

Practical approach to patient therapy affected by Autosomal Dominant Autosomic Polycystic Kidney Disease

Position Paper

Ciro Esposito^{1†}, Vincenzo La Milia^{2†}, Claudia Altobelli^{3†}, Roberta Cerutti^{4†}, Paolo Manunta^{5†}, Nadia Dallera^{6†}, Giovanni Piscopo^{7†}, Riccardo Magistroni⁸

¹ Nefrologia e Dialisi, ICS Maugeri S.p.A. SB, Università di Pavia, Pavia, Italia

² Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Lecco, Italia

³ Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Napoli, Italia

⁴ Nefrologia e Dialisi della Fondazione IRCCS Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena, Milano, Italia

⁵ Università Vita Salute San Raffaele, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, Italia

⁶ Nefrologia e Dialisi, Presidio Ospedaliero Montichiari, Brescia, Italia

⁷ Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale Policlinico" e Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari

⁸ Divisione di Nefrologia, Dialisi Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena, Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa. Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia

† Questi autori hanno contribuito in pari misura al manoscritto

Corrispondenza a:

Riccardo Magistroni

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

Via Del Pozzo 71,

41124 Modena, Italia

Tel : 059 4225218

E-mail: magistroni.riccardo@unimore.it



Riccardo
Magistroni

ABSTRACT

Il Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD) è la più frequente patologia genetica di interesse nefrologico e coinvolge dal 7 al 10% dei soggetti in trattamento sostitutivo renale. Si stima che un numero compreso tra 24.000 e 34.000 soggetti in Italia siano affetti da questa condizione. In una patologia che è stata a lungo negletta per mancanza di opzioni terapeutiche è ora disponibile una attraente possibilità di trattamento: tolvaptan ha dimostrato in due trial clinici (pazienti ADPKD con insufficienza renale precoce e pazienti ADPKD con insufficienza renale avanzata) una efficacia clinica nel rallentare la progressione di malattia. La possibile tossicità epatica espressa in circa il 4% dei soggetti esposti al farmaco e un importante effetto aquaretico suggeriscono prudenza e attenzione nell'utilizzo di questa nuova molecola. Sulla base di queste criticità, alcuni medici con una diretta esperienza nell'uso del farmaco hanno brevemente raccolto nelle pagine a seguire le principali raccomandazioni cliniche al trattamento dei pazienti ADPKD. Le raccomandazioni riguardano l'approccio generale al paziente affetto da ADPKD ma con una attenzione particolare agli aspetti legati al nuovo trattamento. Sarà approfondito il delicato compito di introdurre al paziente le opportunità e i limiti della terapia offerta. Infine il documento vuole suggerire come meglio organizzare un ambulatorio dedicato a questa condizione.

PAROLE CHIAVE: Rene Policistico Autosomico Dominante, insufficienza renale, cisti, aneurismi, tolvaptan

Practical approach to patient therapy affected by Autosomal Dominant Autosomic Polycystic Kidney D

ABSTRACT

The Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most frequent renal genetic condition and involves 7 to 10% of subjects undergoing renal replacement therapy. It is estimated that between 24,000 and 34,000 subjects in Italy are affected by this condition. For an illness that has long been neglected due to a lack of treatment options, an attractive treatment possibility is now available: tolvaptan has shown clinical efficacy regarding disease progression in two clinical trials (ADPKD patients with mild renal failure and ADPKD patients with advanced renal failure). The possible liver toxicity expressed in about 4% of the subjects exposed to the drug and an important aquaretic effect suggest prudence and attention in the use of this new molecule. Based on these critical points, some clinicians with direct experience in the use of the drug have briefly collected in the pages to follow the main clinical recommendations for the treatment of ADPKD patients. The recommendations concern the general approach to the patient affected by ADPKD but with particular attention to the aspects related to the new treatment. The delicate task of introducing the opportunities and limitations of the offered therapy to the patient will be deepened. Finally, the document wants to suggest how best to organize a clinic dedicated to this condition.

Keywords: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, Renal failure, Cyst, Aneurysm, tolvaptan

INTRODUZIONE

Riccardo Magistroni

Il Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD) è la più frequente patologia genetica di interesse nefrologico e coinvolge dal 7 al 10% dei soggetti in trattamento sostitutivo renale (1–3). Il numero di soggetti affetti nella popolazione generale è più difficile da definire dal punto di vista epidemiologico a causa dell'elevato numero di soggetti affetti ma asintomatici soprattutto nelle classi di età giovanile. Nonostante questi limiti si stima che un numero compreso tra 24.000 e 34.000 soggetti in Italia sono affetti da questa condizione (4–19). In passato ADPKD è stata una patologia decisamente negletta dalla comunità scientifica internazionale. Per la assenza di informazioni mediche e di reali interventi clinici è stata a lungo una patologia a decorso ineluttabile per il paziente e sconcertante per il nefrologo, privato di efficaci interventi adottabili nei confronti di questi pazienti. L'avvento dell'era del 'Positional Cloning' alla fine del secolo scorso ha completamente ribaltato questo quadro. La individuazione dei geni coinvolti nella patologia (PKD1 e PKD2) (20) e a cascata dei fenomeni di alterazione cellulari innescati da queste mutazioni genetiche ha permesso rapidamente di accumulare informazioni patogenetiche preziose nella comprensione di questa condizione. Non si sono quindi fatte attendere le prime esperienze precliniche di trattamento su modelli animali di patologia (21–26). Un importante numero di molecole ha dimostrato di poter essere efficaci nel trattamento e ogni mese nuovi candidati farmacologici si affacciano sul panorama scientifico. Come è noto solo una piccola quota percentuale dei possibili candidati terapeutici riesce a superare il vaglio delle tre fasi cliniche richieste per la registrazione di un nuovo farmaco. Questo principio non è stato violato neppure in ADPKD e alcune molecole (ad esempio gli inibitori di mTOR) (27, 28) non hanno raggiunto la fase di autorizzazione non avendo superato i criteri di tollerabilità e/o efficacia richiesti. A fronte di molti risultati frustranti o ancora inconcludenti si affaccia in queste settimane una reale opzione terapeutica per i nostri pazienti: tolvaptan ha dimostrato in due trial clinici (pazienti ADPKD con insufficienza renale precoce e pazienti ADPKD con insufficienza renale avanzata) (29, 30) una chiara efficacia clinica nel rallentare la progressione di malattia. Il farmaco è stato autorizzato alla commercializzazione in Europa così come in altri paesi del mondo e recentemente nel settembre 2017 AIFA ne ha approvato la rimborsabilità in Italia. A breve i nefrologi italiani dovranno confrontarsi con la possibilità di prescrivere questa terapia nei propri pazienti affetti da ADPKD. Questo documento vuole appunto introdurre lo specialista alla gestione clinica di ADPKD in generale, ma con un occhio particolare alla prescrizione di tolvaptan. Verranno brevemente trattati le indicazioni cliniche al trattamento e gli elementi chiave da monitorare nel paziente in trattamento considerando le possibili tossicità ed effetti avversi collegati al trattamento. Sarà approfondito il delicato compito di introdurre al paziente le opportunità e i limiti della terapia offerta. Infine il documento vuole suggerire come meglio organizzare un ambulatorio dedicato a questa condizione. In considerazione infatti della peculiarità della patologia in oggetto e della organizzazione necessaria alla gestione del paziente in trattamento attivo con tolvaptan è fortemente consigliato la disponibilità di spazi e risorse ambulatoriali adeguati al compito.

GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE AFFETTO DA RENE POLICISTICO AUTOSOMICO DOMINANTE

Ciro Esposito, Vincenzo La Milia

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Il trattamento con tolvaptan è indicato per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in adulti con malattia cronica renale (CKD) di stadio da 1 a 3 all'inizio del trattamento, con evidenza di malattia in rapida progressione (30).

PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Il tolvaptan è un antagonista della vasopressina e blocca in modo specifico il legame dell'arginina-vasopressina con i recettori V2 delle porzioni distali del nefrone (31). L'affinità di tolvaptan per il recettore V2 umano è 1.8 superiore a quella della vasopressina nativa.

POSOLOGIA

Il trattamento con tolvaptan deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di medici esperti nella gestione della ADPKD per i rischi di effetti collaterali anche gravi della terapia con tolvaptan.

