

Tolvaptan nei pazienti affetti da malattia del rene policistico autosomico dominante: l'esperienza di vicenza, dalle linee guida alla pratica clinica

Articoli Originali

Anna Giuliani^{1,2}, Davide Marturano^{2,3}, Valentina Corradi^{1,2}, Carlotta Caprara², Matteo Rigato^{1,2}, Matteo Marcello^{2,4}, Fiorella Gastaldon^{1,2}, Claudio Ronco^{1,2,3}, Monica Zanella^{1,2}

1 Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italia

2 International Renal Research Institute of Vicenza (IRRIV), Vicenza, Italia

3 DIMED, Università di Padova, Padova, Italia

4 Libera Università Vita Salute San Raffaele, Milano, Italia



Anna Giuliani

Corrispondenza a:

Anna Giuliani

Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto

International Renal Research Institute of Vicenza (IRRIV)

Ospedale San Bortolo, Viale Rodolfi 37, 36100 Vicenza, Italia

E-mail: annagiuliani84@gmail.com

ABSTRACT

La malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è una patologia renale ereditaria e rappresenta il 10% delle cause di insufficienza renale terminale. Fino ad alcuni anni fa non erano disponibili terapie specifiche e il trattamento si avvaleva soltanto di misure preventive, utili a rallentare lo sviluppo dell'uremia. Nel 2012 è stato pubblicato lo studio TEMPO 3:4 che ha portato all'approvazione del tolvaptan per "rallentare la progressione dell'insufficienza renale nei pazienti adulti affetti da ADPKD, con insufficienza renale cronica stadio 1-3 ed evidenza di malattia rapidamente progressiva".

In Italia il tolvaptan è prescrivibile dal 2016 e rimborsabile dal 2017. Ad aprile 2020 la rimborsabilità è stata estesa anche all' insufficienza renale cronica stadio 4 iniziale (GFR >25 ml/min), in accordo con le raccomandazioni europee.

L'introduzione del farmaco ha reso necessaria una riorganizzazione degli ambulatori nefrologici, essendo diventato fondamentale garantire un ambulatorio dedicato ai pazienti affetti da ADPKD nel quale poter identificare i pazienti eleggibili al farmaco e monitorarli frequentemente, come raccomandato.

In questo elaborato presentiamo la nostra esperienza con il tolvaptan degli ultimi tre anni, ponendo attenzione non solo al profilo di sicurezza e tollerabilità del farmaco, ma anche all'impatto che la terapia ha avuto sulla riorganizzazione dell'attività assistenziale.

L'impiego della telemedicina potrebbe essere utile, da un lato a ridurre i costi dell'assistenza, dall'altro a diminuire la percezione di malattia nei pazienti in stadio iniziale di CKD.

PAROLE CHIAVE: ADPKD, tolvaptan, telemedicina, costi dell'assistenza

Introduzione

La malattia del rene policistico autosomica dominante (ADPKD) è la più comune malattia ereditaria renale, ed è presente in circa il 10% dei pazienti in terapia sostitutiva renale [1]. È una patologia che esordisce tipicamente in età adulta e all'incirca il 70% dei pazienti raggiunge lo stadio terminale dell'insufficienza renale all'età di 58 anni [2]. La malattia presenta tuttavia un'estrema variabilità fenotipica sia inter che intra familiare, legata alla complessità genetica, motivo per cui alcuni pazienti hanno un decorso della malattia più aggressivo con necessità di trattamento sostitutivo anche prima dei 40 anni, mentre altri presentano un decorso più lento, e non raggiungono mai lo stadio terminale dell'insufficienza renale cronica (IRC), neanche in età avanzata [3].

