

<b>Universitätsklinik Freiburg</b> <b>Abteilung Innere Medizin IV</b> Schwerpunkt Nephrologie und Allgemeinmedizin	<b>ADPKD</b> <b>Ärztliche Behandlungsleitlinie</b>
Therapieempfehlungen ohne Gewähr, Verantwortung liegt bei behandelnder Ärztin / Arzt !	

**Tabelle 1** Sonografische Diagnose der ADPKD bei positiver Familienanamnese

Altersgruppe	Diagnose ADPKD	Ausschluss ADPKD
15-39	≥3 Zysten, re+li	nicht möglich
40-59	≥2 Zysten, je re und li	≤ 1 Zyste re + li
≥60	≥4 Zysten, je re und li	≤ 3 Zysten je re und li

nach Pei et al. (1). In der jüngsten Altersgruppe liegt bei sonografischer Abwesenheit von Zysten die Restwahrscheinlichkeit für ADPKD bei 1-2%.

Die Kernspintomografie ist sensitiver in der Detektion von Nierenzysten, als die Ultraschalluntersuchung, jedoch weniger spezifisch. So wurden bis zu 10 Zysten bei einem Mitglied einer ADPKD Familie mit nachweislich negativer Genetik, und bis zu 3 Zysten bei Kontrollpersonen ohne FA für ADPKD nachgewiesen (2). Der Nachweis von Zysten im MRT eignet sich demnach nicht zur Diagnosestellung bei Verwandten mit Erkrankungsrisiko.

**Tabelle 2** Differenzialdiagnose der ADPKD

Erkrankung	Erbgang	Gen	Begleitende Faktoren
Simple Zysten	erworben		häufiger im Alter. I.d.R. nicht < 30J. Keine Leberzysten
Autosomal rez. PKD (ARPKD)	autosomal rezessiv	<i>PKHD1</i> 1:20.000	meist im Kindes- gel. frühes Erwachsenenalter. Häufig Leberfibrose, portale Hypertension. In bis zu 10% der Eltern kleine Leberzysten oder hyperechogenes Nierenmark (3).
Glomerulocystic disease; Renal cyst and diabetes syndrome (RCAD)	autosomal dominant	<i>HNF1b</i> Prävalenz unbekannt	MODY Typ 5 oder andere Diabetesformen. Gel. ohne Diabetes. Nieren nicht vergrößert.
Tuberöse Sklerose (TSC)	autosomal dominant	<i>TSC1, TSC2</i> 1-9:100.000	renale Angiomyolipome. ZNS Hamartome (Epilepsie), Hautmanifestationen (shagreen patch; Angiofibrome i. Gesicht). Gel. Lungenbeteiligung
Medullary Cystic Disease	autosomal dominant	<i>Umod</i> Prävalenz unbekannt	Nieren klein – normal gross. Zysten am kortico-medullären Übergang. Häufig Nierensteine und Gicht, auch in Familienanamnese.
Localized renal cystic disease	-		einseitige Zysten, übriges Nierenparenchym normal. Keine Progredienz.
Von Hippel-Lindau (VHL)	autosomal dominant	<i>VHL</i> 1-9:100.000	Nierenzellkarzinome, Hämangioblastome, Phäochromozytom. S. VHL Standard
Orofacial digital Syndrome Type 1 (OFD)	X-chromosomal	<i>OFD</i> < 1:150 000	Nur Frauen betroffen. Ausgeprägte Malformationen des Gesichtsschädels.
Markschwammniere	geleg. autosomal dominant		Nephrokalzinose, Nierensteine. Nieren nicht vergrößert.
Parapelvine Zysten	-		keine kortikalen Zysten. Keine pathol. Bedeutung bekannt.
Aquired cystic disease	erworben		fortgeschrittene CKD, v.a. bei Dialysepatienten
Autosomal dominante polyzystische Lebererkrankung (ADPCLD)	autosomal dominant	<i>PRKCSH, Sec63</i>	keine Nierenzysten
Nephronophthise (NPHP)	autosomal rezessiv	<i>NPHP</i> 1:50 000	V.a. Kindesalter. Nieren klein mit interstitiellen Veränderungen. kortico-medulläre Zysten. Leberfibrose. Beginn im Kindesalter. Minderwuchs. Andere Ziliopathieveränderungen, z.B. Retinitis pigmentosa (Senior-Løken Syndrom).

Bearbeiter/in: Prof. W. Kühn, PD Dr. Schäfer	Version/Datum (letzte Änderung)		Seite
	2.1	12/2023	2 von 10

Allgemeines:

Die ADPKD (autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung) hat eine Häufigkeit von etwa 1:1000, und ist damit eine der häufigsten monogenetischen Erkrankungen (4-6). Ursächlich sind Mutationen in den Genen PKD1 oder PKD2. Mutationen im ersteren Gen finden sich bei 85%, die übrigen entfallen auf PKD2. Die Erkrankung führt in der Mehrheit der Patienten zur terminalen Niereninsuffizienz. Bei PKD1-Trägern ist der mediane Beginn der ESRD bei 58 Jahren, bei PKD2-Trägern bei liegt er bei 78 Jahren (7). Die Zahl der Spontanmutationen ist hoch, ca. 30% haben bei Erstvorstellung keine positive Familienanamnese. Diese Zahl verringert sich auf ca. 10%, wenn alle Familienmitglieder sonografisch untersucht sind.