Tolvaptan deve essere somministrato due volte al giorno in regime di dose frazionata: la dose del mattino almeno 30 minuti prima della colazione mentre la seconda, a distanza di circa 8 ore, indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Il farmaco deve essere titolato affinché si mantenga un blocco dell'attività della vasopressina sui recettori renali V2 costante e il più completo possibile mantenendo un adeguato equilibrio dei liquidi.

Lo schema di titolazione proposto è il seguente:

- Dose iniziale totale di 60 mg in due somministrazioni: 45 mg + 15 mg
- Dose totale di 90 mg in due somministrazioni: 60 mg + 30 mg
- Dose totale massima di 120 mg in due somministrazioni: 90 mg + 30 mg

Lo scopo è quello di mantenere i pazienti alla più alta dose di tolvaptan.

Per raggiungere tale obiettivo, è necessario aumentare la dose in maniera graduale e con cautela così da verificare la tollerabilità da parte del paziente. Si consigliano, infatti, intervalli di titolazione compresi tra una settimana e un mese. In funzione della tollerabilità è possibile ridurre il dosaggio.

Durante l'assunzione del farmaco si consiglia di monitorare periodicamente:

Osmolalità urinaria: per verificare l'adeguatezza dell'inibizione della vasopressina

Osmolalità plasmatica (o sodio sierico) e/o peso corporeo: per evitare uno stato di disidratazione secondario agli effetti acquarettici del farmaco esacerbati da una insufficiente assunzione di acqua da parte del paziente.

AVVERTENZE

La terapia deve essere interrotta in presenza di una ridotta capacità di bere o di reperire acqua. Si deve raccomandare ai pazienti di bere quantità sufficienti d'acqua o di altri liquidi.

La terapia con tolvaptan può provocare disidratazione e/o ipernatriemia (32).

Il tolvaptan non deve essere assunto con succo di pompelmo.

La sicurezza e l'efficacia di tolvaptan in pazienti con ADPKD di età superiore a 50 anni non sono note.

Il tolvaptan è controindicato nei pazienti anurici ma nei pazienti con compromissione della funzionalità renale non è richiesto un aggiustamento della dose tuttavia non sono stati condotti studi clinici in pazienti con clearance della creatinina <10 ml/min o in pazienti in dialisi. Il rischio di tossicità epatica in pazienti con funzione renale gravemente compromessa (eGFR <20 ml/min) può risultare aumentato: in questi pazienti è necessario un attento monitoraggio della tossicità epatica (33).

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica si devono valutare attentamente i rischi e i benefici della terapia con tolvaptan. In questi pazienti gli enzimi epatici devono essere monitorati attentamente.

Il tolvaptan è controindicato in pazienti con aumento degli enzimi epatici e/o segni o sintomi di danno epatico prima dell'inizio del trattamento, che soddisfino i requisiti per l'interruzione permanente del farmaco:

- Alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) > 8 volte il limite superiore della norma (ULN)
- ALT o AST > 5 volte ULN per più di 2 settimane
- ALT o AST > 3 volte ULN e bilirubina totale > 2 volte ULN o INR > 1.5
- ALT o AST > 3 volte ULN con sintomi persistenti di danno epatico (affaticamento, anoressia, nausea, fastidio/dolore nella zona addominale superiore destra, vomito, febbre, rash cutaneo, prurito, urine ipercromiche o ittero).

Il tolvaptan non è raccomandato nei pazienti in età pediatrica.

Nei pazienti con parziale ostruzione del flusso urinario (ipertrofia prostatica, compromissione della minzione) la terapia con tolvaptan può esporre al rischio di ritenzione acuta di urina.

Il tolvaptan può provocare iperglicemia; i pazienti diabetici trattati con tolvaptan devono essere gestiti con cautela. I diabetici con glicemie elevate (es > 300 mg/dl) possono presentare pseudoiponatriemia: questa condizione deve essere esclusa prima e durante il trattamento con tolvaptan (34).

Il tolvaptan può provocare iperuricemia o gotta per riduzione della clearance dell'acido urico (35).

Il tolvaptan provoca una riduzione reversibile dei valori di filtrato glomerulare all'inizio della terapia.

CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità al principio attivo o ai suoi eccipienti
- Aumento degli enzimi epatici e/o segni o sintomi di danno epatico prima dell'inizio del trattamento, che soddisfino i requisiti per l'interruzione permanente di tolvaptan (vedi sopra)
- Anuria
- Ipovolemia

- Ipernatremia
- Incapacità di avvertire o di rispondere allo stimolo della sete
- Gravidanza
- Allattamento

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI

Effetto di altri farmaci sulla farmacocinetica di tolvaptan.

Inibitori del CYP3A

L'utilizzo concomitante di farmaci inibitori del CYP3A moderati (per es. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, imatinib, verapamil) o forti (per es. Itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, claritromicina) aumenta l'esposizione a tolvaptan. Anche la contemporanea somministrazione di tolvaptan e di succo di pompelmo (un inibitore del CYP3A da moderato a forte) ha provocato un raddoppio delle concentrazioni di picco di tolvaptan (36). Pertanto, i pazienti che assumono inibitori del CYP3A, devono essere gestiti con cautela (in particolare se la frequenza di somministrazione è maggiore di una volta/die) e necessitano di un aggiustamento della dose di tolvaptan secondo le modalità riportate nelle tabelle sottostanti (Tabella 1 e Tabella 2).

Tabella 1

FORTI INIBITORI CYP3A	
Dose frazionata giornaliera di tolvaptan	Dose ridotta (1 volta/die)
90 + 30 mg	30 mg (ulteriore riduzione a 15 mg se non tollerato)
60 + 30 mg	30 mg (ulteriore riduzione a 15 mg se non tollerato)
45 + 15 mg	15 mg

Tabella II

MODERATI INIBITORI CYP3A	
Dose frazionata giornaliera di tolvaptan	Dose frazionata ridotta
90 + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 + 15 mg	15 mg + 15 mg

Ulteriori riduzioni devono essere prese in considerazione se i pazienti non tollerano le dosi ridotte del farmaco.

Induttori del CYP3A

L'assunzione concomitante di farmaci induttori del CYP3A (per es. rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenitoina, carbamazepina e iperico) riduce l'esposizione a tolvaptan e la sua efficacia. Tale associazione farmacologica deve essere evitata.

Farmaci che aumentano le concentrazioni sieriche di sodio

Non vi sono esperienze derivanti da studi clinici controllati sull'uso concomitante di tolvaptan e soluzione salina ipertonica, formulazioni orali di sodio e farmaci che aumentano la natriemia. L'utilizzo concomitante di tali farmaci e tolvaptan deve essere evitato per non aumentare il rischio di sviluppare ipernatriemia.

Diuretici

Non è stato adeguatamente approfondito l'utilizzo di tolvaptan in associazione a diuretici, anche se non sembra esserci un effetto sinergico o additivo legato all'uso concomitante di tolvaptan e diuretici dell'ansa o tiazidici. È bene ricordare, però, che anche quest'ultima classe di farmaci può provocare grave disidratazione. È necessario, perciò, uno stretto monitoraggio dei pazienti in terapia con questa associazione così che, in caso di comparsa di disidratazione o disfunzione renale, si possa valutare la necessità di ridurre la posologia o interrompere il trattamento con una delle due classi di farmaci e aumentare l'assunzione di liquidi.

Effetto di tolvaptan sulla farmacocinetica di altri farmaci

Substrati di CYP3A

Il tolvaptan non ha mostrato alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche di altri substrati del CYP3A (per es. warfarin o amiodarone).

Substrati dei trasportatori

Studi in vitro indicano che tolvaptan è un substrato e un inibitore competitivo della P-glicoproteina (P-gp). tolvaptan o il suo metabolita acido ossobutirrico potrebbero, inoltre, inibire i trasportatori OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP e OCT1.

I pazienti in terapia con tolvaptan e digossina o altri substrati della P-gp con ristretto indice terapeutico (per es dabigatran) devono essere monitorati attentamente al fine di rilevare effetti legati alle possibili maggiori concentrazioni sieriche di tali farmaci. Anche in caso di associazione con substrati di OAT3 (per es. metotressato, ciprofloxacina), substrati di BCRP (per es sulfasalazina) o i substrati di OCT1 (per es. metformina) è necessario un adeguato monitoraggio dei pazienti per la pronta identificazione di effetti legati alle concentrazioni aumentate di tali farmaci.

