

Tolvaptan: le evidenze cliniche per una terapia di rallentamento della progressione nel Rene Policistico Autosomico Dominante

Riccardo Magistroni

Divisione di Nefrologia Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Tolvaptan: clinical evidence for slowing the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the fourth most common cause of end-stage renal failure and the causative condition in approximately 8% of patients requiring renal replacement therapy in Europe. According to the latest epidemiological data in Italy, about 25,000 individuals are affected by ADPKD. In February 2015, the European Medicines Agency (EMA) approved the use of tolvaptan (JINARC®) for the treatment of ADPKD. Tolvaptan is a selective antagonist for the V2 receptor of vasopressin. It induces the reduction of renal cyst size and kidney volume; furthermore, it restrains cystic cell proliferation. TEMPO 3:4 is a large phase III study that demonstrated the clinical efficacy of tolvaptan in reducing renal volume and slowing renal function loss. The TEMPO 4:4 extension study evaluated for a further two years tolvaptan's safety features and efficacy in patients previously enrolled in TEMPO 3:4. The safety profile emerging from TEMPO 4:4 confirmed the safety and tolerability of this molecule. The most significant clinical safety issue concerns liver toxicity; this occurs in less than 4% of subjects and requires specific monitoring. Post hoc analysis adjusted for major confounders suggested the ability of tolvaptan to retain its therapeutic efficacy even in the extension period. Tolvaptan is the first molecule with proven efficacy in ADPKD; in view of the potential toxicity and the significant aquaretic effect, which reduces the patient's quality of life, the treatment should be directed to a selected population with evidence of rapidly progressive disease.

Keywords: ADPKD, End-stage renal failure, Genetic, Kidney, Tolvaptan



Riccardo Magistroni

Introduzione

Il Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD) è la quarta causa più comune di insufficienza renale terminale ed è la patologia di base di circa l'8% dei pazienti che necessitano di terapia renale sostitutiva in Europa (1). In accordo con i dati epidemiologici più recenti (2) in Italia circa 25.000 soggetti sono affetti da ADPKD. Nel febbraio 2015 l'Agenzia

Europea dei Farmaci (EMA) ha approvato l'impiego di tolvaptan (JINARC®) per il trattamento di ADPKD. Sul sito ufficiale EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002788/human_med_001857.jsp) è riportata l'indicazione terapeutica di registrazione della molecola: rallentamento della progressione di sviluppo delle cisti e dell'insufficienza renale di ADPKD negli adulti con stadio di insufficienza renale cronica (stadio CKD) da 1 a 3 all'inizio del trattamento con evidenza di malattia rapidamente progressiva.

In questo breve editoriale cercheremo di riassumere le principali evidenze cliniche ricavate dagli studi clinici disponibili per orientare il nefrologo e l'internista circa le potenzialità e i limiti del primo trattamento farmacologico attivo nei confronti di ADPKD.

Sviluppo di Tolvaptan

Tolvaptan è una molecola antagonista selettiva per il recettore V2 dell'ormone vasopressina noto anche come ormone antidiuretico.

Il recettore V2 è presente nel tubulo renale distale e nel dotto collettore; in questa sede tolvaptan induce una riduzione

Accepted: April 18, 2017

Published online: May 17, 2017

Indirizzo per la corrispondenza:

Riccardo Magistroni
Divisione di Nefrologia
Azienda Ospedaliero Universitaria, Policlinico di Modena
Via Del pozzo 71
41124 Modena
riccardo.magistroni@unimore.it

dei livelli di AMP ciclico (cAMP). Questa modificazione determina negli epitelii tubulari distali un'inversione dei flussi di acqua governati dai canali noti come acquaporine. Inoltre la riduzione del cAMP riduce la proliferazione cellulare. Nel 1999 è stato per la prima volta proposto che questa classe di molecole avesse un effetto protettivo su un modello murino di malattia cistica nota come topo "cpk" (3). Questa iniziale esperienza preclinica è stata replicata in un numero di ulteriori modelli murini (4) compresi anche modelli murini di malattia ortologhi, ossia determinati da mutazioni della variante murina degli stessi geni umani (PKD1 e PKD2) che causano ADPKD (5). Queste incoraggianti evidenze precliniche hanno dato impulso a studi clinici di fase I e fase II (6) all'inizio degli anni 2000, finalizzati a valutare i parametri di tollerabilità e sicurezza del farmaco in pazienti ADPKD. Il positivo risultato di queste prime esperienze cliniche ha infine portato al disegno del *trial* clinico di fase III TEMPO 3:4 il cui disegno sperimentale è stato delineato nel 2004 e i cui risultati conclusivi sono stati infine pubblicati 8 anni più tardi (7).