Nella maggioranza dei casi, la malattia è causata da mutazioni nei geni PKD1 e PKD2, che codificano rispettivamente per la policistina 1 e 2. Queste proteine di membrana sono localizzate nel ciglio primario ed interagiscono tra loro formando un canale per il calcio. La loro interazione è cruciale per il corretto funzionamento del canale per cui, anche se la mutazione interessa una sola delle due proteine, il canale risulta disfunzionante. Le mutazioni in PKD1, riguardanti il 75-78% dei casi, sembrano correlate a fenotipi clinici più gravi, con manifestazioni precoci che portano all'IRC terminale mediamente 20 anni prima rispetto alle forme con mutazioni in PKD2, responsabili del 15% circa dei casi. Nei rimanenti 7-10% dei casi, non vengono identificate mutazioni né in PKD1 né in PKD2. Si tratta di casi definiti geneticamente irrisolti (GUR), nei quali non è possibile identificare la mutazione perché localizzata all'interno di regioni del gene non valutabili. In alcuni di questi casi GUR sono state identificate mutazioni in altri geni (PKHD1, GANAB, DNAJ11) [4,5].

Fino alla scorsa decade, il trattamento dell'ADPKD non prevedeva una terapia specifica, ma solo misure generali di prevenzione finalizzate a rallentare la progressione dell'IRC. Alcuni farmaci modificanti il decorso della malattia (disease-modifying drugs), come ad esempio gli inibitori di mTOR, hanno mostrato risultati promettenti in studi preclinici, ma i successivi trial clinici non ne hanno confermato l'efficacia [6–8]. La prima vera svolta si è avuta nel 2012, con lo studio TEMPO 3:4. In questo studio è stato valutato l'effetto del tolvaptan in pazienti affetti da ADPKD con GFR >60 mL/min e volume renale totale (TKV) >750 mL. Il tolvaptan è un antagonista del recettore V2 della vasopressina e agisce bloccando i recettori a livello renale e il successivo segnale mediato da cAMP, il quale è coinvolto nella crescita delle cisti. Nello studio TEMPO 3:4, il tolvaptan si è dimostrato efficace nel rallentare la crescita renale e la perdita di eGFR rispettivamente del 49% e del 26% annuo (TKV da 5.5% al 2.8%, eGFR da 3.70 a 2.72 mL/min/1.73m²) durante un periodo di osservazione di 3 anni [9]. Sulla base di questi risultati, nel 2015 la European Medicine Agency (EMA) ha approvato l'uso del tolvaptan per rallentare la progressione dello sviluppo delle cisti e dell'insufficienza renale nei pazienti adulti con ADPKD ed IRC stadio 1-3, con evidenza di malattia rapidamente progressiva, definita sulla base delle raccomandazioni ERA-EDTA [10]. Tra i criteri da soddisfare, secondo le raccomandazioni, deve essere presente almeno uno tra: la perdita del filtrato glomerulare, nella misura di 2.5 mL/min/1.73 m² per anno in 5 anni, o la riduzione di 5 mL/min/1.73 m² in un anno; l'aumento del volume totale renale del 5% per anno su almeno 3 misurazioni, eseguite a distanza minima di 6 mesi; la possibilità di definire la patologia nelle classi 1C-1E secondo la classificazione della Mayo Clinic; un PRO-PKD score >6. Mentre la Mayo Clinic ADPKD Classification tiene conto di età, altezza e altri parametri morfologici (volumi totali renali), il PRO-PKD score assegna dei punti in base al sesso (il sesso maschile peggiora la prognosi), alla clinica (nello specifico la comparsa di ipertensione o problematiche urologiche prima dei 35 anni di età) e al tipo di mutazione genetica (mutazioni troncanti o non-troncanti sul gene PKD1 sono associate ad un peggior andamento), un punteggio complessivo superiore a 6 è maggiormente correlato ad una rapida progressione di malattia.

Nel 2017, l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), ha approvato la rimborsabilità per il tolvaptan nei pazienti ADPKD "rapidi progressori" con IRC stadio 1-3. Nello stesso anno, sono stati pubblicati i risultati dello studio Reprise, che hanno confermato l'efficacia del tolvaptan nel rallentare il declino del eGFR anche negli stadi più avanzati di IRC (GFR 25-65 mL/min) [11]. In accordo con questi risultati, EMA ed FDA hanno esteso le indicazioni d'uso all'IRC 4 stadio. Nel 2020 anche l'AIFA ha recepito l'estensione dell'indicazione ed il farmaco al momento è prescrivibile e rimborsale nei pazienti con eGFR fino a 25 mL/min.