Statine

Si è osservato un aumento dei livelli plasmatici di lovastatina (1,3-1,5 volte) in corso di terapia con tolvaptan senza rilevanza clinica.

In caso di associazione tra tolvaptan e substrati di OATP1B1 e OATP1B3 (per es rosuvastatina e pitavastatina) è necessario uno stretto monitoraggio dei pazienti per l'eventuale comparsa di effetti eccessivi legati a tali farmaci.

Farmaci antipertensivi diuretici o non diuretici

Non si può escludere il rischio di ipotensione ortostatica/posturale durante la terapia con tali farmaci e il tolvaptan.

Analoghi della vasopressina

tolvaptan è in grado di bloccare i recettori vascolari V2 della vasopressina coinvolti nel rilascio di fattori della coagulazione dalle cellule endoteliali. L'effetto degli analoghi della vasopressina come la desmopressina, pertanto, può essere attenuato nei pazienti in terapia concomitante con tolvaptan. Tale associazione non è raccomandata.

EFFETTI COLLATERALI

Gli effetti collaterali osservati in soggetti con rene policistico trattati con tolvaptan sono comuni e sono principalmente legati al meccanismo d'azione del farmaco cioè all'effetto antagonista che il farmaco esercita nei confronti del legame di ADH al recettore V2 nei dotti collettori renali. Questo antagonismo infatti blocca il riassorbimento di acqua libera inducendo poliuria con escrezione di urina ipotonica. Gli effetti collaterali più comuni sono quindi poliuria, sete, nicturia gli altri effetti collaterali sono spesso una conseguenza dell'aumentata escrezione di acqua.

Poliuria, polidipsia, nicturia

Gli studi clinici condotti finora hanno dimostrato che il volume urinario può aumentare fino a 5-6 litri al giorno in maniera dose-dipendente. Ovviamente la poliuria ipotonica si associa ad un incremento della sodiemia e della osmolarità plasmatica in alcuni casi (2.8%) molto significative ($\text{Na}^{+} > 150 \text{ mEq/l}$) che determinano una sete intensa, uno dei sintomi più comuni nei pazienti trattati. Anche se è consigliata l'assunzione della seconda dose giornaliera di farmaco nel corso del pomeriggio e la dose è inferiore rispetto a quella del mattino, i pazienti presentano comunque nicturia e sono costretti a svegliarsi nel corso della notte per urinare e bere. Per questo motivo alcuni pazienti trattati con tolvaptan hanno riportato disturbi del sonno come l'insonnia. Alcuni soggetti trattati con tolvaptan hanno sospeso l'assunzione del farmaco perché la poliuria e la polidipsia non erano sopportabili. Tra questi soggetti prevalevano i giovani con funzione renale più elevata (29).

Disidratazione, ipersodiemia, insufficienza renale acuta

Un effetto collaterale associato alla poliuria è la disidratazione con aumento della sodiemia e in alcuni casi aumento della creatinemia per ipoperfusione renale. Questo effetto può essere aggravato da condizioni come diarrea e vomito o dall'uso combinato di tolvaptan e diuretici. È necessario quindi monitorare da vicino i pazienti trattati e consigliare di non assumere il farmaco in caso di diarrea e vomito e di non associarlo a diuretici se non sotto stretta supervisione del medico curante. La disidratazione e l'iperosmolarità plasmatica possono essere evitate ed eventualmente trattate aumentando l'introito idrico.

Iperuricemia, iperglicemia, gotta

I trial clinici hanno dimostrato anche che i soggetti trattati con tolvaptan possono presentare un incremento dei livelli sierici di acido urico e glicemia. Inoltre è stata osservata un'aumentata incidenza di attacchi di gotta.

Effetti collaterali minori

Alcuni effetti collaterali riportati dai soggetti trattati con tolvaptan interessano l'apparato gastrointestinale tra questi i meno rari erano diarrea, dispepsia, reflusso gastroesofageo.

Effetti collaterali seri

Tra gli effetti seri segnalati nei pazienti trattati con tolvaptan dobbiamo ricordare il dolore toracico, la cefalea e infine l'aumento degli enzimi epatici. L'aumento degli enzimi epatici e soprattutto della alanina amino transferasi (ALT) è stato osservato in 4.4% dei pazienti trattati e sembra correlato a tossicità epatica del farmaco. In alcuni casi l'aumento degli enzimi epatici si associava ad un incremento della bilirubina. L'incremento degli enzimi si risolveva con la sospensione del farmaco. Per ridurre il rischio di danno epatico è consigliabile misurare ogni mese gli enzimi epatici nel corso dei primi 18 mesi di trattamento e soprattutto non iniziare il trattamento in quei soggetti con ADPKD che già presentano un danno epatico.

TRATTAMENTO ANTIIPERTENSIVO IN CORSO DI TERAPIA CON TOLVAPTAN

I soggetti con ADPKD e soprattutto quelli con riduzione del filtrato presentano nella maggioranza dei casi ipertensione arteriosa. In alcuni casi il controllo dei valori pressori richiede polifarmacoterapia. In rari casi soggetti trattati con tolvaptan hanno presentato una riduzione dei valori pressori, in alcuni casi associata a vertigini, che ha necessitato la riduzione della dose o del numero dei farmaci antiipertensivi. Questo fenomeno è più frequente all'inizio del trattamento con tolvaptan, quando il soggetto non ha raggiunto ancora un bilancio perfetto dei liquidi, e nei mesi estivi quando fisiologicamente si osserva una vasodilatazione periferica per le temperature più elevate. È necessario quindi consigliare ai pazienti di misurare la pressione arteriosa frequentemente e di riportare al medico curante e al nefrologo di riferimento sintomi come vertigini, capogiri, sudorazioni improvvise, cali del visus o rapide perdite di peso che potrebbero indicare o essere associati con riduzione della pressione sistemica.

CENNI SULLA GESTIONE DELLE COMORBILITA' NEI PAZIENTI CON ADPKD IN TERAPIA CON TOLVAPTAN

Le principali complicanze, non correlate alle cisti renali, nei pazienti con ADPKD sono le seguenti:

- Aneurismi cerebrali
- Valvulopatie cardiache
- Cisti epatiche e pancreatiche
- Diverticoli del colon
- Ernie inguinali e addominali
- Cisti delle vescicole seminali

La dissezione dell'arteria cervico-cefalica, la dolicoectasia e l'occlusione dei vasi centrali della retina sono state segnalate in associazione con l'ADPKD.

La gestione di queste complicanze extrarenali è simile nei pazienti sia trattati che non trattati con il tolvaptan.

Aneurismi cerebrali

La prevalenza di aneurismi nei giovani con ADPKD è circa il 5% ed aumenta con l'età fino a circa il 20% nei pazienti di 60 anni o più anziani.

La rottura di un aneurisma cerebrale, con emorragia sub-aracnoidea o intracerebrale, è la complicanza più grave nei pazienti con ADPKD. I pazienti a maggior rischio di rottura di un aneurisma sono i pazienti con una storia familiare di aneurismi intracranici o emorragia subaracnoidea. La rottura di un aneurisma nei pazienti con ADPKD si verifica molto spesso nei pazienti con aneurismi più grandi, in genere prima dei 50 anni di età e/o in pazienti con ipertensione arteriosa scarsamente controllata. Lo screening per la ricerca di aneurismi è necessaria nei pazienti ad alto rischio cioè i pazienti con una precedente rottura di aneurisma cerebrale, nei pazienti con una storia familiare di emorragia intracranica o di aneurismi cerebrali, nei pazienti con una sintomatologia suggestiva per aneurismi cerebrali, nei pazienti ad elevato rischio occupazionale in cui una eventuale perdita di coscienza può mettere a rischio la vita di altre persone (piloti di aerei, ecc.) e nei pazienti prima di interventi chirurgici in cui si preveda la possibilità di una instabilità emodinamica con ipertensione arteriosa. Alcuni centri di trapianto

richiedono lo screening per aneurismi cerebrali nei pazienti con ADPKD per l'inserimento in lista trapianto, altri centri richiedono tale screening nei pazienti con ADPKD e storia di cefalea o familiarità per aneurismi cerebrali. Lo screening è utile nei pazienti che necessitano di scoagulazione sistemica per trombosi venosa profonda o fibrillazione atriale. Lo screening non è indicato nei bambini e negli adolescenti (<18 anni) con ADPKD, in quanto la rottura degli aneurismi cerebrali in tale fascia di età è estremamente rara.