Evidenze cliniche di efficacia: lo studio TEMPO 3:4

TEMPO 3:4 è un ampio studio randomizzato controllato in doppio cieco che ha confrontato in due bracci paralleli l'efficacia di tolvaptan rispetto a *placebo* in 1455 pazienti affetti da ADPKD. I pazienti sono stati randomizzati nei due bracci con un rapporto di 2:1 rispettivamente tolvaptan (961 pazienti) e *placebo* (484 pazienti). I criteri di inclusione dei pazienti sono stati definiti con lo scopo di arruolare pazienti relativamente giovani (età 18-50 anni) con livelli di funzione renale sufficientemente conservata (filtrato glomerulare calcolato secondo Cockcroft e Gault superiore a 60 mL/min) e con una forma aggressiva di malattia. La strategia di identificare pazienti con una forma aggressiva della malattia ha delle motivazioni di ordine etico-clinico (evitare di esporre a un trattamento potenzialmente tossico pazienti con forme non evolutive di malattia) e metodologico. Infatti la selezione di una popolazione che svilupperà un maggior numero di eventi clinici aumenta la potenza statistica dello studio rendendo meno probabile un esito dello studio di tipo falso negativo. La selezione dei pazienti progressivi si è avvalsa delle evidenze consolidate in studi precedenti che avevano definito la correlazione tra volume renale ed evoluzione della malattia (8): concordemente gli Autori hanno definito un *cutoff* minimo di volume renale pari a 750 mL. Tolvaptan è stato somministrato per via orale in due somministrazioni giornaliere. La dose di tolvaptan (o *placebo*) è stata titolata all'inizio dello studio nel singolo paziente a intervalli settimanali per un periodo di 3 settimane, inizialmente somministrato alla dose di 45 mg e 15 mg, al mattino e pomeriggio rispettivamente, e titolata a 60 mg e 30 mg e poi a 90 mg e 30 mg, secondo la tollerabilità riferita dal paziente. Durante tutto lo studio il protocollo privilegiava il tentativo di mantenere il farmaco al dosaggio massimo tollerato, in considerazione di precedenti evidenze che evidenziavano una relazione diretta tra dosaggio ed efficacia (6).

