

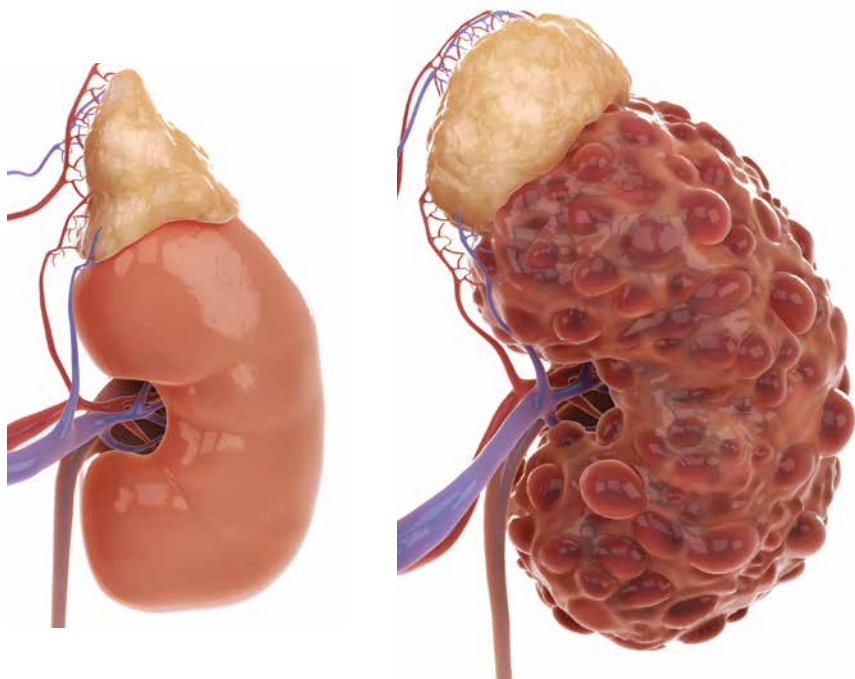
AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE (ADPKD)



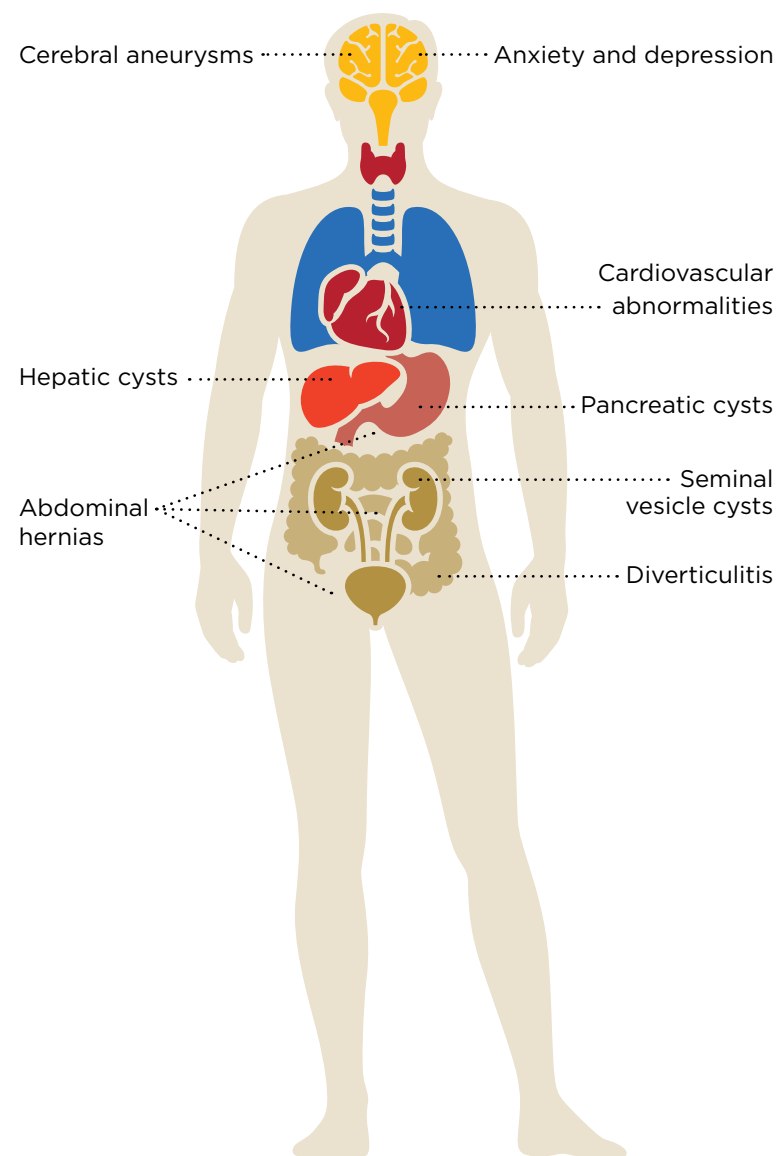
A PROGRESSIVE DISEASE THAT
STARTS BEFORE SYMPTOMS APPEAR^{1,2}