L'indagine strumentale d'elezione per lo screening degli aneurismi cerebrali include la RMN senza gadolinio e l'angiografia tomografica computerizzata ad alta risoluzione.

Nei pazienti con ADPKD e aneurismi cerebrali che necessitano di una scoagulazione sistemica si deve tenere conto dei rischi e dei benefici di tale terapia e vanno prese in considerazione terapie non farmacologiche (ad esempio filtri cavali per le trombosi venose profonde e la cardioversione o l'ablazione con radiofrequenza nei pazienti con fibrillazione atriale). Non è noto se il warfarin aumenti il rischio di emorragia cerebrale ma, in caso di rottura di aneurisma la scoagulazione aumenta la severità dell'emorragia.

Cisti epatiche

La prevalenza di cisti epatiche, come quelle renali, nei pazienti con ADPKD aumenta con l'età. La prevalenza è simile negli uomini e nelle donne ma le donne possono sviluppare cisti epatiche in età più giovane e cisti di dimensioni massive si verificano esclusivamente nelle donne soprattutto in quelle pluripare.

La maggior parte dei pazienti con ADPKD e cisti epatiche rimane asintomatica con funzionalità epatica ben conservata. Raramente i pazienti possono sviluppare una sintomatologia dolorosa, che può richiedere la decompressione delle cisti nei casi di dolore più severo, e/o infezioni delle cisti che richiedono una terapia antibiotica (come ad esempio un chinolonico) o un drenaggio percutaneo. Il dolore acuto è in genere dovuto ad un'infezione o emorragia della cisti, raramente a rottura o torsione.

Cisti pancreatiche

Le cisti pancreatiche sono presenti in circa il 7-10% dei pazienti con ADPKD.

Malattie cardiache

Le valvulopatie sono presenti in circa il 25-30% dei pazienti con ADPKD. Le principali sono prolasso della valvola mitrale e insufficienza della valvola aortica. Le valvulopatie sono facilmente diagnosticate con l'ecocardiografia.

Sembra che i pazienti con ADPKD abbiano una maggiore incidenza di aneurismi coronarici e dissecazione delle arterie coronariche.

Piccoli versamenti pericardici, asintomatici, sono riscontrati più spesso nei pazienti con ADPKD che nella popolazione generale.

Diverticoli dell'apparato digerente

I diverticoli del colon sono più frequenti nei pazienti con ADPKD in dialisi mentre non sono più frequenti, rispetto alla popolazione generale, in pazienti uremici da altre cause. La sintomatologia associata ai diverticoli comprende il dolore addominale (che può essere difficilmente differenziato da quello dovuto alle cisti renali o epatiche), diarrea e sangue occulto positivo nelle feci. Le complicanze dei diverticoli, come la perforazione del colon, sembrano essere più frequenti nei pazienti con ADPKD rispetto ai pazienti con diverticoli senza ADPKD.

La malattia diverticolare del duodeno con nausea, vomito, dolori addominali, malassorbimento e

ostruzione del dotto epatico o pancreatico, può essere associata a ADPKD.

Ernie addominali e inguinali

Le ernie della parete addominali sono più frequentemente viste nei pazienti con ADPKD rispetto alla popolazione generale o con altre cause di insufficienza renale cronica.

I pazienti con ADPKD trattati con la dialisi peritoneale hanno una incidenza più elevata di ernia inguinale indiretta, dovuta probabilmente ad un'elevata frequenza di processo vaginale pervio.

Nefrolitiasi

La calcolosi renale può essere presente in circa il 25% dei pazienti con ADPKD. In circa il 50% dei casi i calcoli sono di acido urico e nel restante 50% di ossalato di calcio.

I fattori di rischio che predispongono alla nefrolitiasi i pazienti con ADPKD includono ridotto volume urinario (non nei pazienti in terapia con tolvaptan), ridotta citraturia e, meno frequentemente, iperuricosuria e ipercalcemia.

La possibile presenza di un calcolo deve essere sempre sospettata nei pazienti con ADPKD e dolore al fianco anche se la diagnosi differenziale ecografica può risultare difficile rispetto ad una colica renale in paziente senza ADPKD in quanto le grandi cisti possono non permettere la corretta visualizzazione delle prime vie urinarie e per la possibile presenza di calcificazioni delle pareti delle cisti. Spesso è necessario ricorrere alla TAC per la diagnostica differenziale.

Anche la terapia dei calcoli ostruenti è più complessa rispetto alla popolazione non affetta da ADPKD in quanto la dilatazione del sistema collettore è spesso assente per la presenza di cisti parapelviche e la litotrixxia extracorporea o la nefrostomia percutanea sono difficilmente effettuabili per la presenza di grosse cisti.

INFORMAZIONE E SUPPORTO AL PAZIENTE

Claudia Altobelli, Roberta Cerutti

La malattia policistica renale autosomica dominante (ADPKD) è la più comune patologia renale ereditaria responsabile della insufficienza renale terminale (ESRD) (37); tuttavia esiste ancora disinformazione relativamente alla malattia e alle sue complicanze, sia da parte dei colleghi medici che nella popolazione generale. Il tolvaptan è un antagonista della vasopressina che blocca in modo specifico il legame dell'arginina vasopressina (AVP) con i recettori V2 delle porzioni distali del nefrone ed è stato recentemente approvato come farmaco per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (29). Questo farmaco è stato introdotto in commercio in Giappone, Canada e numerosi paesi europei. In Italia il farmaco è rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale. Il tolvaptan viene definito "acquaretico" dal momento che induce una diuresi massiva facendo eliminare solo acqua senza modificare l'escrezione degli elettroliti. La poliuria e la polidipsia indotte dal farmaco potrebbero indurre i pazienti ad assumere il farmaco con irregolarità. Soprattutto i soggetti giovani, che non desiderano "svelare" la propria condizione patologica, potrebbero trovarsi a disagio nel giustificare l'elevata frequenza minzionale, la sete e il massivo introito di liquidi.

L'educazione del paziente è l'elemento vincente per il Nefrologo e per il paziente stesso. Solo educando ed informando il proprio assistito circa gli effetti del farmaco e le eventuali complicanze, lo si potrà rendere pienamente cosciente e libero nelle scelte terapeutiche. In questo modo il

paziente saprà come agire autonomamente in ogni circostanza, ma con la consapevolezza di avere a disposizione il Nefrologo in caso di necessità. Vivendo in un'epoca altamente tecnologica i pazienti sfruttano molto i social network e la messaggistica di gruppo per condividere le esperienze e i consigli, così da non sentirsi mai abbandonati al loro destino e trovare sempre uno stimolo alla completa aderenza alla terapia. La consapevolezza della non completa guaribilità della malattia, infatti, è un elemento estremamente demotivante, che va contrastato e supportato seguendo con attenzione i successi clinici. L'educazione non è rivolta solo al paziente ma deve essere estesa alla classe medica.

CRITERI DI ELEGGIBILITÀ

Secondo l'autorizzazione dell'EMA, il tolvaptan è indicato per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e insufficienza renale negli adulti affetti da ADPKD con CKD in stadio 1–3 cioè con eGFR >30 mL/min/1,73 m² ed evidenza di malattia in rapida progressione. In Italia AIFA ha definito dei criteri più stringenti per la esigibilità al rimborso ed è necessaria la registrazione del paziente in uno specifico registro. Si rimanda al documento AIFA per i dettagli, brevemente l'eleggibilità prevede la definizione della nefromegalia (attraverso ecografia o TAC o RMN). Inoltre i pazienti devono rispondere a criteri di rapida progressione. Tra i criteri della rapida progressione può essere considerato il declino di eGFR. In particolare un declino di eGFR ≥ 5 mL/min/1,73 m² in 1 anno oppure la riduzione di eGFR $\geq 2,5$ mL/min/1,73 m² per anno in un periodo di 5 anni. Un altro criterio è l'aumento del TKV $\geq 5\%$ per anno. Un ulteriore criterio si basa sulla classificazione prognostica della Mayo Clinic (classi 1C – 1E)(38) e infine un classificatorio prognostico clinico-genetico chiamato PROPKD score (39).

Prima di iniziare la terapia con il tolvaptan, inoltre bisogna assicurarsi che il paziente abbia una buona funzione epatica, la quale andrà monitorata mensilmente almeno nei primi 18 mesi.

