

**Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale
nei pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante
(ADPKD)**

Documento a cura di:

Dott. Roberto Boero, S.C. Nefrologia e Dialisi 2, ASL "Città di Torino"
Dott.ssa Silvana Savoldi, S.C. Nefrologia e Dialisi, ASL TO4

Revisione ed ulteriori contributi:

Prof. L. Biancone, S.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Prof. V. Cantaluppi, S.C.D.U. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, A.O.U. "Maggiore della Carità" di Novara
Prof. A. Amoroso - S. C. Immunogenetica, Biologia dei Trapianti - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Coordinatore Regionale Trapianti
Dott. R. Venesia. F.I.M.M.G.
Dott. R. Sassone F.I.M.M.G.
Dott.ssa B. Mitola A.O. "Ordine Mauriziano Umberto I di Torino"
Dott.ssa I. M. Raciti- A.O.U. "Città della Salute e della Scienza di Torino"

Approvazione:

Dott.ssa E. Zandonà Responsabile Settore Assistenza Specialistica Ospedaliera - Regione Piemonte
Dott.ssa M.T Simonetti Settore Assistenza Specialistica Ospedaliera Regione - Piemonte

INDICE

1	LEGENDA/GLOSSARIO	3
2	PREMESSA	4
3	SCOPO E OBIETTIVI.....	6
4	METODOLOGIA.....	6
5	CAMPO DI APPLICAZIONE.....	6
6	RESPONSABILITA'	7
7	MODALITA' OPERATIVE.....	7
	7.1 Identificazione dei soggetti a rischio di APDK.....	8
	7.2 Conferma della diagnosi.....	8
	7.3 Il ruolo del genetista.....	9
	7.4 Presa in carico - Gestione integrata	10
	7.5 Scenario terapeutico	12
	7.6 La malattia renale terminale (ESRD).....	12
8	MONITORAGGIO APPLICAZIONE PDTA E INDICATORI	13
9	SVILUPPI DI PROGETTO.....	14
10	ALLEGATI	14
	1. Screening nei pazienti a rischio di ADPKD	14
	2. Monitoraggio della progressione della malattia renale.....	14
11	BIBLIOGRAFIA	14

1 LEGENDA/GLOSSARIO

Acronimo	Descrizione
ADPKD	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ESRD	End-Stage Renal Disease
e-GFR	estimated Glomerular Filtrate Rate
GFR	Glomerular Filtrate Rate
IVU	Infezione delle vie urinarie
mGFR	measured Glomerular Filtrate Rate
MMG	Medico di Medicina Generale
MRC	Malattia Renale Cronica
PA	Pressione Arteriosa
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PTH	Paratormone
RAAS	Sistema renina-angiotensina-aldosterone
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
SDO	Schede di Dimissione Ospedaliera
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TAC	Tomografia Assiale Computerizzata
TKV	Total Kidney Volume
US	Ultrasonografia

2 PREMESSA

In ambito nefrologico, nella Regione Piemonte sono stati realizzati PDTA per la malattia renale cronica e il trattamento dialitico domiciliare (DGR 59-3569 e 88-6290); tuttavia, per la diagnosi di patologie più rare che portano alla malattia renale cronica - come la malattia policistica del rene nella sua forma autosomica dominante - non è stato ancora sviluppato nulla in tal senso.

Molteplici Programmi Operativi Regionali, nell'ottica di una gestione integrata del paziente all'interno delle reti assistenziali, raccomandano l'implementazione di modelli organizzativi che favoriscano la continuità dell'assistenza con un impiego coordinato ed uniforme delle risorse e prevedano tra gli obiettivi prioritari la definizione del PDTA dei pazienti affetti da svariate patologie.

La malattia policistica del rene autosomica dominante (ADPKD) è una malattia renale genetica che colpisce circa 12,5 milioni di persone nel mondo, ed è responsabile del 10% dei pazienti con malattia renale terminale (ESRD) e del 15% circa dei trapianti di rene da donatore cadavere, con un impatto considerevole sul budget del Sistema Sanitario. La patologia è caratterizzata dalla formazione di cisti renali bilaterali che crescono in modo lento, graduale e costante – con conseguente progressivo incremento di volume dei reni – che si associa ad ipertensione arteriosa, tensione e dolore addominale, episodi di emorragia delle cisti, macro-ematuria, nefrolitiasi ed infezioni delle cisti. Questi sintomi tipicamente compaiono nella terza/quarta decade di vita e precedono lo sviluppo di insufficienza renale.