Il tolvaptan è nella maggior parte dei casi ben tollerato tuttavia, a causa dell'effetto acquaretico e del rischio di epatotossicità, è necessario uno stretto monitoraggio per valutare la tollerabilità clinica, lo stato volemico, un eventuale rapido incremento della sodiemia e degli enzimi epatici. Sul foglietto illustrativo è raccomandato il controllo degli esami ematici mensile durante i primi 18 mesi di terapia e successivamente ogni 3 mesi.

D'altra parte il beneficio atteso è stimato in un ritardo di inizio della terapia sostitutiva di circa 1 anno ogni 4 anni di terapia [10], motivo per cui le Unità di Nefrologia hanno dovuto riorganizzare l'assistenza ai pazienti con ADPKD al fine di poter garantire la prescrizione del farmaco e soprattutto il follow-up. Laddove non fosse già presente, è stato necessario identificare personale dedicato che potesse valutare l'eleggibilità al tolvaptan ed al contempo garantire il monitoraggio frequente.

D'altra parte, i frequenti accessi in ospedale per prelievi e visite di controllo rappresentano non solo un aumento del carico per il medico, ma anche e soprattutto un incremento della percezione della malattia per il paziente. Questo è ancor più rilevante se consideriamo che nella maggior parte dei casi i pazienti sono in una fase iniziale di IRC, nella quale, in assenza della terapia, farebbero controlli annualmente o semestralmente.

In questo studio, presentiamo la nostra esperienza triennale nell'uso del tolvaptan in pazienti affetti da ADPKD.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto presso l'ospedale San Bortolo di Vicenza, nel quale l'ambulatorio dedicato alle malattie genetiche esiste dal 2007 e garantisce la presa in carico dei pazienti affetti da malattie genetiche nefrologiche. L'ambulatorio è supportato da un laboratorio di Genetica nel quale collaborano due genetiste biologhe. Dal 2018, ovvero da quando abbiamo iniziato a prescrivere il tolvaptan, complessivamente tre medici nefrologi sono stati dedicati all'ambulatorio delle malattie genetiche.

Nel periodo compreso tra aprile 2018 e giugno 2021, abbiamo trattato complessivamente 25 pazienti.

Sono state seguite le indicazioni al trattamento riportate sul "position statement sull'impiego del tolvaptan nei pazienti affetti da rene policistico" della Società Italiana di Nefrologia (SIN), pubblicato nel 2017, subito dopo l'approvazione dell'AIFA. I criteri prescrittivi sono riassunti nella Tabella I.

All'avvio del trattamento sono stati raccolti dati demografici e clinici. Il dosaggio di partenza del tolvaptan è stato di 45 mg al mattino e 15 mg al pomeriggio, assunto quotidianamente. La dose è stata titolata mensilmente, monitorando tolleranza ed esami ematici, fino al dosaggio massimo di 90/30 mg.

L'analisi genetica è stata condotta nei pazienti senza storia familiare di malattia per ottenere diagnosi di certezza, o in quelli in cui la malattia rapidamente progressiva doveva essere valutata attraverso il PROPKD score. È stata inoltre proposta a tutti i pazienti in età fertile in prospettiva di

una gravidanza o in quelli con figli, con l'intenzione di dare a questi ultimi l'opportunità, al raggiungimento della maggiore età e qualora lo volessero, di avere una diagnosi precoce.

L'analisi dei geni PKD1, PKD2 e PKHD1 è stata condotta mediante Next Generation Sequencing con tecnologia a cattura e arricchimento dei target (NGS, NES-v3, Sophia genetics by MiSeqDx, Illumina). Le varianti identificate sono state validate con analisi di sequenziamento Sanger (3500 Genetic Analyzer Applied Biosystem).

Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato e lo studio è stato approvato dal comitato etico locale.