L'utilizzo di tolvaptan appare meno problematico per i pazienti con età superiore ai 30 anni così come nella percezione dei medici riguardo alla potenziale compliance dei pazienti. La significativa modificazione dello stile di vita determina nei ragazzi più giovani un reale ostacolo tale da costituire rischio di sospensione. Bisogna considerare che accanto alla volontà dei pazienti di sottoporsi alla terapia, quindi di avere una possibilità di rallentare l'evoluzione della patologia renale, esiste la difficoltà relativa alla tollerabilità del trattamento. I deterrenti al trattamento con tolvaptan sono l'elevato introito di liquidi e l'elevata frequenza minzionale, nonché la necessità di sottoporsi mensilmente al monitoraggio degli enzimi epatici. Esistono infatti occupazioni che non permettono di allontanarsi costantemente dalla propria postazione, ciò fa sentire il paziente discriminato, ponendolo al bivio di dover scegliere tra la propria salute e il proprio lavoro.

IDRATAZIONE

È fondamentale istruire il paziente sulla necessità di una corretta idratazione. La quantità di liquidi assunti deve essere intorno ai 4-5 litri, al fine di evitare la disidratazione. I liquidi vanno assunti nel corso della giornata per garantire stabilmente la normo perfusione renale. Il paziente non dovrebbe mai avvertire il senso della sete, vorrebbe dire che si è già instaurata la risposta fisiologica ad una iniziale disidratazione. Inoltre dovrebbe bere 1 o 2 bicchieri di liquidi prima di andare a letto, a prescindere dalla sete percepita, e ripristinare i liquidi durante la notte a ogni episodio di minzione.

La volemia andrebbe valutata molto attentamente perché la disidratazione può essere percepita in modo differente da paziente a paziente. Per orientarci ci si può basare sulla pressione arteriosa, il peso corporeo, l'osmolarità plasmatica ed urinaria.

In caso di disidratazione bisogna adottare le opportune strategie in base alla gravità, tra cui l'interruzione della somministrazione di tolvaptan o la riduzione della dose e l'aumento dell'assunzione di liquidi. Speciale attenzione deve essere rivolta ai pazienti affetti da malattie che pregiudicano la corretta assunzione di liquidi o che sono a maggior rischio di deplezione idrica come in caso di vomito o diarrea. Inoltre nelle aree geografiche molto calde, durante la stagione estiva, bisognerebbe essere ancora più attenti a diagnosticare e trattare la disidratazione, invitando il paziente ad incrementare ulteriormente l'assunzione dei liquidi.

DIETA, ALIMENTAZIONE E ADERENZA ALLA TERAPIA

Come da scheda tecnica tolvaptan è in grado di sopprimere l'azione dell'AVP nel corso delle 24 ore quando viene assunto in due dosi refratte, somministrando la dose più elevata al mattino e la successiva dopo 8 ore circa in modo da minimizzare l'effetto diuretico nelle ore notturne.

Inoltre in tutti i soggetti con ADPKD, a prescindere dalla terapia con tolvaptan, sarebbe raccomandabile una dieta iposodica (<5g/die), un introito non elevato di proteine animali (1g/Kg/die), una minima assunzione di bevande contenenti caffeina (<2 bevande/die).

Bisognerebbe inoltre, stare attenti anche agli alimenti che influenzano il funzionamento del citocromo CYP4503A che è imputato nella metabolizzazione del tolvaptan.

Un sistema abbastanza rapido e facile per monitorare la aderenza alla terapia da parte del paziente è quello di misurare il peso specifico urinario ed eventualmente l'osmolalità urinaria. Se l'osmolalità urinaria rimane sotto i 300mOsm/L può essere assunta l'effettiva inibizione del recettore V2.

ORGANIZZAZIONE DELL'AMBULATORIO PER IL PAZIENTE CON ADPKD IN TRATTAMENTO CON TOLVAPTAN

Nadia Dallera, Giovanni Piscopo

La terapia con tolvaptan nel trattamento dell'ADPKD è complessa ed impegnativa al punto da ridisegnare la quotidianità del paziente in qualunque momento della sua giornata e condizionare i rapporti interpersonali. L'esperienza ha mostrato che i pazienti più motivati ad assumere la terapia sono coloro che hanno ereditato l'ADPKD e che hanno pertanto un vissuto familiare ricco di esperienze negative e di sofferenze. Molto complianti sono anche coloro che hanno trasmesso la malattia alla prole, in quanto vivono con angoscia il fatto che un proprio figlio possa dover condividere lo stesso destino e, sentendosi immotivatamente colpevoli di ciò, sono pertanto disposti ad assumere farmaci, pur con effetti collaterali a tratti considerabili invalidanti, di cui potrebbero giovare in un futuro i figli. I pazienti con mutazioni ex-novo che non hanno figli vanno invece più motivati per potenziare l'efficacia dell'assistenza fornita. Spesso la consapevolezza della non completa guaribilità della malattia diventa un elemento estremamente demotivante che va contrastato e supportato attraverso i successi clinici ottenuti finora. La preparazione del paziente necessita di tempi e luoghi idonei secondo un programma che va predefinito: non è sufficiente un colloquio affrettato ma diventa necessario dedicare più tempo, anche incontri multipli, non solo con il nefrologo ma anche con altre figure professionali, come l'infermiere e dove disponibile può essere utile anche il supporto di uno psicologo.

Fulcro del primo colloquio è l'educazione terapeutica, includente l'informazione e l'apprendimento

della terapia, l'autogestione della cura con l'obiettivo di aiutare e sensibilizzare non solo i pazienti ma anche le loro famiglie a comprendere l'importanza del trattamento e quanto questo andrà ad influenzare la loro vita. Si comprende così l'importanza di un percorso educativo da strutturare progressivamente.

La gestione dei pazienti richiede un ambulatorio, con personale specificamente dedicato, che diventa un aspetto centrale del loro trattamento, con diverse figure professionali di costante riferimento, che siano a conoscenza non solo del quadro clinico soprattutto renale ed epatico del paziente ma anche di quello psicologico e sociale e delle predisposizioni attitudinali (40).

Quindi l'informazione del paziente è un presupposto indispensabile per una buona accettazione e adesione ad una terapia che può apparire a tratti disabilitante e inficiare la compliance del paziente. La famiglia costituisce una delle variabili più importanti, a volte sottovalutata e trascurata, poiché la terapia con tolvaptan impone a tutto il nucleo familiare un adattamento alle mutate condizioni fisiche di un suo membro. L'accettazione del trattamento da parte dei familiari rappresenta un importante supporto per il paziente, ed un elemento fondamentale affinché la terapia abbia buon esito. La qualità della vita di un paziente di fatto non riguarda lui solo, ma l'intero sistema familiare in cui vive (41).

L'ambulatorio diventa un punto di riferimento fondamentale per i pazienti in terapia con tolvaptan, fra loro e il personale sanitario che lo gestisce si viene ad instaurare una sorta di partnership che garantisce lo stretto monitoraggio clinico dei pazienti e la compliance terapeutica.

La terapia con tolvaptan necessita di particolari accorgimenti che inizialmente possono risultare insuperabili o comunque particolarmente impegnativi. Fra questi la necessità di un'abbondante idratazione rappresenta sicuramente l'incombenza principale. Essa obbliga i pazienti a disporre in qualunque momento della giornata ed in qualunque luogo (ambiente domestico, lavorativo, di svago..) di acqua e di una toilette, o comunque della possibilità di poter urinare sempre e ovunque (diventa obbligatorio disporre anche di un contenitore per poter raccogliere le urine anche in auto in caso di emergenza). L'educazione terapeutica riguarda anche le tempistiche di assunzione del farmaco; le interazioni dietetiche e farmacologiche. Per aiutare un paziente che inizia la terapia e garantirne la compliance è bene che il reparto disponga di un opuscolo educativo che riassume le principali indicazioni e controindicazioni e raccolga consigli utili da fornirgli.

La gestione ambulatoriale del paziente affetto da ADPKD richiede necessariamente la cooperazione tra più figure professionali, sia mediche che non.

Nel momento in cui il paziente è considerato eleggibile al trattamento, eseguita una valutazione preliminare della funzione epatica, si rende necessario un monitoraggio clinico e laboratoristico, più serrato (mensile per i primi 18 mesi di terapia e quindi trimestrale)(42), volto a valutare la tollerabilità del paziente al farmaco e ad individuare precocemente eventuali effetti collaterali della terapia.