La maggior parte degli individui con ADPKD mantiene una funzione renale conservata per molte decadi, nonostante il graduale, continuo incremento del numero e del volume delle cisti. Questo è dovuto all' iperfiltrazione / ipertrofia dei nefroni residui non colpiti dalla malattia (solo l'1-5% dei nefroni diventano cistici). Tuttavia, la progressione della malattia determina nel tempo la comparsa di insufficienza renale, e circa il 50% dei pazienti sviluppa una malattia terminale (ESRD, End-Stage Renal Disease) entro i 60 anni di età. Molti meccanismi sono responsabili della progressiva perdita di funzione renale, fra cui compressione del parenchima da parte delle cisti, sclerosi vascolare, infiammazione/fibrosi interstiziale, e apoptosi delle cellule tubulari epiteliali. La progressiva perdita della funzione renale che porta all'ESRD mostra una significativa variabilità inter ed intrafamiliarità, con importanti conseguenze sulla qualità di vita dei pazienti, sulla gestione organizzativa delle cure e sulla spesa sanitaria.

La severità della malattia è molto variabile ed è in parte imputabile al difetto genetico a carico di uno dei due geni causativi: *PKD1* (nell'80-85% circa dei casi) e *PKD2* (nel rimanente 15-20%). I pazienti che presentano la malattia in conseguenza di mutazione a carico del gene *PKD2* hanno una forma più lieve di ADPKD, con minor numero di cisti, un esordio ritardato dell'ipertensione arteriosa, un ritardo di quasi vent'anni nel raggiungimento della fase terminale della malattia renale richiedente dialisi e un'aspettativa di vita più lunga, rispetto ai pazienti affetti da mutazione del gene *PKD1*. Anche il tipo di mutazione genetica influenza la prognosi della malattia: le mutazioni cosiddette "troncanti" prospettano una evoluzione peggiore rispetto a quelle "non troncanti".

Grazie ai successi conseguiti in diversi settori della medicina, l'ADPKD è oggi diagnosticato più frequentemente che in passato e la qualità di vita per i pazienti è migliorata, in particolare grazie a diagnosi precoce, terapia dell'ipertensione, cambiamenti nello stile di vita; trattamento delle complicanze renali ed extra-renali, inclusa la gestione della malattia renale cronica nei suoi vari stadi. Resta controverso se l'impiego delle terapie reno protettive tradizionali sia stato in grado, nelle ultime due decadi, di ridurre il fabbisogno di terapia sostitutiva nei pazienti con ADPKD.

In ogni caso, la gestione clinica dei pazienti con ADPKD sia in termini di diagnosi che di prevenzione e cura varia sensibilmente a seconda delle aree geografiche, e non esistono al momento linee guida condivise per la pratica clinica.

Attualmente è in corso di valutazione la rimborsabilità di trattamenti “eziologici” che possono prolungare la sopravvivenza renale in corso di ADPKD, ma è comunque convinzione condivisa dalla comunità scientifica che qualsiasi terapia debba iniziare prima possibile, ovvero quando il parenchima è ancora relativamente preservato, prima dell’inizio del declino del GFR.

Uno studio osservazionale retrospettivo americano, basato su database amministrativi, ha recentemente messo in evidenza che i pazienti con ADPKD in fase iniziale, con funzione renale normale, benché determinino un considerevole onere economico per il sistema sanitario rispetto alla popolazione generale, sono legati ad un peso gestibile del budget della spesa sanitaria, analogamente a quanto si osserva per le altre malattie renali croniche agli stessi stadi di malattia. Tuttavia, il costo dei pazienti con ADPKD per il sistema sanitario aumenta sensibilmente al decrescere della funzionalità renale, con ricadute economiche sempre più ingenti, data la progressione della spesa sanitaria legata al peggioramento irreversibile della malattia renale cronica. Un analogo studio retrospettivo svolto su database di ASL italiane ha mostrato che, rispetto a tutti i pazienti arruolati con malattia cistica del rene (ICD-9 753,1), quelli con ADPKD (ICD-9 753,13) erano in media più giovani (46 anni contro 57, rispettivamente) e con una proporzione di pazienti sottoposti a dialisi quattro volte superiore (29,4% rispetto al 7,9% dell’intera popolazione con malattia cistica del rene).

Per i pazienti con ADPKD in trattamento dialitico, è stata registrata a un anno una media di 27,5 prescrizioni di farmaci contro le 15,2 dei pazienti non dializzati; il ricorso a prestazioni specialistiche è risultato in media cinque volte superiore per i primi (27,6 nei pazienti con ADPKD in dialisi rispetto a 5,1 nei pazienti con ADPKD non in dialisi).