WHAT IS ADPKD?

- The most common inherited renal disorder, with a prevalence of 1:400 to 1:1,000^{2,3}
 - Equates to 35,000-70,000 Canadians
- Characterized by relentless development and growth of bilateral renal cysts causing progressive kidney enlargement associated with:⁴
 - Early onset hypertension
 - Abdominal fullness and pain
 - Episodes of cyst hemorrhage
 - Urinary tract infections
 - Gross hematuria
 - Nephrolithiasis
 - Cyst infections
 - Reduced quality of life
 - Progressive renal failure¹



Extrarenal complications^{1,4-6}



YOU MAY ALREADY HAVE A PATIENT WITH ADPKD!

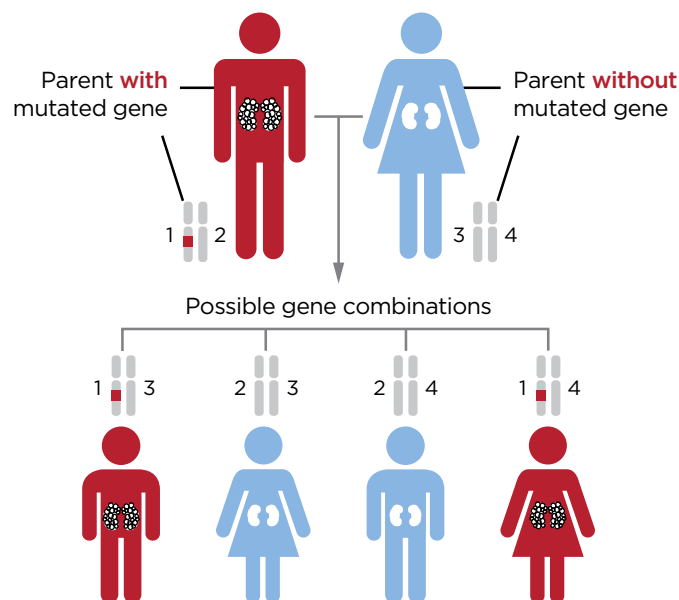
Including undiagnosed cases, ADPKD is more prevalent than Huntington's disease, sickle cell disease, cystic fibrosis, myotonic dystrophy, and hemophilia combined.^{3,7}

WHAT CAUSES ADPKD?^{1,2,7}

- ADPKD is caused by a heterozygous mutation in one of two genes:
 - Mutations in the *PKD1* gene occur in 80% to 85% of cases of ADPKD
 - Patients with *PKD1* tend to progress to ESRD earlier (mid-50s vs. mid-70s) and have a larger number of renal cysts
 - Mutations in the *PKD2* gene account for the remainder of cases
 - De novo* spontaneous mutations account for approximately 6% to 8% of cases
 - A positive family history is absent in 10-15% of patients