I pazienti hanno avuto un *follow up* di 36 mesi con visite a distanza di 4 mesi nella fase di mantenimento della terapia e due ulteriori visite al termine dello studio a distanza di circa 15 gg dopo la sospensione del trattamento. La randomizzazione su un'ampia popolazione ha ottenuto all'inizio dello studio un'equilibrata distribuzione dei pazienti in termini di caratteristiche cliniche dei soggetti arruolati tra i due bracci di trattamento. L'età media era di 38.7 anni. Il volume totale renale (Total Kidney Volume, TKV) medio è stato di 1705 mL nel gruppo di trattamento con tolvaptan e di 1668 mL nel gruppo *placebo*. È stata recentemente pubblicata (9) un'analisi dello studio TEMPO 3:4 che ha rivalutato i risultati clinici in funzione delle proporzioni di soggetti per classe di insufficienza renale (CKD) secondo le Linee Guida KDIGO (10). Per il gruppo tolvaptan e il gruppo *placebo* i pazienti in stadio 1 erano rispettivamente il 34.5% e il 35.9%, in stadio 2 il 48.5% e il 46.5% e in stadio 3 il 17% e il 17.4%. Per quanto riguarda lo stadio 3 i pazienti erano prevalentemente rappresentati dallo stadio 3a (205 pazienti) mentre solo 43 pazienti (17.3%) presentavano all'inizio dello studio uno stadio 3b. Lo studio TEMPO 3:4 (7) prevedeva quale *outcome* principale la valutazione dell'effetto di riduzione dell'incremento volumetrico dei reni. Rispetto a questo *outcome* infatti lo studio ha dimostrato una riduzione significativa di circa il 49% di crescita nei pazienti trattati con tolvaptan rispetto a *placebo*. Lo studio ha anche valutato altri *outcome* secondari, tra cui quello di maggiore interesse clinico è certamente rappresentato dal grado di preservazione della funzione renale nei pazienti in trattamento. Rispetto a questo *target* tolvaptan ha dimostrato un effetto protettivo pari al 26% di riduzione della perdita funzionale rispetto a *placebo*. Un'analisi *post hoc* che assume un valore esplorativo ha suggerito che tolvaptan esprime il suo potenziale di riduzione dell'incremento volumetrico dei reni in tutti gli stadi di insufficienza renale presenti nello studio TEMPO 3:4 (CKD1-2-3) e che questa riduzione volumetrica è particolarmente spiccata nel primo anno di trattamento ma è conservata anche nel restante *follow up* (9). Lo stesso studio ha mostrato che il vantaggio sulla funzione renale è evidente nello stadio CKD 2 (1.13 mL/min/anno) e CKD 3 (1.66 mL/min/anno). Un vantaggio statisticamente significativo non è invece registrabile nello stadio CKD 1. Questo potrebbe essere giustificato dalla sostanziale stabilità in termini di funzione renale dei pazienti di questo gruppo per i quali la registrazione di una flessione del filtrato glomerulare avrebbe probabilmente richiesto un *follow up* più lungo dei 36 mesi previsti nello studio TEMPO 3:4.

È interessante riportare alcuni ulteriori elementi clinici relativi ai fenomeni di iperfiltrazione compensatoria e proteinuria registrati nello studio TEMPO 3:4. L'albuminuria è stato un parametro misurato nel corso del *trial* e la sua analisi è stata oggetto di un dettagliato *report* di analisi *post hoc* (11); i livelli di albuminuria sono risultati nella norma nel 47.9% dei pazienti al momento dell'arruolamento, moderatamente aumentati nel 48.7% dei casi e gravemente aumentati nel 3.4% dei casi;

nello studio l'albuminuria ha rappresentato un parametro predittivo della futura perdita di eGFR indipendentemente dalle restanti caratteristiche cliniche del paziente a eccezione del TKV a cui è fortemente correlato. Il braccio in trattamento con tolvaptan ha ottenuto una diminuzione dell'albuminuria rispetto al *placebo*, indipendente dai livelli pressori. L'efficacia del trattamento di tolvaptan nei confronti del rallentamento di crescita del TKV e di perdita dell'eGFR è stata più facilmente rilevata nei pazienti con valori di albuminuria elevati. Sono disponibili pochi dati sul significato dell'albuminuria in ADPKD per la maggior parte prodotti a partenza da modelli animali. Una delle indagini più convincenti ha suggerito che l'effetto albuminurico della vasopressina derivi da un'aumentata permeabilità glomerulare, che richieda la presenza di recettori V2 della vasopressina e che sia antagonizzato, almeno parzialmente, dall'inibizione del sistema renina angiotensina (12). In questo studio nessun ruolo è stato attribuito a cambiamenti della pressione sanguigna sistemica o glomerulare (12).

Infine un altro aspetto significativo da prendere in considerazione nell'utilizzo clinico di tolvaptan in ADPKD è l'effetto di rapida e reversibile perdita di funzione renale che si osserva nelle prime settimane di trattamento (13). Questa iniziale perdita funzionale è limitata (circa il 5% del valore basale (13)) e reversibile al momento della sospensione di tolvaptan. La causa di questo fenomeno non è ben compresa e genericamente si invocano cause di ordine emodinamico. L'uso continuativo e prolungato del farmaco produce una preservazione della funzione renale che compensa ampiamente l'iniziale flessione di filtrato glomerulare e che appare per ovvie ragioni più evidente alla sospensione del trattamento come dimostrato nello studio TEMPO 3:4 e suggerito anche dal suo studio di estensione TEMPO 4:4 (14).