La spesa sanitaria a carico del SSN per i pazienti con ADPKD in dialisi è risultata pari a € 36.999,30 annui, di cui € 28.545,30 per la specialistica ambulatoriale (per il 96% legati alla dialisi); € 4.695,45 imputabili ad ospedalizzazioni; € 3.758,55 legati al consumo farmaceutico.

Questi dati suggeriscono che interventi nelle fasi precoci dell’ADPKD mediante una corretta gestione della continuità assistenziale, volti a ritardare la progressione della malattia e l’inizio della dialisi (driver di costo con il maggiore impatto sul budget del sistema sanitario per la patologia) potrebbero permettere di acquisire potenziali benefici in termini di costo economico.

3 SCOPO E OBIETTIVI

Lo scopo del presente documento è quello di definire ed applicare all'interno del Sistema Sanitario della Regione Piemonte una procedura, condivisa dai professionisti sanitari che si occupano della gestione di paziente affetto da rene policistico autosomico dominante (ADPKD).

Il presente documento è finalizzato a individuare modalità operative che consentano una più agevole integrazione tra assistenza primaria e strutture specialistiche, al fine di garantire la diagnosi iniziale e la continuità assistenziale del paziente con ADPKD, per raggiungere obiettivi sia di salute sia organizzativi.

Obiettivo di salute e QoL

- Offrire le migliori condizioni di salute per il paziente con ADPKD mediante:
 - promozione di attività di consapevolezza per l'identificazione precoce della malattia
 - trattamento del paziente in modo conforme a quanto previsto dalla pratica clinica
 - utilizzo razionale dei farmaci nella fase pre-dialisi
 - ritardo dell'inizio della dialisi
 - avvio al percorso di trapianto anche prima dell'inizio della dialisi (pre-emptive), valutando la possibilità di donazione da donatore vivente
 - consumo appropriato delle risorse sanitarie.
- Supportare il paziente con ADPKD attraverso il counseling genetico, favorendo la diagnosi precoce nei familiari, affinché il monitoraggio già dalle fasi iniziali della patologia possa ritardare il più possibile il tempo alla dialisi.

Obiettivo organizzativo

- Garantire un adeguato livello di cura per i malati con ADPKD attraverso interventi di educazione, formazione e sensibilizzazione dei professionisti sanitari mirati a:
 - condivisione dei percorsi
 - disponibilità di servizi diagnostico-terapeutici e gestione degli accessi ospedalieri
 - continuità di cura tra Medico di Medicina Generale (MMG) e Specialista Nefrologo - anche mediante efficaci strumenti di comunicazione e strumenti divulgativi
 - centralità dell'ambulatorio dedicato di Nefrologia
 - collaborazione con il genetista

4 METODOLOGIA

Nel realizzare il presente PDTA sono state recepite le indicazioni e sono state seguite le tappe fondamentali specificate nel manuale "Raccomandazioni per la Costruzione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) e Percorsi Integrati di Cura (PIC) nelle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte". In particolare è stata effettuata:

- Discussione e approvazione del progetto da parte della Direzione Sanità Regione Piemonte
- Costituzione di un gruppo di lavoro
- Ricerca e valutazione delle linee guida
- Revisione esterna da parte di esperti

5 CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente percorso è applicabile a tutti i pazienti con rene policistico autosomico dominante (ADPKD).

**Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale
nei pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante (ADPKD)**