ADPKD is an autosomal dominant disease

● Has disease ● Does not have disease

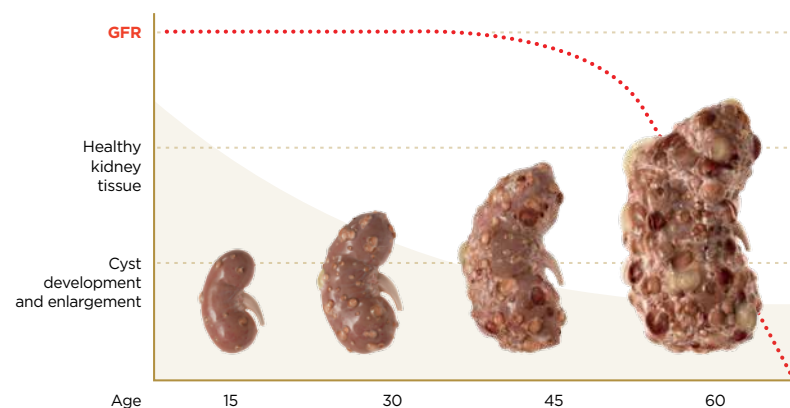


50% RISK OF PASSING THE CONDITION ON TO OFFSPRING

ADPKD STARTS BEFORE SYMPTOMS APPEAR^{1,2}

- Patients are commonly asymptomatic at the time of diagnosis.¹
- Cyst growth displaces and destroys normal kidney tissue, culminating in fibrosis, renal architectural derangement, and ultimately kidney failure.^{2,4}
- Glomerular filtration rate (GFR) and kidney function remain stable for several decades (despite a significant cyst burden) due to compensatory hyperfiltration of a subset of nephrons and are therefore not informative for indicating disease progression.^{1,8}
 - Compensatory hyperfiltration in surviving nephrons initially maintains serum creatinine levels at or near normal values; when levels start to rise appreciably above baseline, more than 50% of functioning parenchyma has been destroyed.⁹

Cysts cause renal parenchymal damage years before GFR begins to decline^{8,10}



– Adapted from Grantham *et al.* (2011)⁸ and Grantham *et al.* (2006)¹⁰

TOTAL KIDNEY VOLUME (TKV)^{4,7,11}

In the early stages of disease, there is little change in kidney function yet detectable changes in total kidney volume. Therefore, kidney function by itself is not informative.

TKV is a more sensitive measure of disease progression than kidney function. TKV in relation to age can identify patients with progressive disease. It increases exponentially in virtually every ADPKD patient with an average of **5-6% per year** in adults.

CRITERIA FOR ULTRASONOGRAPHIC DIAGNOSIS OF ADPKD¹²

Individuals who are at risk for ADPKD are often screened by ultrasound. In individuals of unknown genotype, the following criteria are sufficient for establishing a diagnosis:

15-39 years old	Three or more (unilateral or bilateral) renal cysts
40-59 years old	Two or more cysts in each kidney
≥60 years	Four or more cysts in each kidney

Conversely, fewer than two renal cysts in at-risk individuals aged 40 years is sufficient to exclude the disease.

Note that the criteria are valid only in patients with a family history of ADPKD and are specific for ultrasound imaging only.

CHECKLIST: WHAT TO DO WITH A NEWLY DIAGNOSED PATIENT

- ✓ Refer the patient to a nephrologist
- ✓ Assess family history (age at diagnosis and age at ESRD of other family members with ADPKD)
- ✓ Assess undiagnosed family members

WHEN TO REFER TO A NEPHROLOGIST

1. At first diagnosis

- All patients with a new diagnosis of ADPKD or uncertainty of the nature of their cystic kidney disease should be referred to a nephrologist for assessment. This will enable evaluation for complications (intracranial aneurysm, polycystic liver disease) of ADPKD and facilitate discussion about risk to the extended family (including children), which may require multidisciplinary input.⁷
- There is an unmet need for all ADPKD patients to have access to nephrologists knowledgeable about the disease.⁴

2. Throughout the course of disease

- Because ADPKD starts before symptoms appear,^{1,2} the patient should have access to a multidisciplinary team, including a nephrologist, throughout the course of the disease.⁴

KEY TAKEAWAYS

- ADPKD is an autosomal dominant disease characterized by bilateral renal cysts and other extrarenal complications.⁴
- It is the most common inherited renal disorder, so you may already have a patient with ADPKD.^{2,3}
 - Including undiagnosed cases, ADPKD is more prevalent than Huntington's disease, sickle cell disease, cystic fibrosis, myotonic dystrophy, and hemophilia combined.^{5,7}
- Renal parenchymal damage occurs years before GFR begins to decline, and kidney function may remain normal for several decades due to compensatory hyperfiltration of a subset of nephrons.^{1,8,10}
 - TKV in relation to age is thus a more sensitive measure to identify patients with progressive disease.^{4,7,11}
- Because ADPKD starts before symptoms appear,¹ the patient should have access to a multidisciplinary team (including a nephrologist) throughout the course of the disease.⁴



TALK TO YOUR OTSUKA REP FOR MORE INFORMATION.