Età	>18 anni e <55 anni
IRC	GFR compreso tra 89-25 mL/min/1.73m ² , valutato con l'equazione CKD-EPI
Diagnosi certa per la forma tipica di ADPKD	1) Storia familiare positiva con criteri Pei aggiustati per età 2) Test genetico positivo
Nefromegalia	1) RM/TC: TKV >750 mL o htTKV >600 mL o diametro bipolare renale >16.7 cm 2) Ecografia: diametro bipolare >16.8 cm
Malattia rapidamente progressiva	1) Perdita di GFR >5 mL/min/1.73m ² all'anno negli ultimi 12 mesi 2) Perdita di GFR >2.5 mL/min/1.73m ² all'anno negli ultimi 5 anni 3) Aumento di TKV >5% all'anno, valutato con RM o TC 4) Stadio 1C-1E della Mayo Clinic 5) PROPKD score >6
<i>Legenda:</i> IRC, insufficienza renale cronica; GFR, velocità di filtrazione glomerulare valutata con CKD-EPI; ADPKD, sindrome del rene policistico autosomico dominante; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata; TKV, volume totale renale; htTKV, volume totale renale aggiustato per altezza	

Tabella I: indicazioni italiane per la prescrizione del tolvaptan secondo AIFA

Risultati

Nella Tabella I sono riassunti i criteri diagnostici utilizzati per reclutare i pazienti al trattamento con tolvaptan. Tutti i pazienti hanno ricevuto informazioni complete riguardo l'efficacia del trattamento e i possibili effetti collaterali. In particolare, sono stati illustrati il rischio di tossicità epatica, di disidratazione, poliuria e polidipsia, concentrando l'attenzione sulla necessità di avere accesso libero all'acqua.

Sono stati anche informati della necessità di frequenti prelievi ematici e visite mediche, mensili per i primi 18 mesi e successivamente trimestrali. Sono state date informazioni circa le interazioni del farmaco e la necessità per le donne di prevenire gravidanze durante il trattamento. Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella Tabella II.

La mediana dell'età di inizio del trattamento è stata di 45 anni (range interquartile 39-48). Il GFR è stato stimato mediante l'equazione CKD-EPI in tutti i pazienti tranne uno, per il quale, a causa delle caratteristiche antropometriche (superficie corporea di 2.3 m²) il GFR è stato misurato con scintigrafia renale con cromo-51 marcato con acido etilendiamminotetracetico (⁵¹Cr-EDTA). Il valore di GFR mediano è stato di 51 mL/min/1.73 m² (IQ 45-63).

Quattro pazienti non avevano una storia familiare positiva per ADPKD, per cui la diagnosi di certezza è stata ottenuta con il test genetico. In tutti i pazienti con storia familiare positiva la diagnosi di certezza è stata fatta con l'ecografia usando i Criteri Unificati di Pei [12]. Una mutazione patogenetica o verosimilmente patogenetica è stata identificata in 20 pazienti, dei quali 17 avevano una mutazione in PKD1, 14 troncanti e 3 non troncanti, e 3 pazienti avevano una mutazione in PKD2. In quattro pazienti sono state riscontrate mutazioni di incerto significato in PKD1. Interessante è la condizione di un paziente che presenta una mutazione in PKD1, di significato incerto, in associazione ad una mutazione patogenetica in PKHD1.

La nefromegalia è stata indentificata in tutti i pazienti tramite indagine ultrasonografica. In 6 pazienti (24%), per i quali né la clinica (perdita di GFR), né il PROPKD score sono stati sufficienti per definire i criteri di malattia rapidamente progressiva, sono state eseguite anche Risonanza Magnetica o Tomografia Computerizzata, per poter utilizzare la classificazione della Mayo Clinic.

La malattia rapidamente progressiva è stata identificata in 18/25 (72%) usando il criterio della perdita di GFR, in 1/25 (4%) utilizzando il PROPKD score e in 6/25 (24%) con la classificazione della Mayo-Clinic (classe 1C-1E) (Tabella II).

Due pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di poliuria e polidipsia incompatibili con il loro stile di vita. Le interruzioni sono state registrate rispettivamente dopo il primo e il sesto mese di terapia. Una paziente affetta anche da policistosi epatica è stata arruolata nonostante valori basali di gamma-glutamyl transferasi (γ GT) di 1.5 volte oltre il limite. La dose del tolvaptan, tuttavia, non è stata massimizzata, perché quando la dose è stata aumentata a 90/30 mg si è verificato un rialzo di γ GT di 3 volte e un leggero incremento della aspartato transaminasi (AST), che è regredito dopo la riduzione della dose.