L'assistenza al paziente in terapia con tolvaptan deve avere necessariamente le seguenti caratteristiche:

- Possibilità di prenotazione interna delle visite nefrologiche di controllo,
- Sportello telefonico di assistenza al paziente,
- Accesso privilegiato al Laboratorio Analisi.

POSSIBILITÀ DI PRENOTAZIONE INTERNA DELLE VISITE NEFROLOGICHE DI CONTROLLO

La necessità di visite e controlli laboratoristici mensili o trimestrali, richiede la possibilità, da parte dell'ambulatorio nefrologico, di gestire l'agenda delle prenotazioni ambulatoriali in maniera

autonoma ed indipendente dal Centro Unico Prenotazioni (CUP) Ospedaliero, onde evitare pericolosi ed inutili ritardi nel follow-up del paziente in terapia.

SPORTELLO TELEFONICO DI ASSISTENZA AL PAZIENTE

Il paziente in terapia, nei periodi di intervallo inter-visita, deve avere la certezza di poter contattare telefonicamente il Centro Nefrologico di riferimento.

Dovrebbe pertanto essere allestito uno sportello di assistenza telefonica, mediante il quale il paziente possa riferire al Personale Sanitario eventuali problematiche o necessità intercorrenti al fine di una più corretta ed immediata risoluzione delle stesse. Si suggerisce, magari, di attivarlo in fasce orarie prestabilite, preferibilmente quotidianamente.

COMPLICANZE AD IMPATTO MULTIDISCIPLINARE

Paolo Manunta

CALCOLOSI

La calcolosi ha una frequenza del 20%-35% fra i pazienti affetti dalla malattia; in due terzi dei casi i pazienti sono sintomatici. I calcoli sono costituiti principalmente da acido urico e/o ossalato di calcio. La malattia predispone alla calcolosi in quanto vi è una maggior tendenza alla stasi urinaria e alla concomitante presenza di fattori metabolici quali un pH urinario tendenzialmente acido, una bassa concentrazione di citrato ed una ridotta eliminazione dell'ammonio (43). È in questo aspetto clinico della malattia renale policistica che la TC risulta particolarmente utile nella fase diagnostica, dato che permette di visualizzare calcoli che possono sfuggire all'indagine ecografica. Ecograficamente inoltre è spesso difficile distinguere tra calcoli, pareti ispessite delle cisti e calcificazioni parenchimali. Utile il dosaggio di calciuria, ossalati e citrati urinari per la valutazione dei fattori predisponenti (44). La prevenzione della nefrolitiasi in corso di ADPKD non è diversa rispetto a quanto si possa applicare alla popolazione generale. La somministrazione di citrato di potassio è infatti la terapia di scelta nella maggior parte dei casi. Il trattamento dei calcoli ostruenti risulta però ovviamente più complicato nei pazienti policistici. La litotrissia mediante onde d'urto e la nefrolitotomia per via percutanea nelle forme non avanzate di malattia non sono controindicate e a tutt'oggi hanno dato risultati soddisfacenti in assenza di sviluppo di ulteriori complicanze.

ANEURISMI INTRACRANICI

È risaputo che nei pazienti affetti dalla malattia vi sia una maggior prevalenza di aneurismi intracranici (AIC). Gli aneurismi intracranici infatti nei pazienti affetti da ADPKD hanno una prevalenza pari al 9%-12% rispetto al 2%-3% osservato nella popolazione generale (45). Tali malformazioni, rilevate in presenza di entrambe le mutazioni (PKD1 e PKD2) responsabili di malattia policistica, vengono spesso diagnosticate casualmente e non danno sintomi, se non quando provocano un effetto massa importante o quando vanno incontro a rottura. I pazienti policistici hanno una probabilità 3 volte maggiore di avere degli AIC rispetto alla popolazione generale, ma a fronte di questo non è stata riscontrata una maggior frequenza di rottura. Il principale quesito da porsi è chi sottoporre ad una angio-risonanza magnetica (Angio RMN) dell'encefalo e con che frequenza ripetere i successivi controlli (46). Uno dei fattori di rischio sicuramente più importanti è la storia familiare. Normalmente la prevalenza di AIC nei pazienti ADPKD è pari appunto al 9-12%, ma in presenza di storia familiare positiva questa sale sino al 20%-27%. Si è visto che nei soggetti a rischio la rottura avviene mediamente intorno ai 40 anni, in età

quindi più giovane rispetto a quanto osservato nella popolazione generale (47). Tale fenomeno si manifesta generalmente con cefalea ad insorgenza improvvisa e a carattere estremamente violento. Fattori di rischio per la rottura sono la posizione degli aneurismi con un rischio maggiore quando questi sono situati nel circolo posteriore, storia familiare di AIC o storia personale di altri eventi neurologici a carattere emorragico (ESA). Nei pazienti policistici gli AIC sono però generalmente localizzati nella parte anteriore del circolo di Willis (80%-90% dei casi). Nella maggior parte dei casi gli aneurismi vengono rilevati quando ancora sono di dimensioni inferiori ai 7 mm se viene adottato un adeguato programma di screening in pazienti ancora asintomatici. Non vi sono però ancora linee guida ben precise e comunemente accettate circa le tempistiche e la frequenza dello screening. La letteratura suggerisce che debbano essere indagati solo i pazienti con storia familiare di AIC o personale di emorragia intracranica o coloro che svolgono professioni ad alto rischio (ad esempio i membri dell'aeronautica). La metodica di elezione è la Angio RMN o una AngioTC, anche se chiaramente si predilige la prima risparmiando l'utilizzo di mezzo di contrasto iodato in pazienti con una nota sofferenza renale cronica sottostante. Coloro che hanno storia familiare positiva, ma non sono risultati affetti da AIC dovrebbero quindi essere ricontrollati entro 5 – 10 anni. A fronte di quanto riportato in letteratura, nella pratica clinica dovrebbe comunque essere consigliato screening mirato alla ricerca di AIC a tutti i pazienti affetti da ADPKD. Molti pazienti non sono infatti a conoscenza della storia familiare e alcuni verosimilmente presentano una prima mutazione in assenza di chiara ereditarietà di malattia. Tale atteggiamento diagnostico sarebbe fortemente consigliato in considerazione dell'elevato tasso di mortalità e della gravità delle complicanze correlate alla rottura degli AIC, nonostante la loro relativamente bassa prevalenza.

Per quanto riguarda l'aspetto terapeutico, in caso di evidenza di AIC è consigliato un atteggiamento conservativo per coloro con un aneurisma inferiore ai 7 mm, asintomatico e posizionato nel circolo anteriore. I fattori di rischio su cui è però doveroso intervenire al fine di rallentare la crescita di tali malformazioni sono in particolar modo il tabagismo, l'ipertensione arteriosa, il consumo di alcool e più in generale tutti quelli correlati alle patologie cardiovascolari.

L'approccio terapeutico è invece differente per gli aneurismi superiori ai 7 mm o siti nel circolo posteriore. In questo caso la valutazione deve essere multidisciplinare, con il coinvolgimento di neuroradiologici e neurochirurghi. È comunque preferibile a tutt'oggi, qualora possibile, l'approccio endovascolare piuttosto che quello chirurgico a cielo aperto.

INFEZIONE E SANGUINAMENTO DELLE VIE URINARIE

Le infezioni delle vie urinarie sono comuni nei pazienti affetti da ADPKD con una frequenza del 30-50% . Generalmente i patogeni più coinvolti sono batteri Gram negativi a provenienza intestinale. Esattamente come nella popolazione generale, le donne sono più colpite rispetto agli uomini soprattutto per quanto riguarda cistiti ed uretriti (48). Il trattamento deve essere comunque il più tempestivo possibile per evitare l'estensione dell'infezione sino a quadro di pielonefrite franca o di sovrainfezione delle cisti. I sintomi più frequenti sono dolore addominale o al fianco, spesso accompagnati da febbre e rialzo degli indici di flogosi. La diagnostica segue esattamente lo stesso iter di quello approntato per la popolazione generale: valutazione degli indici di fase acuta, esame chimico-fisico delle urine, urinocoltura, emocultura in caso di piressia elevata o di sintomi sistemici. Nel sospetto di infezione di una o più cisti risulta inoltre fondamentale indagarne l'aspetto, cioè se si presentano con una morfologia complessa, plurisepimentate, ascessualizzate o a contenuto emorragico o particolato. A tal fine risultano sicuramente utili esami TC o RMN pure per una valutazione iniziale, quando l'ecografia non risultasse diagnostica. Nel caso anche questi non fossero dirimenti, un sistema molto più sensibile per rilevare le sedi di infezione è sicuramente

la PET con FDG.