References: 1. Halvorson CR *et al.* Polycystic kidney disease: inheritance, pathophysiology, prognosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010;3:69–83. 2. Cabellon M. Cystic Disease of the Kidney. In: Windus, David, editor. *Nephrology Subspecialty Consult* 2nd edition. New York: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. 3. Belibi FA, Edelstein CL. Novel targets for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19(3):315–28. 4. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU *et al.* Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015;88(1):17–27. 5. Bennet WM, Torres VE. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/extrarenal-manifestations-of-autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease>. Last accessed: December 2016. 6. Baker A, King D, Marsh J *et al.* Understanding the physical and emotional impact of early-stage ADPKD: experiences and perspectives of patients and physicians. *Clin Kidney J* 2015;8(5):531–7. 7. Simms RJ. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMJ* 2016;352:i679. 8. Grantham JJ *et al.* Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:556–66. 9. Grantham JJ. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Ann Transplant* 2009;14(4):86–90. 10. 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(1):148–57. 11. Chapman A *et al.* Kidney Volume and Functional Outcomes in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:479–86. 12. Pei Y, Obaji J, Dupuis A *et al.* Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(1):205–12.

This pamphlet was developed by a leading
pharmaceutical company in Canada.
KJ160006E



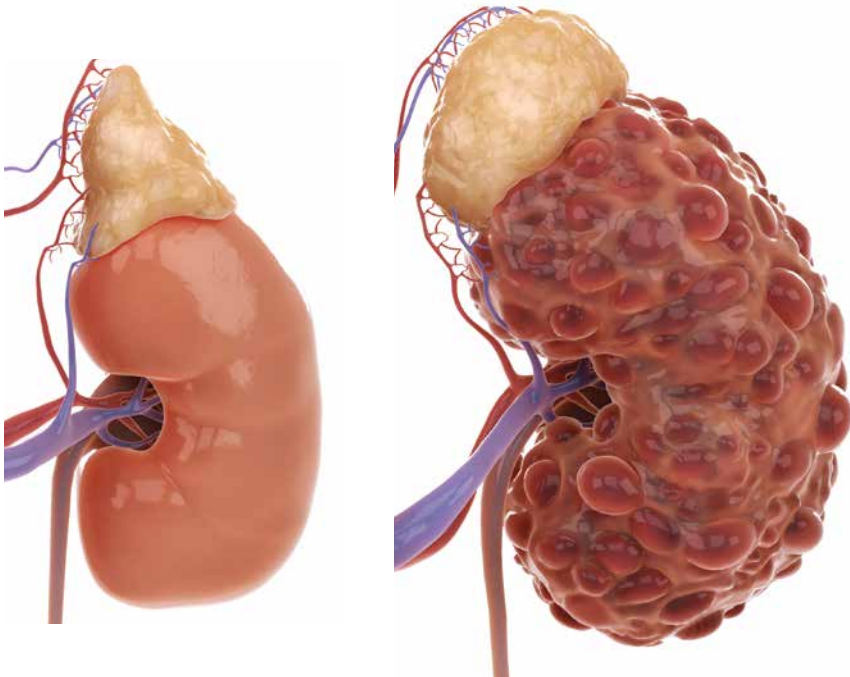
MALADIE POLYKYSTIQUE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE (MPRAD)