Una paziente ha invece manifestato un importante rialzo dei valori delle transaminasi 4 mesi dopo l'inizio del farmaco (AST x 14: 502 U/L, ALT X 28: 997 U/L), in assenza di concomitante aumento della bilirubina, senza quindi rientrare nei criteri di Hy's. L'aumento delle transaminasi si è verificato alla dose intermedia 60/30 mg ed è lentamente regredito a distanza di 4 mesi dalla sospensione.

Non si segnalano rialzi significativi dei valori di acido urico agli esami di controllo, e il monitoraggio clinico non ha fatto emergere episodi riferibili ad attacchi acuti di gotta. Molti dei pazienti erano tuttavia già in terapia con farmaci uricosurici, dei quali comunque non è stato necessario aumentare la dose.

Abbiamo eseguito un totale di 365 visite mediche per i 25 pazienti arruolati, ovvero un numero 5 volte superiore a quello previsto per pazienti con lo stesso grado di IRC, secondo quanto raccomandato dalle linee guida KGIDO [13]. I pazienti sono stati quindi sottoposti a frequenti prelievi per esami ematici e quelli non in possesso di un'esenzione completa hanno dovuto pagare le analisi, dal momento che la sola esenzione per la malattia genetica copre solo alcuni degli esami richiesti per il monitoraggio.

Discussione

L'approvazione del tolvaptan per il rallentamento della crescita delle cisti è stata una svolta terapeutica nell'ambito della terapia dell'APDKD, che finora si era avvalsa solo di misure preventive generiche. Il farmaco è però stato studiato ed ha dimostrato la sua efficacia solo in presenza di "malattia rapidamente progressiva", motivo per cui l'indicazione terapeutica è limitata a questa categoria di pazienti.

Sebbene esistano diversi modi per valutare la "malattia rapidamente progressiva" il metodo più semplice, immediato ed economico è misurare la perdita di filtrato glomerulare che deve essere >di 2.5 mL/min/1.72 m² all'anno negli ultimi 5 anni, o >5 ml/min/1.72 m² nell'ultimo anno.

Tuttavia, il GFR rimane per definizione stabile per molto tempo, pur in presenza di un processo patologico sottostante, cosicché il criterio della perdita di filtrato glomerulare può non essere da solo sufficiente ad identificare tutti i pazienti "rapidi progressori", soprattutto nelle fasi iniziali di malattia. Bisogna quindi essere in grado di garantire un approccio multidisciplinare per poter ricercare gli altri criteri di "malattia rapidamente progressiva".

