging della Mayo. Pannello sinistro: criteri diagnostici. Pannello centrale: immagini di risonanza magnetica (RM) in proiezione coronale che illustrano le classi tipiche e atipiche. Pannello destro, in alto: singole misurazioni del volume renale totale, corrette per altezza ed età, utilizzate per prevedere il tasso di crescita renale e per classificare i soggetti in base alla gravità della malattia (A, la più lieve; E, la più grave).

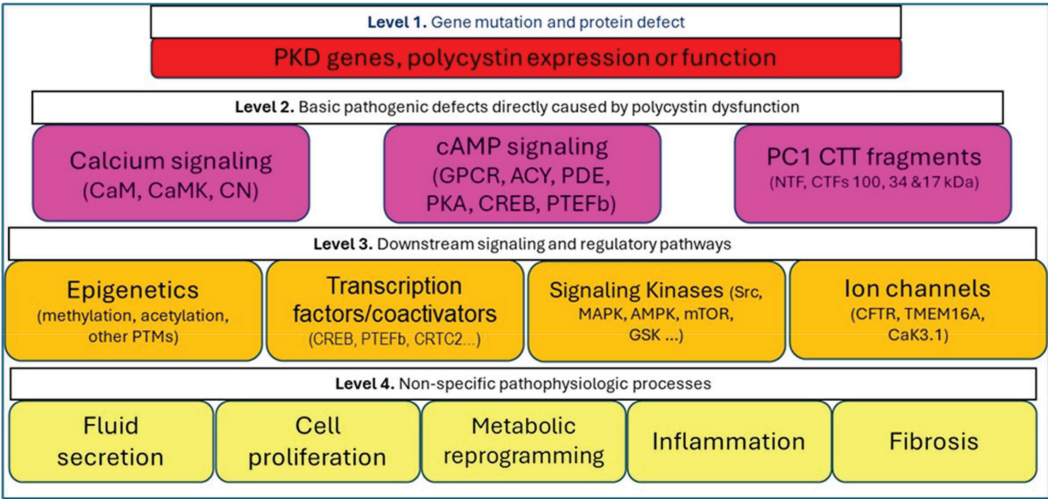


FIGURA 2 - Panorama terapeutico dell'ADPKD.

Effective	Failed (futility, toxicity, corporate)	Failed/inconclusive (low statistical power)	Ongoing or in the pipeline
Tolvaptan (TEMPO 3:4, REPRISE) Octreotide (ALADIN, ALADIN-2) Lanreotide (DIPAK-1) Pasireotide (Mayo RCT) CAM2029 (octreotide s.c. depot for PLD, POSITANO) MQ232 (? , in the pipeline)	<i>Futility and/or toxicity</i> Sirolimus (SUISSE, SIRENA, SIRENA-2) Everolimus Bosutinib Tesevatinib Venglustat (Staged-PKD) Hydration (PREVENT ADPKD) <i>Corporate decision</i> Lixivaptan (ALERT, ACTION) Bardoxolone (EAGLE, FALCON) RGLS4326	Metformin (TAME PKD, Brosnahan) GLPG2737 (MANGROVE) Pioglitazone Niacinamide Pravastatin Curcumin EPA	Metformin (IMPEDE PKD) RGLS8429 (Farabursen) VX-407 PAPPA mAbs Dietary (CR, TRF, IF, KD) SGLT2 inhibitors GLP1 or GIP agonists RAR agonist, tamibarotene 2-deoxy-D-glucose ASNS-ASO Drug repurposing (pemafibrate, bempedoic acid, etc)

FIGURA 3 - Trial clinici per l'ADPKD: passati, in corso o in programma.