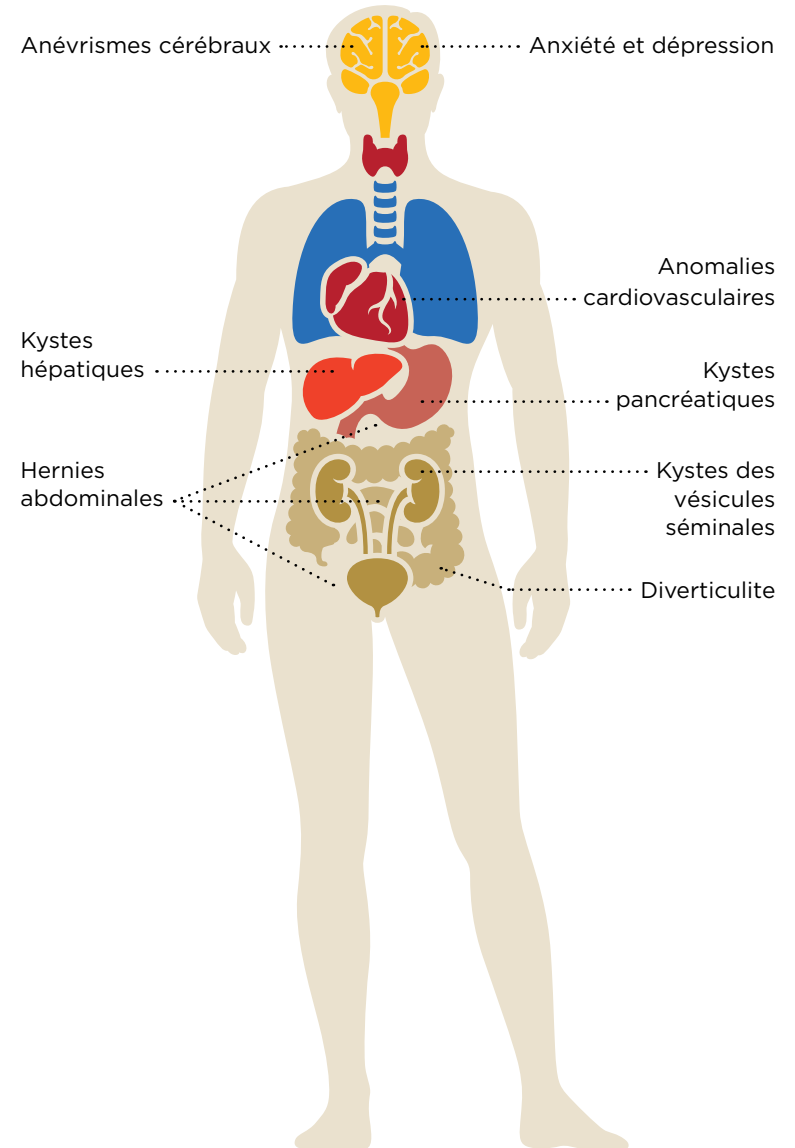
UNE MALADIE ÉVOLUTIVE QUI S'INSTALLE
AVANT LA SURVENUE DES SYMPTÔMES^{1,2}

QU'EST-CE QUE LA MPRAD?

- Il s'agit de la maladie rénale congénitale la plus courante; sa prévalence est de 1:400 à 1:1 000^{2,3}
 - Elle touche donc de 35 000 à 70 000 Canadiens
- Elle est caractérisée par l'apparition et la croissance incessantes de kystes dans les deux reins entraînant progressivement l'hypertrophie de ces organes qui est associée à⁴:
 - une hypertension précoce
 - une douleur et une distension abdominales
 - des épisodes d'hémorragie kystique
 - des infections des voies urinaires
 - une hématurie macroscopique
 - une néphrolithiase
 - des infections des kystes
 - une diminution de la qualité de vie
 - une insuffisance rénale progressive¹



Complications extrarénales^{1,4-6}



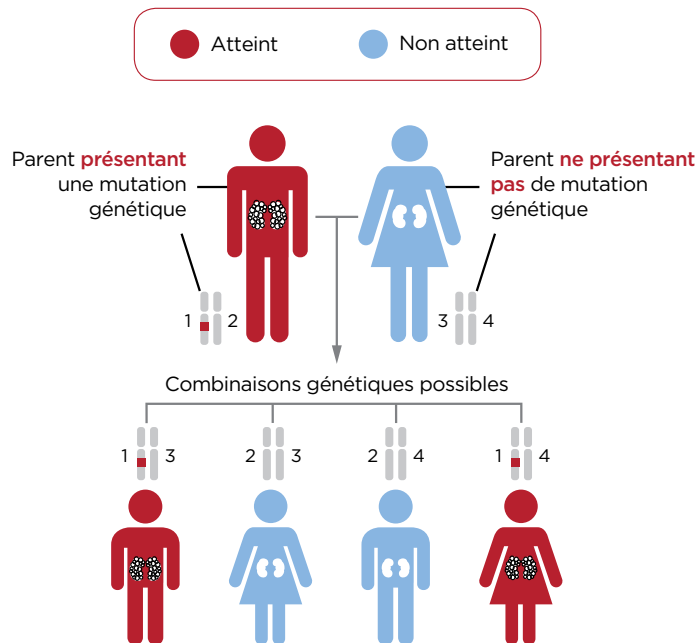
UN DE VOS PATIENTS PEUT ÊTRE ATTEINT DE MPRAD!

Si l'on tient compte des cas non diagnostiqués, la MPRAD est plus répandue que la maladie de Huntington, la drépanocytose, la fibrose kystique, la dystrophie myotonique et l'hémophilie combinés^{3,7}.

QUELLES SONT LES CAUSES DE LA MPRAD^{1,2,7}?