6 RESPONSABILITA'

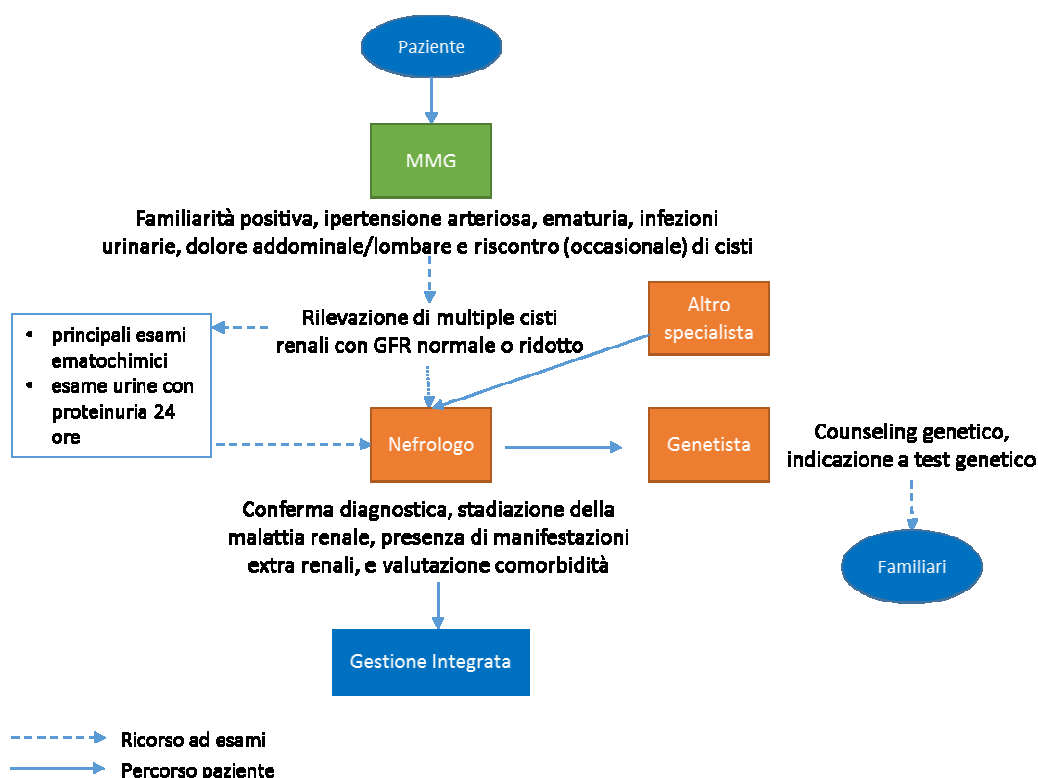
MATRICE DELLE RESPONSABILITA'			
LEGENDA: Responsabile (R); Coinvolto (C); Informato (I)			
Descrizione dell'attività	Professionista		
	MMG	NEFROLOGO	GENETISTA
Identificazione dei pazienti a rischio di APDK	R		
Conferma diagnostica, stadiazione e valutazione comorbidità		R	
Counseling genetico			R

7 MODALITA' OPERATIVE

Il paziente nefropatico con ADPKD costituisce un esempio di cronicità della malattia che richiede un approccio multidisciplinare e una strutturazione dei processi di cura che al momento non risultano essere standardizzati. Ogni paziente va incontro a esigenze cliniche diverse, strutturate su differenti livelli, ma che sono comunque parte di un unico processo di cura e che comprendono le attività descritte di seguito.

La funzione di accoglienza e presa in carico delle persone affette da ADPKD, nonché la collaborazione sin dalle prime fasi tra i clinici coinvolti nella gestione dei pazienti, deve avvenire attraverso sistemi ben codificati di corresponsabilità e figure di riferimento (Figura 1).

Figura 1 - Algoritmo di diagnosi di APDK



Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale
nei pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante (ADPKD)

7.1 Identificazione dei soggetti a rischio di APDK

È effettuata generalmente a cura del Medico di Medicina generale (MMG) sulla base dell' anamnesi e di manifestazioni cliniche (vedi Allegato 1).

È raccomandabile che il Medico di Medicina Generale individui i pazienti a rischio tra i suoi assistiti attraverso i segni e sintomi tipici:

- anamnesi personale e familiare
- presenza di ipertensione arteriosa
- ematuria
- infezioni urinarie
- presenza di dolore addominale o lombare
- riscontro occasionale di cisti.

A seguito dell'effettuazione di un test diagnostico con riscontro positivo per multiple cisti renali, anche se associato a valori del GFR normali, il MMG invierà il paziente al nefrologo per la conferma della diagnosi.

Affinché lo specialista di riferimento possa avere, al momento della visita, tutte le informazioni necessarie per la valutazione della severità della malattia renale e della presa in carico, è auspicabile che il MMG si accerti che il paziente inviato al nefrologo si presenti con tutte le seguenti informazioni cliniche:

- storia clinica;
- principali esami ematochimici (emocromo, urea, creatinemia, uricemia, sodiemia, potassiemia, calcemia, fosforemia, glicemia);
- esame delle urine con dosaggio della proteinuria di 24 ore, oppure rapporto proteinuria/creatinuria sul campione di urine del mattino, o determinazione del rapporto microalbuminuria/creatinuria nelle persone con diabete mellito e malattie cardiovascolari;
- ecografia addominale con riscontro positivo di multiple cisti renali ed eventuali cisti epatiche. Sarebbe particolarmente utile avere nel referto ecografico la conta del numero delle cisti se meno di 10 in ogni rene e la misura della massima lunghezza dei reni in cm