La terapia mirata dovrebbe comprendere la somministrazione di antibiotici capaci di diffondere facilmente a livello delle cisti, come la Ciprofloxacina o altri Fluorochinolonici inizialmente anche per via orale. Nel caso di interessamento sistemico o di difficile risoluzione va preso però in considerazione l'utilizzo di antibiotici per via endovenosa. Ovviamente la terapia antibiotica deve essere impostata secondo antibiogramma, quando questo sia disponibile e proseguita sino a negativizzazione degli indici di fase acuta e degli esami colturali.

Per i casi di pielonefrite isolata, la terapia antibiotica dovrebbe avere una congrua durata di almeno 10-14 giorni. In caso di riscontro di cisti infetta la terapia deve essere protratta per 4 o 6 settimane. Non è da escludere anche l'opzione del drenaggio della cisti, qualora questa fosse di tipo complesso e infetto. In caso di evoluzione verso l'ascesso perinefrico sarà necessario proseguire l'antibiotico sino a completa risoluzione o prendere in considerazione l'evacuazione della raccolta. Peraltro, nell'evenienza in cui una cisti complessa o infetta risultasse di dimensioni maggiore ai 5 cm, potrebbe risultare difficile da eradicare con la sola terapia antibiotica. In questo caso è da considerare l'approccio invasivo mediante drenaggio percutaneo o chirurgico.

Il sanguinamento delle cisti è anch'esso un'evenienza piuttosto frequente in corso di ADPKD e si associa a febbre e spesso, seppure non sempre, ad ematuria. Il sanguinamento cistico in assenza di ematuria può essere presente in caso di emorragia intracistica senza fuoriuscita di sangue all'esterno della stessa. Il processo emorragico di una cisti si risolve generalmente in un periodo compreso tra i 2 e i 7 giorni. Raramente i sanguinamenti delle cisti determinano gravi complicanze quali ematomi retroperitoneali o subcapsulari, più frequentemente possono essere osservate sovrainfezione delle cisti o coliche renali secondarie al passaggio di coaguli a livello ureterale.

In tutti i casi di ematuria è comunque doverosa l'esecuzione di un'ecografia addome soprattutto al fine di escludere altre cause di sanguinamento seppure meno probabili (ad es. neoplasie). Ecograficamente sono visibili cisti ad elevato contenuto proteinaceo talora databili in diversi periodi di sanguinamento.

Al fine comunque di prevenire le infezioni del tratto urinario e di contenere le complicanze (sovrainfezioni, coliche ecc.) in caso di sanguinamento cistico si raccomandano caldamente SEMPRE adeguato apporto idrico (almeno 2l di acqua die) e corretto stile di vita.

INGOMBRO ADDOMINALE

La presenza contemporanea delle cisti a livello renale bilaterale e pure a livello epatico, talora di dimensioni realmente considerevoli, può causare importante ingombro a livello della cavità addominale con conseguente sintomatologia e disagio psicofisico per il paziente. Generalmente i sintomi maggiormente riferiti dai pazienti includono dispepsia e senso precoce di sazietà, dolore lombare, reflusso gastroesofageo, disturbi dell'alvo e, in taluni casi, grave disagio psicologico e rifiuto della propria immagine per l'importante aumento della circonferenza addominale. Spesso l'ingombro viene causato soprattutto dalle cisti epatiche. Esse sono la manifestazione extrarenale più frequente in ADPKD. Verso la quarta decade di vita almeno l'80% dei pazienti presenta ad indagine RMN la presenza di cisti epatiche in numero e dimensioni variabili. Tale manifestazione colpisce soprattutto le donne, essendo la crescita delle cisti epatiche apparentemente sensibile agli estrogeni. I fattori di rischio includono infatti plurime gravidanze e assunzione protratta di terapia estrogenica. Esattamente come per le cisti renali, anche quelle epatiche possono andare incontro ad infezione, rottura o emorragia. A differenza di queste però le cisti epatiche non portano mai a perdita di funzione d'organo. Una prima valutazione dell'aspetto del fegato viene già effettuata solitamente con l'ecografia addominale. Gli esami di secondo livello prevedono anche in questo

caso valutazione mediante TC o RMN.

Spesso i pazienti chiedono con insistenza una soluzione definitiva al problema dell'ingombro addominale che paradossalmente li spaventa e provoca loro un disagio maggiore rispetto allo stato di insufficienza renale, di ipertensione arteriosa e al problema delle frequenti infezioni. Nella realtà ambulatoriale non è inusuale infatti la richiesta di un intervento chirurgico risolutivo volto alla eradicazione delle cisti.

Storicamente l'intervento di decorticazione renale ha visto intorno agli anni '90 un periodo di grande entusiasmo, ma con risultati sicuramente discutibili e notevoli complicanze ed eventi comorbidi quali infezioni ed emorragie. A fronte comunque delle possibili conseguenze negative, l'aspetto determinante nel definire questo approccio sicuramente non efficace risultava legato allo sviluppo di nuove cisti e all'ulteriore espansione di quelle già presenti.

L'approccio chirurgico a livello epatico viene invece preso in considerazione più frequentemente, seppure sempre con molta cautela. Le possibilità terapeutiche includono l'aspirazione percutanea o la scleroterapia con etanolo, fino ad arrivare alla fenestrazione delle cisti o all'epatectomia parziale (49). Quest'ultima opzione è da riservarsi però solo ai pazienti con quadri severi di epatomegalia garantendo comunque in caso di resezione il mantenimento di almeno 2 segmenti epatici contigui con sufficiente comparto venoso. Anche nel caso delle cisti epatiche esiste comunque la possibilità di un rapido riformarsi delle medesime con scarso beneficio a lungo termine (50).

In considerazione quindi dell'importante disagio legato all'ingombro addominale e della scarsa efficacia dell'approccio chirurgico, la terapia deve essere volta soprattutto alla riduzione della sintomatologia. Utile un'adeguata educazione alimentare, l'utilizzo di procinetici e di gastroprotettori.

È molto importante inoltre nei casi di disagio psicologico e di rifiuto della propria immagine un adeguato iter di aiuto psicologico da condurre in stretta collaborazione tra nefrologo curante e psicoterapeuta.

ACCESSO PRIVILEGIATO AL LABORATORIO ANALISI

La necessità di controllo mensile o trimestrale degli indici di citolisi epatica rende improponibile l'utilizzo delle vie canoniche di esecuzione degli esami di laboratorio (prenotazione presso il CUP ed esecuzione del prelievo venoso presso il Centro Unico Prelievi Ospedaliero), per via dei tempi di attesa sia nella prenotazione dell'esame che nell'acquisizione del referto. Per ovviare a tali problematiche si suggerisce, in alternativa, l'attivazione di un canale privilegiato di accesso al Laboratorio Analisi in modo che, nel giorno della visita, presso l'Ambulatorio di Nefrologia, venga eseguito anche il prelievo venoso al paziente. Il campione di sangue venoso andrebbe quindi inviato direttamente al Laboratorio Analisi, che dovrebbe provvedere in giornata alla refertazione. Questo assicura l'immediata identificazione degli effetti collaterali ed il rapido intervento terapeutico da parte del Medico.

Di importanza non trascurabile, inoltre, la non rimborsabilità (secondo gli ultimi LEA 2018) degli esami di laboratorio previsti per il monitoraggio, con possibile esborso economico considerevole da parte del paziente.

L'organizzazione e la gestione dell'ambulatorio dedicato al paziente in terapia con tolvaptan richiede, pertanto, uno sforzo aggiuntivo notevole per il personale (sia medico che paramedico) in quanto, mensilmente, dovranno essere predisposti:

- Giornate dedicate alla visita del paziente in trattamento, aggiuntive rispetto a quelle già

previste per gli altri pazienti nefropatici;

- Impegno aggiuntivo da parte del personale infermieristico per l'esecuzione dei prelievi venosi ed il successivo smistamento presso il laboratorio analisi;
- Impegno aggiuntivo per l'emissione delle ricette per l'esecuzione degli esami di laboratorio;
- Impegno orario aggiuntivo da parte del personale sanitario per la creazione dello sportello di assistenza al paziente, che dovrà necessariamente prevedere la collaborazione sia del personale infermieristico (da impegnare in una sorta di triage telefonico) che medico;
- Carico di lavoro aggiuntivo per la programmazione delle visite e dei prelievi mensili.