- La MPRAD est causée par la mutation hétérozygote d'un de ces deux gènes :
 - *PKD1* - la mutation de ce gène se produit dans 80 à 85 % des cas de MPRAD ;
 - Les patients présentant un gène *PKD1* muté tendent à souffrir d'insuffisance rénale terminale plus rapidement que les autres personnes atteintes de MPRAD (vers la mi-cinquantaine plutôt que la mi-soixante-dizaine) et présentent un plus grand nombre de kystes que ces dernières.
 - *PKD2* - la mutation de ce gène est responsable des autres cas.
 - Des mutations *de novo* (spontanées) se produisent dans quelque 6 à 8 % des cas.
 - De 10 à 15 % des patients ne présentent aucun antécédent familial.

La MPRAD est une maladie autosomique dominante

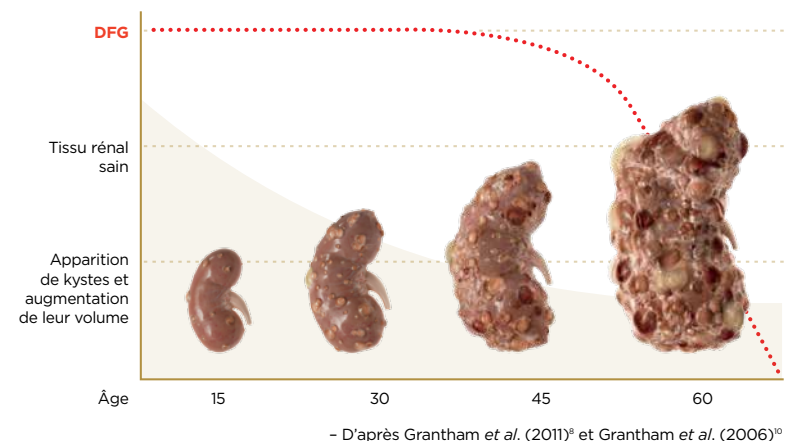


RISQUE DE TRANSMISSION DE LA MALADIE À SES ENFANTS DE L'ORDRE DE 50 %

LA MPRAD S'INSTALLE AVANT QUE SES SYMPTÔMES NE SE MANIFESTENT^{1,2}

- Les patients sont souvent asymptomatiques au moment du diagnostic¹.
- En croissant, les kystes déplacent et détruisent le tissu normal des reins et entraînent, au bout du compte, une fibrose, une déformation de l'architecture rénale et, ultimement, une insuffisance rénale^{2,4}.
- Pendant plusieurs dizaines d'années, le débit de filtration glomérulaire (DFG) et la fonction rénale des patients demeurent stables en dépit d'une lourde charge kystique, car une hyperfiltration compensatoire est assumée par un sous-ensemble de néphrons. Ces deux paramètres ne permettent donc pas d'évaluer la progression de la maladie^{1,8}.
 - L'hyperfiltration compensatoire réalisée dans les néphrons toujours en fonction maintient la créatinine sérique à un taux normal, ou presque. Lorsque ce taux dépasse de façon marquée les valeurs de départ, plus de 50 % du parenchyme a été détruit⁹.

Les kystes causent des lésions du parenchyme rénal des années avant que le DFG commence à diminuer^{8,10}



VOLUME RÉNAL TOTAL (VRT)^{4,7,11}

Dans les premiers stades de la maladie, la fonction rénale est sensiblement la même, mais des changements du VRT peuvent être décelés. La fonction rénale n'est donc pas un paramètre duquel on peut tirer de l'information.

Le VRT est une mesure beaucoup plus sensible de la progression de la maladie que la fonction rénale. Le VRT par rapport à l'âge permet de repérer les patients chez qui la maladie évolue. Il augmente de manière exponentielle chez presque tous les patients atteints de MPRAD, soit en moyenne **de 5 à 6 % par année** dans le cas des adultes.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MPRAD PAR ÉCHOGRAPHIE¹²

Les personnes qui sont exposées à un risque de MPRAD font souvent l'objet d'une échographie de dépistage. Chez celles dont le génotype est inconnu, les critères suivants sont suffisants pour poser le diagnostic :

De 15 à 39 ans	Au moins trois kystes rénaux (unilatéraux ou bilatéraux)
De 40 à 59 ans	Au moins deux kystes dans chaque rein
60 ans ou plus	Au moins quatre kystes dans chaque rein

Inversement, la maladie peut être écartée chez les personnes à risque de 40 ans ou plus ayant moins de deux kystes.