7.2 Conferma della diagnosi

Il nefrologo che visita per la prima volta il paziente valuterà i seguenti differenti aspetti clinici:

- stadio della MRC, tramite calcolo eGFR (CKD-EPI) o mGFR, per valutare la eventuale presenza ed il grado di insufficienza renale cronica;

Tabella 1 - Classificazione della Malattia Renale Cronica

Stadio	Descrizione del danno renale	GFR (ml/min/1,7m ²)
1	Funzione normale o aumentata	>90
2	Lieve compromissione funzionale	89-60
3a	Compromissione funzionale moderata	59-45
3b		44-30
4	Compromissione funzionale grave	29-15
5	Insufficienza renale terminale	<15 (o dialisi)

**Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale
nei pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante (ADPKD)**

- presenza di complicanze renali (litiasi, IVU ricorrenti, episodi di macro-ematuria, dolore acuto e cronico, ipertensione arteriosa non controllata);
- presenza di segni o sintomi suggestivi di manifestazioni extrarenali (cisti in altri organi quali fegato, aneurismi cerebrali, valvulopatia cardiaca);
- presenza di co-morbidità (diabete, complicanze cardiovascolari o litiasi renale ostruttiva);
- fattori di rischio di progressione della malattia (ipertensione e complicanze urologiche < 35 anni, genere maschile, volume totale renale, genotipo, storia di ESRD nei familiari affetti). La misurazione con ecografia, ottenuta in ambiente specialistico dedicato, del volume totale renale potrà essere successivamente calcolata utilizzando l'equazione ellissoide ($\pi/6 \times L \times W \times D$), basata su lunghezza ortogonale massima (L, length), ampiezza (W, width) e profondità (D, depth) del rene. L'equazione ellissoide può anche essere applicata alla dimensione del rene ottenuta da immagini RMN/TAC per un rapido calcolo del TKV.
- In base a questi criteri clinici, lo specialista nefrologo valuterà e stabilirà l'integrazione degli esami, la tempistica delle visite successive, e deciderà se il paziente debba essere riaffidato prevalentemente al MMG - sempre in una modalità di gestione integrata - per una sorveglianza congiunta, o se sarà opportuna la presa in carico da parte della struttura nefrologica (Figura 2).

Figura 2 - Presa in carico prevalente

Severità di MRC alla diagnosi (GFR)	>60	<60
Assenza di complicanze renali ed extrarenali, assenza di co-morbidità'	MMG	Nefrologo
Presenza di complicanze renali (litiasi, IVU ricorrenti, episodi di macro-ematuria, dolore acuto e cronico, ipertensione arteriosa di difficile controllo)	Nefrologo	Nefrologo
Presenza di complicanze extrarenali (fegato policistico sintomatico, aneurisma cerebrale, valvulopatia)	Nefrologo	Nefrologo
Presenza di comorbidità (diabete, complicanze cardiovascolari, litiasi renale ostruttiva)	Nefrologo	Nefrologo

In linea generale, il MMG avrà la presa in carico prevalente per quei pazienti con diagnosi di ADPKD e malattia renale cronica meno severa: con valori di GFR superiori a 60ml/min/1,7m² ed in assenza di complicanze renali ed extrarenali, o comorbidità che impattino la funzionalità renale.

In tutti gli altri casi, la presa in carico prevalente sarà del nefrologo, compresi quelli che presentano le caratteristiche di cui sopra ma che sono sottoposti a terapie farmacologiche specifiche per la malattia policistica che richiedano un monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale specialistico.

7.3 Il ruolo del genetista

Una volta confermata la diagnosi - vista la causa genetica della patologia, che nel 90% dei casi risulta avere natura ereditaria - il supporto offerto al paziente attraverso il genetista risulterà di fondamentale importanza per effettuare il counseling, ed ottenere eventualmente l'indicazione al test genetico specifico.

**Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale
nei pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante (ADPKD)**

Successivamente - tramite lo screening familiare - si potrà arrivare all'individuazione precoce di altri casi di ADPKD tra i parenti del paziente con diagnosi confermata, e procedere poi anche in quel caso con l'appropriato supporto.