Pz	Genere (M/F)	Età (anni)	GFR (mL/min/1.73m ²)	Storia familiare	Progressione	Mutazione genetica	Significato clinico
1	M	36	46	Positiva	Perdita GFR	PKD1: missenso c.8264T>C	VoUS, non troncante
2	M	45	47	Positiva	PROPKD >6	PKD1: frameshift c.2711_2712delAG	Patogenetica, troncante
3	M	48	45	Positiva	Perdita GFR	PKD2: nonsense c.2533C>T	Patogenetica, troncante
4	F	39	80	Positiva	Perdita GFR	PKD2:deletion c.1_2907del	Patogenetica, troncante
5	F	45	68	Positiva	Perdita GFR	PKD1: frameshift c.6135_6147 delinsTTCAACGCCCTTC	Verosimilmente patogenetica, troncante
6	M	44	45	Positiva	Perdita GFR	PKD1: frameshift c.7168dupG	Patogenetica, troncante
7	M	45	51	Positiva	Perdita GFR	PKD1: splice c.9397+1G>A	Patogenetica, troncante
8	M	37	69	Negativa	1E Mayo Clinic	PKD1:non senso c.6406C>T	Patogenetica, troncante
9	F	27	47	Positiva	1E Mayo Clinic	PKD1: frameshift c.5014_5015delAG	Patogenetica, troncante
10	M	50	63	Positiva	1C Mayo Clinic	PKD1:splice c.12004-6_12026del	Verosimilmente patogenetica, troncante
11	M	43	51	Positiva	Perdita GFR	PKD1:missenso c.896G>C	VoUS, non troncante
12	M	44	55	Positiva	Perdita GFR	PKD1: splice c.6916-9G>A	Verosimilmente patogenetica, troncante
13	F	46	53	Positiva	1C Mayo Clinic	PKD1: in frame c.223_228del PKHD1:missenso c.2279G>A	PKD1: VoUS, non troncante. PKHD1: verosimilmente patogenetica, non troncante
14	F	50	45	Positiva	Perdita GFR	PKD1:deletion 5976_5978delCAC	Verosimilmente patogenetica, non troncante
15	M	39	64	Positiva	Perdita GFR	PKD1:missenso c.1259A>G	Verosimilmente patogenetica, non troncante
16	F	43	54	Negativa	1C Mayo clinic	PKD1:non senso c.10423C>T	Patogenetica, troncante
17	M	33	72	Positiva	Perdita GFR	PKD1:deletion c.6632_6638delTGAGCCG	Patogenetica, troncante
18	M	55	31	Positiva	Perdita GFR	PKD1:frameshift c.11334_11343dupCAGCGATTAC	Patogenetica, troncante
19	M	49	27	Negativa	Perdita GFR	PKD1: missenso c.9146 C>T	VoUS, non troncante
20	F	45	52	Positiva	Perdita GFR	PKD1: nonsense c.1102C>T Missenso c.6749C>T	PKD1: patogenetica, troncante nell'esone 5; VoUS, non troncante nell'esone 15
21	M	53	27	Positiva	Perdita GFR	Non eseguita	
22	F	45	42	Positiva	Perdita GFR	PKD1:missenso c.6560G>T PKHD1: missenso c.10592T>C	PKD1: verosimilmente patogenetica, non troncante. PKHD1: verosimilmente benigna, non troncante
23	F	41	39	Positiva	Perdita GFR	PKD1:frameshift c.11511dupG	PKD1: patogenetica, troncante
24	M	46	62	Negativa	Perdita GFR	PKD1:nonsense c.12031C>T	PKD1: patogenetica, troncante
25	F	37	64	Positiva	1 D Mayo Clinic	PKD2: frameshift 2159delA	PKD2: patogenetica, troncante

Legenda: GFR, velocità di filtrazione glomerulare, VoUS, variante di incerto significato

Tabella II: caratteristiche dei pazienti

La terapia con tolvaptan richiede frequenti monitoraggi bioumorali ed accessi al centro per valutare gli effetti collaterali. L'inibizione del recettore della vasopressina causa infatti poliuria e polidipsia, che, sebbene siano la prova dell'efficacia del farmaco, rappresentano la principale cause di interruzione del trattamento. Nella nostra esperienza 3/25 (12%) pazienti hanno sospeso il farmaco, due per incompatibilità con lo stile di vita, ed uno per aumento degli enzimi epatici. Tali dati sono sovrapponibili a quanto riscontrato negli studi TEMPO 3:4 e 4:4 [9,11].

Il vero effetto collaterale del farmaco è l'epatotossicità descritta in circa il 4.4% dei pazienti trattati con tolvaptan e definita da un rialzo dell'alanina aminotransferasi (ALT) 3 volte oltre il limite e un aumento di bilirubina maggiore di 2 volte il limite. Tutti i casi si sono verificati durante i primi 18 mesi dall'inizio della terapia e si sono risolti con l'interruzione del trattamento. Anche se non frequente, il rischio di epatotossicità esiste, motivo per cui i pazienti necessitano di un monitoraggio mensile degli enzimi epatici. In letteratura è descritto un caso di epatotossicità grave che ha richiesto il trapianto epatico [14].