Remarque : Les critères énoncés ne sont valides que chez les patients qui ont des antécédents familiaux de MPRAD et sont particuliers à l'échographie.

LISTE DE VÉRIFICATION : QUE FAIRE EN CAS DE NOUVEAU DIAGNOSTIC ?

- ✓ Adresser le patient à un néphrologue
- ✓ Recueillir les antécédents familiaux (âge au moment du diagnostic et lors de la survenue de l'insuffisance rénale terminale d'autres membres de la famille atteints de MPRAD)
- ✓ Évaluer les membres de la famille n'ayant pas reçu de diagnostic de MPRAD

QUAND ADRESSER LE PATIENT À UN NÉPHROLOGUE ?

1. Dès le diagnostic

- Tous les patients qui reçoivent un diagnostic de MPRAD ou dont la nature des kystes rénaux demeure incertaine doivent être orientés vers un néphrologue. Cela facilitera l'évaluation des complications de la MPRAD (anévrisme intracrânien, maladie hépatique polykystique) et les discussions au sujet des risques auxquels les autres membres de la famille (y compris les enfants) sont exposés qui peuvent nécessiter la participation de divers professionnels de la santé.
- La consultation d'un néphrologue s'y connaissant en matière de MPRAD demeure un besoin non comblé pour tous les patients qui sont atteints de cette maladie⁴.

2. Tout au long de la progression de la maladie

- Étant donné que la MPRAD s'installe avant que ses symptômes ne se manifestent¹², le patient doit avoir accès à une équipe multidisciplinaire comprenant un néphrologue tout au long de la progression de la maladie⁴.

PRINCIPAUX MESSAGES À RETENIR

- La MPRAD est une maladie autosomique dominante caractérisée par la présence de kystes dans les deux reins et des complications extrarénales⁴.
- Il s'agit de la maladie rénale congénitale la plus courante; un de vos patients peut donc en être atteint^{2,3}.
 - Si l'on tient compte des cas non diagnostiqués, la MPRAD est plus répandue que la maladie de Huntington, la drépanocytose, la fibrose kystique, la dystrophie myotonique et l'hémophilie combinés^{3,7}.
- Des lésions du parenchyme rénal apparaissent des années avant que le DFG ne commence à diminuer, et la fonction rénale demeure normale pendant plusieurs dizaines d'années en raison d'une hyperfiltration compensatoire assumée par un sous-ensemble de néphrons^{1,8,10}.
 - Le VRT par rapport à l'âge constitue donc une mesure plus sensible pour repérer les patients chez qui la maladie évolue^{4,7,11}.
- Étant donné que la MPRAD s'installe avant que ses symptômes ne se manifestent¹, le patient doit avoir accès à une équipe multidisciplinaire comprenant un néphrologue tout au long de la progression de la maladie⁴.



VEUILLEZ COMMUNIQUER AVEC VOTRE REPRÉSENTANT OTSUKA POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS.

Références: 1. Halvorson CR *et al.* Polycystic kidney disease: inheritance, pathophysiology, prognosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010;3:69-83. 2. Cabellon M. Cystic Disease of the Kidney. In: Windus, David, éditeur. *Nephrology Subspecialty Consult*, 2^e édition. New York: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. 3. Belibi FA, Edelstein CL. Novel targets for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19(3):315-28. 4. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU *et al.* Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015;88(1):17-27. 5. Bennett WM, Torres VE. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. Accessible à l'adresse: <http://www.uptodate.com/contents/extrarenal-manifestations-of-autosomal-dominant-polycystic-kidney-disease>. Consulté en décembre 2016. 6. Baker A, King D, Marsh J *et al.* Understanding the physical and emotional impact of early-stage ADPKD: experiences and perspectives of patients and physicians. *Clin Kidney J* 2015;8(5):531-7. 7. Simms RJ. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMJ* 2016;352:i679. 8. Grantham JJ *et al.* Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:556-66. 9. Grantham JJ. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Ann Transplant* 2009;14(4):86-90. 10. 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(1):148-57. 11. Chapman A *et al.* Kidney Volume and Functional Outcomes in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:479-86. 12. Pei Y, Obaji J, Dupuis A *et al.* Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(1):205-12.

La présente brochure a été créée
par une entreprise pharmaceutique
canadienne d'envergure.
KJ160006F