Studio di estensione: TEMPO 4:4

Lo studio TEMPO 4:4 (14) è lo studio di estensione del precedente studio di fase III TEMPO 3:4. È stato condotto con lo scopo di fornire due anni addizionali di dati di *follow up* relativi alla sicurezza e all'efficacia di lunga durata nei pazienti precedentemente arruolati nello studio TEMPO 3:4.

Il disegno dello studio prevedeva che i pazienti nel braccio di trattamento con tolvaptan proseguissero il trattamento per ulteriori 2 anni ("gruppo di trattamento precoce"), mentre i pazienti precedentemente randomizzati al trattamento *placebo* sarebbero passati al trattamento con tolvaptan ("gruppo di trattamento ritardato").

Come anticipato lo studio aveva tra i suoi obiettivi centrali la raccolta di dati di sicurezza relativi alla somministrazione di tolvaptan in un esteso periodo di *follow up*. Sotto questo profilo i dati raccolti hanno confermato il buon profilo di tollerabilità e sicurezza già evidenziato nel precedente studio di fase III (7). Si sono confermati i noti effetti acquarettici che sono insiti nel meccanismo d'azione della molecola che è un antagonista del recettore dell'ormone antidiuretico. Questi

effetti sono stati meno tollerati dal gruppo di trattamento ritardato che è stato esposto per la prima volta a tolvaptan all'inizio dello studio TEMPO 4:4. L'elevazione delle transaminasi, che era già stata segnalata nello studio TEMPO 3:4 (7, 15), è stata del 3.8% nel gruppo in trattamento tardivo rispetto al 2.5% del gruppo in trattamento precoce. Questi valori sono in linea con lo studio TEMPO 3:4 e tendenzialmente più bassi. Questa tendenza alla riduzione degli eventi epatici suggerisce l'efficacia di un programma di monitoraggio che è stato messo in atto in modo più stringente dopo il riscontro di questo possibile rischio durante il precedente studio di fase III (monitoraggio mensile delle transaminasi per i primi 18 mesi e poi a intervalli di tre mesi). Un individuo ha avuto una significativa elevazione delle transaminasi (rispondente ai criteri della legge di Hy's) (15), ma i parametri si sono completamente normalizzati dopo la sospensione del farmaco. Lo studio ha registrato 4 decessi tutti avvenuti dopo l'interruzione del trattamento.

In termini di efficacia è doveroso anticipare che lo studio non è stato in grado di fornire informazioni fruibili sotto un rigoroso criterio di significatività statistica. Le motivazioni di questo mancato risultato sono complesse e richiedono di entrare nel merito di alcuni dettagli del disegno sperimentale, ma possono essere principalmente ricondotte a una progressiva perdita di bilanciamento tra i gruppi a confronto. Al netto della mancata significatività formale dell'outcome principale (volume renale), da un punto di vista speculativo le analisi *post hoc* disegnate per ovviare ai problemi di bilanciamento delle due popolazioni allo studio (gruppo di trattamento precoce vs gruppo di trattamento tardivo) supportano in modo sufficientemente convincente l'efficacia di tolvaptan nel rallentamento della progressione di perdita funzionale renale (14).

Lo studio 4:4 ha un disegno non convenzionale, ispirato a un modesto numero di precedenti studi in ambito neurologico (16). Il razionale dello studio prevedeva di dimostrare sia il mantenimento di un differenziale di vantaggio in termini di riduzione volumetrico dei reni tra gruppo precoce e gruppo ritardato, sia un'entità di vantaggio non inferiore (in termini di non convergenza degli *slope* del TKV e della perdita di funzione renale) nel gruppo in trattamento tardivo rispetto al gruppo in trattamento precoce. In altre parole lo studio si proponeva attraverso il suo disegno da una parte di dimostrare che i pazienti in trattamento precoce avrebbero mantenuto un vantaggio rispetto ai pazienti che avevano avuto tardivamente accesso al farmaco sperimentale (ovvero persistenza a lungo termine del vantaggio terapeutico). Allo stesso tempo lo studio avrebbe potuto dimostrare che anche i pazienti entrati in trattamento tardivamente, nel momento dell'accesso al farmaco sperimentale avrebbero iniziato ad avere vantaggi clinici paragonabili (in termini di *slope* e quindi di grado di rallentamento della perdita di funzione renale) ai pazienti entrati in trattamento precocemente (ovvero non inferiorità dell'efficacia terapeutica indipendentemente