In conseguenza allo stretto monitoraggio imposto dalla terapia, i pazienti devono eseguire frequenti esami e visite di controllo, pur essendo in una fase iniziale di IRC, che secondo quanto raccomandato dalle linee guida, richiederebbe solo una o due valutazioni l'anno. Questo comporta la medicalizzazione di una condizione che di per sé ancora non lo richiede e anticipa la percezione del paziente di essere affetto da una patologia cronica. Per tutte queste ragioni, i pazienti che iniziano il tolvaptan, devono essere fortemente motivati. L'assunzione della terapia deve poi essere continuativa perché se assunto in maniera intermittente, l'effetto rebound della vasopressina potrebbe addirittura essere controproducente. La gestione dei pazienti in terapia con tolvaptan è difficile anche dal punto di vista dell'organizzazione medica, e lo è stata ancora di più durante la pandemia. L'epatotossicità sebbene non frequente, è senza dubbio un effetto collaterale grave e temibile ed il monitoraggio laboratoristico è imprescindibile. Tuttavia la reale necessità di sottoporsi a visite in presenza può probabilmente essere ridimensionata, soprattutto dopo i primi 5-6 mesi di terapia, quando la poliuria si stabilizza ed il paziente diventa confidente con la terapia e la gestione dei liquidi. In questa fase potrebbe essere sufficiente garantire un monitoraggio da remoto degli esami di laboratorio ed un contatto telefonico, evitando l'accesso in centro del paziente. Questo approccio è stato utilizzato durante la pandemia ed in molti casi continuato anche dopo il lockdown, soprattutto per quei pazienti residenti fuori provincia ed afferenti ad altre Nefrologie.

Questo modello di implementazione della telemedicina non solo riduce il carico di lavoro per i medici che si occupano dei pazienti ADPKD in terapia con tolvaptan, ma soprattutto riduce la percezione di malattia, senza comunque modificare la qualità dell'assistenza offerta.

Conclusioni

Il tolvaptan è al momento l'unico farmaco disponibile per rallentare la progressione dell'IRC nei pazienti affetti da ADPKD. L'identificazione dei pazienti candidati al farmaco richiede un approccio multidisciplinare, con coinvolgimento di figure professionali diverse. La possibilità di eseguire esami strumentali per calcolare i volumi renali (TKV) e la classe Mayo Clinic, così come l'analisi genetica per poter calcolare il PROPKD score è fondamentale per identificare quei pazienti "rapid progressors" non altresì identificabili con il solo criterio di perdita di GFR.

L'intenso follow-up clinico dei pazienti in trattamento con tolvaptan potrebbe essere rimodulato, affiancando visite in presenza a visite eseguite in telemedicina, soprattutto dopo i primi 6 mesi di terapia, quando il volume urinario si è stabilizzato ed il paziente ha imparato la gestione dei bilanci. Questo approccio consentirebbe di ottimizzare tempo e risorse, senza rinunciare alla sicurezza ed alla qualità delle cure.

BIBLIOGRAFIA

1. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Caskey F, 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):1244-52. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.120>
2. Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(5):792-810. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.037>
3. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(1):13-23. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017050483>
4. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Chen JM, Hourmant M, Morin MP, Perrichot R, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(6):1006-13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070650>
5. Corradi V, Giuliani A, Gastaldon F, de Cal M, Mancini B, Montaldi A, et al. Genetics and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Progression. *Contrib Nephrol* 2017; 190:117-23. <https://doi.org/10.1159/000468956>
6. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nurnberger J, Wanner C, Sommerer C, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Eng J Med* 2010; 363(9):830-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003491>
7. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Eng J Med* 2010; 363(9):820-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907419>
8. Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P, Fasolini G, Antiga L, Ene-lordache B, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(1):206-16. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00395.x>
9. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Eng J Med* 2012; 367(25):2407-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205511>
10. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(3):337-48. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv456>
11. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New Eng J Med* 2017; 377(20):1930-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710030>
12. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(1):205-12. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008050507>
13. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5):713-35. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>
14. Endo M, Katayama K, Matsuo H, Horiike S, Nomura S, Hayashi A, et al. Role of Liver Transplantation in Tolvaptan-Associated Acute Liver Failure. *Kidney Int Rep* 2019; 4(11):1653-7. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.09.002>