Diagnosi molecolare di ADPKD e attuali indicazioni per il test genetico

Nella maggior parte dei pazienti non risulta necessario eseguire un test genetico molecolare per diagnosticare la malattia. Attualmente lo screening diretto viene effettuato mediante l'analisi mutazionale con la tecnica di Sanger che sequenzia tutti gli esoni e le giunzioni di splicing dei geni *PKD1* e *PKD2*.

Tuttavia, questo procedimento è molto impegnativo, comporta un ingente lavoro ed è altresì costoso.

Pertanto può essere considerato laddove vi siano:

- Imaging atipico o ambiguo;
- quadri di malattia discordanti all'interno della famiglia;
- PKD molto lieve;
- PKD a carattere sporadico senza familiarità;
- PKD severo e precoce o associato a segni sindromici;
- necessità di consulenza riproduttiva.
- donazione di rene nell'ambito della famiglia.

La disponibilità e la domanda di test genetici potranno cambiare nel prossimo futuro per diversi motivi. Innanzitutto, i progressi tecnologici nel sequenziamento genomico hanno portato allo sviluppo di test automatizzati e ad alte prestazioni, che sono più economici. In secondo luogo, sono emerse chiare correlazioni genotipo-fenotipo per la progressione della malattia renale. Un semplice sistema clinico di punteggio basato sul genotipo e sul fenotipo potrebbe guidare la gestione del paziente prevedendo il rischio individuale. In terzo luogo, l'approvazione di nuovi farmaci per il trattamento di questa malattia potrebbe stimolare la domanda di test se i risultati potessero guidare le decisioni su chi trattare. Inoltre, i test presintomatici nei soggetti a rischio più giovani possono essere sostenuti soprattutto se si può dimostrare che i trattamenti precoci sono vantaggiosi. Infine, potrebbe aumentare la domanda di diagnosi genetica pre-impianto nella pianificazione familiare al fine di prevenire la trasmissione delle malattie.

7.4 Presa in carico - Gestione integrata

Una volta definito quale sia il medico che debba avere la presa in carico prevalente, sarà possibile organizzare la gestione del paziente, in termini di programmazione degli esami e frequenza dei controlli (Figura 3), o stabilire in quali casi sia opportuno l'invio del paziente dal MMG allo specialista (Figura 4), attraverso gli schemi condivisi (vedi allegato 2).

Figura 3 - Presa in carico e frequenza degli esami

Presenza in carico prevalente	MMG	Nefrologo
Esami per il monitoraggio della MRC	Pressione arteriosa GFR, esame urine	Pressione arteriosa GFR, esame urine, sodiemia, potassiemia bicarbonatiemia uricemia e glicemia, emocromo, assetto lipidico, microalbuminuria/proteinuria 24 ore, calcemia, fosforemia, PTH, fosfatasi alcalina
Cadenza esami	12 mesi	2-6 mesi
Cadenza ecografia renale	12 - 24 mesi	6 - 12 mesi

**Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale
nei pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante (ADPKD)**

Nei pazienti in cui la presa in carico prevalente è del MMG, e non vi sono alterazioni significative nei sintomi e segni, per il controllo della progressione della MRC saranno opportuni:

- monitoraggio della pressione arteriosa
- valutazione del filtrato glomerulare e dell'esame delle urine (con proteinuria a 24 ore) ogni 12 mesi.
- effettuazione dell'ecografia renale avverrà ogni 12-24 mesi, a seconda della valutazione fatta dal nefrologo.

Nei pazienti più severi, per i quali la gestione prevalente è affidata al nefrologo, oltre al monitoraggio della pressione arteriosa ed agli esami previsti per i pazienti affidati al MMG, saranno valutate almeno semestralmente (ogni due mesi per i pazienti allo stadio 5 della MRC):

- potassiemia, bicarbonatemia, uricemia e glicemia, emocromo, assetto lipidico, microalbuminuria/proteinuria a 24 ore, calcemia, fosforemia, PTH e fosfatasi alcalina
- ecografie in questo più frequente, ogni 6-12 mesi, a seconda della severità della malattia, come da valutazione effettuata dal nefrologo- e la misurazione del volume totale renale (insieme ad età e funzione renale) permetterà di valutare i pazienti a rischio di rapida progressione della MRC.

Nella gestione del paziente con ADPKD, il MMG effettuerà il re - invio del paziente al nefrologo, nelle seguenti situazioni:

- comparsa di valori del GFR inferiori a 60ml/min/1,7m²;
- comparsa di complicanze renali associate ad ADPKD;
- comparsa di complicanze extrarenali associate ad ADPKD.