Inoltre, sarà necessaria una formazione specifica del personale infermieristico, che dovrà essere addestrato a conoscere le esigenze del paziente in trattamento con tolvaptan.

BIBLIOGRAFIA

1. Pippias M, Kramer A, Noordzij M, et al. (2017) The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J* 10 (2):154-169. doi:10.1093/ckj/sfw135
2. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. (2018) The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J* 11 (1):108-122. doi:10.1093/ckj/sfx149
3. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al. Wgikd (2014) 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* 86 (6):1244-1252. doi:10.1038/ki.2014.120
4. Solazzo A, Testa F, Giovanella S, Busutti M, Furci L, Carrera P, Ferrari M, Ligabue G, Mori G, Leonelli M, Cappelli G, Magistrini R (2018) The prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): A meta-analysis of European literature and prevalence evaluation in the Italian province of Modena suggest that ADPKD is a rare and underdiagnosed condition. *PLoS One* 13 (1):e0190430. doi:10.1371/journal.pone.0190430
5. Eijan J (1993) EPIDEMIOLOGY OF AUTOSOMAL-DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY-DISEASE IN GALICIA – IMPACT OF RENAL REPLACEMENT THERAPY. *Nefrologia* 13 (2):122-126.
6. Corradi V, Gastaldon F, Virzi GM, et al. (2010) Epidemiological and molecular study of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in the province of Vicenza, Italy: possible founder effect? *G Ital Nefrol* 27 (6):655-663.
7. World MJ (2012) Military nephrology: a review of cases 1985-2011. *Journal of the Royal Army Medical Corps* 158 (4):300-304.
8. Patch C, Charlton J, Roderick PJ, Gulliford MC (2011) Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 57 (6):856-862.
9. Sweeney WE, Jr., Avner ED (2014) Pathophysiology of childhood polycystic kidney diseases: new insights into disease-specific therapy. *Pediatr Res* 75 (1-2):148-157. doi:10.1038/pr.2013.191
10. Neumann HP, Jilg C, Bacher J, et al. Else Kroener Fresenius AR (2013) Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrol Dial Transplant* 28 (6):1472-1487.
11. de Almeida E, Sousa A, Pires C, et al. (2001) Prevalence of autosomal-dominant polycystic kidney disease in Alentejo, Portugal. *Kidney Int* 59 (6):2374. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00758.x
12. Yersin C, Bovet P, Wauters JP, et al. (1997) Frequency and impact of autosomal dominant polycystic kidney disease in the Seychelles (Indian Ocean). *Nephrol Dial Transplant* 12 (10):2069-2074
13. Simon P, Le Goff JY, Ang KS, et al. (1996) (Epidemiologic data, clinical and prognostic features of autosomal dominant polycystic kidney disease in a French region). *Nephrologie* 17 (2):123-130
14. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, et al. (1998) Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron* 80 (4):421-427
15. Sandro Rossetti MA, Vickie Kubly V, Mark B. Consugar, et al. (2007) An Olmsted County Population-Based Study Indicates That PKD2 Is More Common Than Previously Described. *J Am Soc Nephrol* 18:365A
16. Davies F, Coles GA, Harper PS, et al (1991) Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. *The Quarterly journal of medicine* 79 (290):477-485
17. Dalgaard OZ (1957) Bilateral polycystic disease of the kidneys; a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand Suppl* 328:1-255.
18. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, et al. (1983) Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 2 (6):630-639.
19. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium (1994). *Cell* 77 (6):881-894.
20. Natoli TA, Smith LA, Rogers KA, et al. (2010) Inhibition of glucosylceramide accumulation results in effective blockade of polycystic kidney disease in mouse models. *Nat Med* 16 (7):788-792. doi:10.1038/nm.2171
21. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, et al. (2011) Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 (6):2462-2467. doi:10.1073/pnas.1011498108.
22. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL (2005) Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16 (1):46-51. doi:ASN.2004080660.
23. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, et al. (2006) Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar;21(3):598-604. DOI: 10.1093/ndt/gfi181
24. Masyuk TV, Masyuk AI, Torres VE, et al. (2007) Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. *Gastroenterology* 132 (3):1104-1116. doi:S0016-5085(06)02689-8.

25. Gattone VH, 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE (2003) Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 9 (10):1323-1326. doi:10.1038/nm935
26. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. (2010) Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 363 (9):820-829. doi:NEJMoa0907419.
27. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. (2010) Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 363 (9):830-840. doi:NEJMoa1003491.
28. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al., Investigators TT (2012) Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 367 (25):2407-2418. doi:10.1056/NEJMoa1205511
29. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Investigators RT (2017) Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 377 (20):1930-1942. doi:10.1056/NEJMoa1710030
30. Miranda CA, Lee JW, Chou CL, Knepper MA (2014) Tolvaptan as a tool in renal physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 306 (3):F359-366. doi:10.1152/ajprenal.00330.2013
31. Hirai K, Shimomura T, Moriwaki H, et al. (2016) Risk factors for hypernatremia in patients with short- and long-term tolvaptan treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 72 (10):1177-1183. doi:10.1007/s00228-016-2091-4
32. Woodhead JL, Brock WJ, Roth SE, et al. (2017) Application of a Mechanistic Model to Evaluate Putative Mechanisms of Tolvaptan Drug-Induced Liver Injury and Identify Patient Susceptibility Factors. *Toxicol Sci* 155 (1):61-74. doi:10.1093/toxsci/kfw193
33. Rondon-Berrios H, Berl T (2015) Mild Chronic Hyponatremia in the Ambulatory Setting: Significance and Management. *Clin J Am Soc Nephrol* 10 (12):2268-2278.
34. Muto S, Okada T, Yasuda M, et al. (2017) Long-term safety profile of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease patients: TEMPO Extension Japan Trial. *Drug Healthc Patient Saf* 9:93-104.
35. Sans-Atxer L, Joly D (2018) Tolvaptan in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 11:41-51.
36. Torres VE, Harris PC, Pirson Y (2007) Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 369 (9569):1287-1301. doi:10.1016/S0140-6736(07)60601-1
37. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. the CI (2014) Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Simple Model for Selecting Patients for Clinical Trials. *J Am Soc Nephrol*. doi:10.1681/ASN.2013101138
38. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Rousseau A, et al. (2016) The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 27 (3):942-951. doi:10.1681/ASN.2015010016
39. Stack AG (2003) Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 41 (2):310-318. doi:10.1053/ajkd.2003.50038
40. Golper T (2001) Patient education: can it maximize the success of therapy? *Nephrol Dial Transplant* 16 Suppl 7:20-24.
41. Muller RU, Haas CS, Sayer JA (2018) Practical approaches to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease patients in the era of tolvaptan. *Clin Kidney J* 11 (1):62-69. doi:10.1093/ckj/sfx071
42. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW (1993) Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 22 (4):513-519.
43. Grampas SA, Chandhoke PS, Fan J, Glass MA, Townsend R, Johnson AM, Gabow P (2000) Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 36 (1):53-57. doi:10.1053/ajkd.2000.8266
44. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH (2011) Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke* 42 (1):204-206. doi:STROKEAHA.110.578740
45. Rozenfeld MN, Ansari SA, Shaibani A, et al. (2014) Should patients with autosomal dominant polycystic kidney disease be screened for cerebral aneurysms? *AJNR Am J Neuroradiol* 35 (1):3-9. doi:10.3174/ajnr.A3437
46. Irazabal MV, Huston J, 3rd, Kubly V, et al. (2011) Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6 (6):1274-1285. doi:10.2215/CJN.09731110
47. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al. for Conference P (2015) Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. doi:10.1038/ki.2015.59
48. Cnossen WR, Drenth JP (2014) Polycystic liver disease: an overview of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Orphanet J Rare Dis* 9:69. doi:10.1186/1750-1172-9-69
49. Hogan MC, Norby SM (2010) Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 17 (3):e1-e16. doi:10.1053/j.ackd.2010.01.005