dall'epoca di ingresso in trattamento). Il complesso impianto metodologico prevedeva una sorta di meccanismo a domino in una gerarchia degli *outcome* clinici in oggetto. Il fallimento nella dimostrazione statistica di un risultato clinico avrebbe reso non statisticamente valutabile gli *outcome* clinici a seguire. In questo "domino" delle evidenze il primo degli *outcome* in valutazione riguardava il mantenimento del vantaggio differenziale nel volume renale tra i due gruppi alla fine dello studio TEMPO 4:4. Come anticipato, alla fine dello studio TEMPO 4:4 il differenziale in termini di volume renale tra pazienti in trattamento precoce e ritardato è diventato statisticamente non significativo. Per comprendere i possibili motivi di questo risultato è necessario evidenziare le debolezze del disegno sperimentale che erano in gran parte non prevedibili prima dell'inizio del *trial* stesso.

Erano eleggibili a questo studio i pazienti che avevano completato lo studio TEMPO 3:4 e che avevano un GFR >30 mL/min. Il tempo ammesso tra la sospensione del farmaco alla fine dello studio TEMPO 3:4 e l'arruolamento nel nuovo studio doveva essere compreso tra 15 giorni e 6 mesi, ma questi termini sono stati emendati e prolungati a causa dei ritardi di molti centri nell'attivazione della sperimentazione. La maggior parte dei pazienti è stata arruolata entro 37 giorni (mediana di arruolamento) ma nel complesso alcuni pazienti sono stati arruolati in tempi diversi con dilazioni fino a un massimo di 829 giorni nel caso dell'ultimo paziente arruolato. Come vedremo l'eterogeneità nei tempi di arruolamento non è stata l'unico elemento di disequilibrio che ha determinato la necessità di analisi multivariate per ovviare a questi sbilanciamenti. Lo studio ha arruolato 871 soggetti dei 1445 (60.3%) partecipanti allo studio TEMPO 3:4. In parte la riduzione dei pazienti passati allo studio dal TEMPO 3:4 è stata determinata dalla necessità di escludere i pazienti di origine giapponese che sono stati arruolati in un diverso studio di estensione (12% dei pazienti inizialmente arruolati nel TEMPO 3:4), in parte a causa della quota di pazienti che hanno abbandonato durante lo studio TEMPO 3:4 (25% dei pazienti inizialmente arruolati nel TEMPO 3:4) e infine per una quota di pazienti che al termine del *trial* TEMPO 3:4 hanno rifiutato di proseguire nello studio di estensione (8%). Questa perdita di pazienti non è stata bilanciata tra il gruppo in trattamento ritardato e il gruppo in trattamento precoce; in particolare questi abbandoni hanno aumentato la quota di pazienti di sesso femminile nel gruppo in trattamento ritardato. Analisi *post hoc* hanno dimostrato una risposta non analoga al trattamento tra i due sessi e in particolare una più significativa risposta di riduzione volumetrica delle donne rispetto agli uomini. Tutti questi fattori hanno concorso a sbilanciare i due gruppi in analisi e a ridurre drasticamente la potenza statistica confondendo infine i risultati finali. Analisi *post hoc* che hanno preso in considerazione i principali modificatori della risposta terapeutica (età, sesso, interazione sesso-visita, eGFR, iterazione eGFR-visita, rapporto albuminuria/creatininuria, copeptina) hanno permesso di ovviare a questi sbilanciamenti. Queste analisi hanno infine

evidenziato la persistenza di un differenziale tra i due gruppi al termine del trattamento sia in termini di riduzione volumetrica renale sia in termini di funzione renale (ovvero chi aveva iniziato prima tolvaptan aveva mantenuto un vantaggio terapeutico alla fine dello studio TEMPO 4:4). Infine l'analisi multivariata ha dimostrato una non-inferiorità negli *slope* degli eGFR (ovvero anche i pazienti che hanno avuto un inizio di trattamento ritardato hanno manifestato una risposta terapeutica analoga ai pazienti in trattamento precoce).