Allo stesso modo, il MMG rimanderà il paziente ad un consulto specialistico con il clinico competente nei casi di seguito elencati:

- insorgenza di diabete;
- presenza di litiasi renale ostruttiva;
- riscontro di aneurismi intracranici;
- comparsa di cardiopatia.

Figura 4 - Invio del paziente allo specialista



**Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale
nei pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante (ADPKD)**

7.5 Scenario terapeutico

Allo stato attuale non ci sono linee guida per la pratica clinica che siano universalmente accettate, tuttavia è opinione condivisa che un trattamento dovrebbe iniziare nelle fasi precoci della malattia, quando il parenchima renale è ancora parzialmente preservato.

Qualità e durata della vita dei pazienti con ADPKD sono migliorate grazie a strategie che comprendono cambiamento dello stile di vita, trattamento dell'ipertensione, delle complicanze renali ed extra-renali e connesse alla malattia renale cronica.

Particolare attenzione va prestata all'ipertensione; i pazienti con ADPKD hanno infatti un rischio maggiore rispetto alla popolazione generale di ipertensione e di eventi cardiovascolari. Questo aumento della pressione arteriosa (PA) è ascrivibile a diverse cause, tra cui un aumento dell'attività del sistema renina – angiotensina - aldosterone (RAAS) e del tono simpatico oltre che a disfunzioni vascolari primarie.

I suggerimenti generali indicano di mantenere la PA uguale o inferiore a 140/90 mmHg; questo target pressorio è raggiungibile mediante cambiamenti nello stile di vita o terapia farmacologica. I farmaci antiipertensivi bloccanti il sistema RAAS sono il trattamento di prima scelta in associazione a una dieta povera di sodio. Per quanto riguarda il target pressorio alcuni autori suggeriscono di considerare 120/80mmHg il valore ottimale di pressione arteriosa da raggiungere nei pazienti ADPKD con ipertensione arteriosa e ipertrofia del ventricolo sinistro. Alcuni autori suggeriscono obiettivi ancora più ambiziosi, se tollerati, tra 95 e 110 mmHg per la sistolica e 60 e 75 mmHg per la diastolica.

7.6 La malattia renale terminale (ESRD)

La progressione della malattia determina nel tempo la comparsa di insufficienza renale, e circa il 50% dei pazienti sviluppa una malattia renale terminale (ESRD) entro i 60 anni di età.

Di fondamentale importanza risulta la scelta ottimale della terapia sostitutiva renale: il trapianto è da considerarsi la scelta ottimale nei pazienti con ADPKD. In particolare la modalità associata a migliori outcome è il trapianto da donatore vivente, possibilmente pre-emptive; tuttavia la disponibilità limitata di potenziali donatori nelle famiglie affette solleva alcune problematiche che richiedono un counseling individuale e familiare. Nei pazienti in attesa di ricevere un trapianto o quando questa opzione non sia attuabile, vengono impiegate l'emodialisi e la dialisi peritoneale, ugualmente idonee.

8 MONITORAGGIO APPLICAZIONE PDTA E INDICATORI

I percorsi clinico-assistenziali devono essere monitorati in termini di impatto innovativo e di miglioramento degli outcome nella pratica clinica.

Pertanto, sarà necessario presidiare degli indicatori che ne valutino l'implementazione sia sul versante dei MMG che sul versante delle strutture nefrologiche, per valutare l'appropriata applicazione soprattutto in prossimità degli snodi cruciali della gestione integrata.

Indicatori

L'implementazione di sistemi di monitoraggio sarà in grado di restituire agli attori coinvolti ritorni informativi relativi alla ricaduta dell'attuazione del PDTA stesso; in particolare, per MMG e specialisti nefrologi essi costituiranno una guida concreta per un ulteriore miglioramento della pratica professionale.

Grazie agli indicatori sarà possibile effettuare periodicamente la valutazione dello status, attraverso il riscontro da parte dei MMG e con il supporto di gruppi regionali e centri coinvolti nella gestione del paziente con ADPKD, in modo da pianificare eventuali interventi correttivi.

Indicatori descrittivi

N° pazienti con diagnosi di ADPKD / N° di assistiti del MMG

Uno degli scopi principali del presente PDTA è quello di favorire la diagnosi di ADPKD tra gli assistiti dei MMG, sarà quindi necessario un indicatore che fornisca sia una quantificazione della prevalenza di malattia che una misura di un effettivo incremento.

Significato: una corretta applicazione del PDTA nella fase iniziale della diagnosi di ADPKD (Figura 1) porterà ad un incremento di questo indicatore al passare del tempo.

