

TOLVAPTAN E CKD, L'OPPORTUNITÀ DI UN BILANCIO: PROMESSE E PROBLEMI DEI NUOVI FARMACI IN UN MOMENTO DI CRISI



Dr.ssa Giordina Barbara Piccoli

S.S. Nefrologia A.S.O.U. San Luigi Gonzaga
Università di Torino
Torino
e-mail: gbpiccoli@yahoo.it

Per molti medici della mia generazione, la malattia policistica rappresenta il prototipo della frustrazione clinica e della complessità etica in Nefrologia: una malattia diagnosticabile sempre più precocemente, con metodiche non invasive, e con una possibile diagnosi prenatale e una storia naturale ben tracciata (1). Ma che fare di queste informazioni? Come situarci rispetto all'interruzione di gravidanza? E come descrivere un futuro in cui un'eventuale malattia grave si svilupperà oltre quarant'anni dopo la diagnosi in utero? E nei confronti di un bambino meglio far sapere e rischiare di condizionare le scelte o meglio ignorare una patologia che, seppure raramente, può avere manifestazioni più precoci.

Sebbene esistessero prove, dirette e indirette, di poter influire sulla progressione del danno renale tramite un controllo dell'ipertensione, probabilmente attraverso una dieta ipoproteica e, secondo alcuni Autori, iposodica, la gestione dei pazienti con nefropatia policistica tendeva a ripetere la triste verità che non c'era nulla da fare, talora condizionando un certo minimalismo terapeutico. Non di rado, di conseguenza, alcuni dei pazienti con malattia renale diagnosticata più tempestivamente intraprendono un *follow-up* nefrologico ancora tardi.

In linea con questa prospettiva, il *background* dell'articolo, recentemente uscito su *c-JASN (Tolvaptan in ADPKD: three years experience)*, esordisce così: "ADPKD, una causa frequente di malattia renale terminale, non ha una cura" (2).

Diversi studi recenti, anche se talora inconsistenti e talora negativi, rivoluzionano questa visione (3-5). Si possono trovare terapie che rallentano la crescita delle cisti, con un effetto probabilmente benefico sulla progressione del danno funzionale, a sua volta strettamente correlato all'incremento del volume renale (2, 5).

Lo studio di Higashihara e Torres ha un particolare elemento di interesse: è, come in genere gli studi osservazionali, più vicino al mondo reale. Si tratta di una sorta di continuazione "open label" di due *trials* randomizzati precedenti, entrambi volti allo studio dell'effetto del Tolvaptan sulla progressione del danno renale. L'arruolamento di pazienti che hanno già aderito a *trials* precedenti garantisce una compliance probabilmente superiore alla media; è probabile che questo operi una certa "scrematura" sui *drop-outs* per effetti avversi. Tuttavia, a fronte della presenza pressoché costante di effetti collaterali, l'81% dei pazienti completa tre anni di studio, un dato non indifferente quando si tratta di offrire una nuova opzione nella pratica clinica.

Sebbene lo studio riguardi un numero piccolo di casi (63 pazienti) e sebbene gli Autori siano i primi a mettere le mani avanti, segnalandone i limiti (in particolare rispetto alla disponibilità dei controlli), la combinazione di un disegno interessante, di un lungo *follow-up*, di risultati consistenti e di una buona compliance è probabilmente in grado di indurre molti clinici a fare i salti di gioia. Allo stesso tempo, questa nuova apertura pone interrogativi di difficile soluzione: è già venuto il tempo di prepararci per offrire questa terapia (al momento estremamente costosa) ai nostri pazienti, non selezionati? È giunto il momento di sottoporre i nostri pazienti a un'indagine RMN, che permetta di valutare le dimensioni renali ed eventualmente di identificare nel tempo i pazienti con cisti a rapido incremento? Quanto precocemente valutare i pazienti? Quanto il fiorire di nuove indagini può portare a suggerire un *follow-up* più precoce e quanto può variare il nostro *counselling* prenatale? In un momento in cui le nostre risorse sono pericolosamente limitate ma i nostri pazienti sempre più esigenti, dobbiamo batterci per cominciare ad attrezzarci o attendere cautamente la conclusione di nuovi *trials* che, ci auguriamo, ci possano semplificare un *iter* decisionale così complicato?

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1477-85.
2. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2499-507.
3. Grantham JJ, Bennett WM, Perrone RD. mTOR inhibitors and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 286-7.
4. Irazabal MV, Torres VE, Hogan MC, et al. Short-term effects of tolvaptan on renal function and volume in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80: 295-301.
5. Torres VE. Vasopressin in chronic kidney disease: an elephant in the room? *Kidney Int* 2009; 76: 925-8.