Impressioni conclusive

ADPKD è una grave malattia renale su base genetica a lungo rimasta senza opzioni terapeutiche se non quelle limitate al trattamento delle sue complicanze. L'ingresso di tolvaptan tra gli strumenti terapeutici nella disponibilità del nefrologo apre uno scenario lungamente atteso dai pazienti e dai loro medici. L'uso di questa molecola richiede una sufficiente esperienza del clinico nel suo utilizzo sia in considerazione dei criteri di eleggibilità al trattamento sia in considerazione dei possibili effetti collaterali e tossici che devono essere attentamente monitorati (principalmente relativi alla tossicità epatica). I criteri di accessibilità al farmaco saranno strettamente regolati dai deputati organi di vigilanza ministeriali e regionali e saranno complessivamente orientati alla selezione dei pazienti con forme evolutive di malattia. Infatti tolvaptan non sarà un farmaco "per tutti" ma, in considerazione delle possibili tossicità e della significativa riduzione della qualità della vita (effetto acquaretico), dovrà essere destinato a quella popolazione ADPKD a elevato rischio di sviluppare insufficienza renale terminale. Infine, durante il trattamento, sarà messo in atto un significativo programma di monitoraggio per evitare problemi di tossicità, che sono principalmente limitati all'ambito epatico; infatti l'esperienza clinica fin qui maturata ha dimostrato che un rapido riconoscimento dell'elevazione delle transaminasi e una tempestiva interruzione del trattamento portano alla risoluzione della complicanza senza conseguenze clinicamente rilevanti (15).

In conclusione ci auguriamo che questo farmaco, insieme agli altri trattamenti in via di sviluppo per questa patologia (17, 18), possa finalmente avere un impatto clinico su una delle poche patologie renali che non ha avuto alcuna sensibile riduzione dei tassi di incidenza dialitica negli ultimi 20 anni (19, 20).

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: Il Dr. Riccardo Magistroni ha partecipato come *principal investigator* degli studi Tempo 3:4 e Tempo 4:4.

Il Dr. Riccardo Magistroni è consulente scientifico di *Otsuka Pharmaceutical Italy* S.R.L. ed è membro dell'*advisory board* di *Otsuka Pharmaceutical Italy* S.R.L. e *Otsuka Europe* LTD.

Bibliografia

- Pippias M, Kramer A, Noordzij M, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. *Clinical Kidney Journal* 2017;10(2):154-69.
- Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. doi:10.1093/ndt/gfw240.
- Gattone VH 2nd, Maser RL, Tian C, Rosenberg JM, Branden MG. Developmental expression of urine concentration-associated genes and their altered expression in murine infantile-type polycystic kidney disease. *Dev Genet*. 1999;24(3-4):309-318.
- Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med*. 2003;9(10):1323-1326.
- Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH 2nd. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med*. 2004;10(4):363-364.
- 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(10):2499-2507.
- 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.
- Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int*. 2003;64(3):1035-1045.
- Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(5):803-811.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67(6):2089-2100.
- Gansevoort RT, Meijer E, Chapman AB. Albuminuria and tolvaptan in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of the TEMPO 3:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(11):1887-1894.
- Bardoux P, Bichet DG, Martin H, et al. Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(3):497-506.
- Boertien WE, Meijer E, de Jong PE, et al. Short-term Effects of Tolvaptan in Individuals With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease at Various Levels of Kidney Function. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(6):833-841.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017.
- Watkins PB, Lewis JH, Kaplowitz N, et al. Clinical Pattern of Tolvaptan-Associated Liver Injury in Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Analysis of Clinical Trials Database. *Drug Saf*. 2015;38(11):1103-1113.
- Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):415-423.
- 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):206-216.
- Meijer E, Drenth JP, d'Agnolo H, et al. Rationale and design of the DIPAK 1 study: a randomized controlled clinical trial assessing the efficacy of lanreotide to Halt disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(3):446-455.
- Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival—an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(Suppl.4):iv15-25.
- Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al. Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86(6):1244-1252.