Indicatori di processo

N° pazienti con ADPKD inviati al nefrologo / N° pazienti con ADPKD

Attraverso il monitoraggio di questo indicatore, sarà possibile verificare in che misura i MMG effettuino l'invio del paziente con al nefrologo

Significato: valori elevati di tale indicatore saranno significativi di una corretta gestione integrata (Figure 1 e 4).

N° pazienti con ADPKD e GFR<60 con almeno due misurazioni eGFR per anno / N° pazienti con ADPKD e GFR<60

Per i pazienti più severi - con GFR inferiore a 60 - è importante che la misurazione del GFR avvenga almeno due volte l'anno, al fine di effettuare un efficace monitoraggio della progressione della MRC ed intervenire prontamente con eventuali interventi terapeutici correttivi.

Significato: valori elevati dell'indicatore saranno informativi di un allineamento a quanto previsto per la cadenza degli esami nei pazienti con presa in carico prevalente del nefrologo (Figura 2).

Indicatori di esito

N° pazienti incidenti con ADPKD e GFR>30 / N° pazienti incidenti con ADPKD

Tra gli obiettivi principali del PDTA vi è quello di incrementare la diagnosi di ADPKD in pazienti con MRC in fase iniziale, riducendo i "late referral" ovvero con valori di GFR inferiori a 30.

**Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale
nei pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante (ADPKD)**

Significato: valori elevati dell'indicatore saranno informativi del raggiungimento di tale obiettivo, con più pazienti negli stadi da 1 a 3 di MRC (Tabella 2) alla diagnosi.

9 SVILUPPI DI PROGETTO

Affinché tale gestione risulti efficiente sono necessari:

- momenti di formazione dei MMG e degli altri professionisti coinvolti (es. radiologi: conta del numero delle cisti e misura del volume totale renale-TKV);
- elaborazione di percorsi diagnostico terapeutico assistenziali (PDTA) basati sulla sinergia coordinata di diverse figure professionali, onde garantirne e potenziarne l'efficacia;
- formulazione di raccomandazioni chiare per una gestione condivisa, da rivedere e implementare periodicamente secondo le nuove evidenze;
- utilizzo di strumenti e/o algoritmi che consentano di distinguere con ragionevole accuratezza i pazienti che necessitano in modo duraturo di una maggiore presa in carico da parte del nefrologo, da coloro invece che possono essere riaffidati al curante;
- monitoraggio del processo mediante indicatori condivisi.

10 ALLEGATI

1. Screening nei pazienti a rischio di ADPKD
2. Monitoraggio della progressione della malattia renale

11 BIBLIOGRAFIA

1. Spithoven E, Kramer A, Meijer E et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival-an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 15–25.
2. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369: 1287– 1301.
3. Chapman AB, Bost JE, Torres VE et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 479–486.
4. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 148–157.
5. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al.: ADPKD: Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015 Jul;88(1):17-27.
6. Knight T, Schaefer C, Krasa H, et al. Medical resource utilization and costs associated with autosomal dominant polycystic kidney disease in the Usa: a retrospective matched cohort analysis of private insurer data. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 Feb 20;7:123-32.
7. Degli Esposti L., Veronesi C., Buda S., Crovato E., Santoro A. Analisi del consumo di risorse sanitarie e del costo assistenziale nei pazienti affetti da malattia policistica autosomica dominante (ADPKD). Poster al Congresso ISPOR 2015.
8. De Coninck B, Galletti F, Makin A. ADPKD Diagnosis in Europe: patients report of symptoms at recognition and post diagnosis support. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 30, Issue suppl_3, 1 May 2015, Pages iii86–iii87
9. Documento di indirizzo per la Malattia Renale Cronica – Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2244_allegato.pdf
10. Tan YC, Blumenfeld J, Rennert H.. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Genetics, mutations and microRNAs. *Biochim Biophys Acta.* 2011 Oct;1812(10):1202-12. Heyer CM, Sundsbak JL, Abebe KZ, et al. Predicted Mutation Strength of Nontruncating PKD1 Mutations Aids Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Sep;27(9):2872-84.

**Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale
nei pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante (ADPKD)**

11. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, et al. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Mar;27(3):942-51.
12. Ong AC, Devuyst O, Knebelmann B, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet.* 2015 May 16;385(9981):1993-2002.
13. Simms RJ. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMJ.* 2016 Feb 11;352:i679

**Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale
nei pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante (ADPKD)**