Genetische Testung:

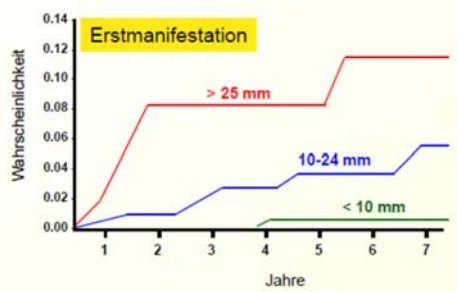
Es sind Hunderte von Mutationen beschrieben. In bis zu 10% sind keine Mutationen nachweisbar. Definitive Mutationen finden sich in bis zu 63%. Die genetische Testung ist in der Routine nicht sinnvoll, da sie i.d.R. keine Auswirkung auf das Management hat. Eine Ausnahme ist das Vorliegen einer Mayo-Klasse 1C (s.u.), bei welcher der Genotyp eine Auswirkung auf die Prognose hat. Weitere Ausnahmen sind individuelle Konstellationen, z.B. Nierenspendewunsch eines Geschwisters, oder bei der Mutter vor geplanter Schwangerschaft. Eine Präimplantationsdiagnostik ist möglich, und wird aktuell in Freiburg vom Centrum für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin durchgeführt. Ein Ethikvotum ist erforderlich. Die genetische Testung auf Verdacht von Kindern ist nicht möglich, da per Gesetzgeber ein Recht auf Nichtwissen verankert ist und die Diagnose gegenwärtig keine Änderung der Therapie nach sich zieht. Aus dem gleichen Grund wird generell keine sonografische Untersuchung von minderjährigen Kindern der Betroffenen empfohlen. Darüber hinaus kann die Erkrankung sonografisch vor dem 40. Lebensjahr nicht ausgeschlossen werden (1). Die Vererbungswahrscheinlichkeit liegt bei 50% und Kinder Betroffener sollten regelmässig auf das Vorliegen einer Hypertonie gescreent werden (> 95. Perzentile), welche unterhalb des 18. Lebensjahres bereits bei 40 % der Kinder mit ADPKD nachweisbar ist (8) und behandelt werden muss. Allgemein gilt, dass eine genetische Testung in jedem Fall von einer Beratung begleitet sein muss (siehe separater Standard 'genetische Diagnostik').

Klinik:

Spezifische Beschwerden sind: Hypertonie: 80%, Mikro- oder Makrohämaturie 50%, Proteinurie < 1g, Flanken- und Abdominalschmerzen: 60%, Nierensteine: 20-30%, Polyurie. Nierenzellkarzinome treten wahrscheinlich nicht gehäuft auf.

An System-Manifestationen treten auf: Klappenfehler, Bauchaortenaneurysma, Zysteninfektionen, Cholangitis, Pankreatitis, Divertikulitis und Kachexie.

Ein wichtiges Thema sind Hirnbasisaneurysmata (ICA). Die angegebene Prävalenz liegt bei 4-10%. In einer Kohorte von 812 gescreenten Patienten der Mayo-Clinic über 27 Jahre lag bei 20% eine positive Familienanamnese vor (Selektionsbias) (9). ICA wurde in 9% der Patienten entdeckt. Bei positiver FA lag die Prävalenz bei 18%, mit negativer FA 7%. Für die Normalbevölkerung wird eine Prävalenz von ca 3,2% angenommen (10). Über 500 Beobachtungsjahre traten 5 neue ICA auf und 8 wuchsen um 1-3 mm. Über 650 Beobachtungsjahre trat keine Ruptur auf, es erfolgten 7 Interventionen. 2 intrakranielle Blutungen traten bei Pat. mit negativem Screening auf (4800 Beobachtungsjahre). Die Mortalität nach Subarachnoidalblutung beträgt 35 %, bei 2/3 der Überlebenden bleiben neurologische Defizite zurück (9-11). Das Interventionsrisiko (Mortalität oder schwere neurologische Komplikation) liegt bei 8% chirurgisch und 5-6% angiografisch (12). (wobei das Coiling mehr follow-up Eingriffe erfordert als das Clipping (13)). Die Komplikationswahrscheinlichkeit bei ADPKD ist mglw. höher als bei anderen Personen mit ICA (14). Die Rupturwahrscheinlichkeit ist Abhängig von der Grösse des Aneurysma und der Lage, das Risiko einer Ruptur bei einer Grössen kleiner 7mm ist sehr gering. >90% der Aneurysmen sind <7mm.



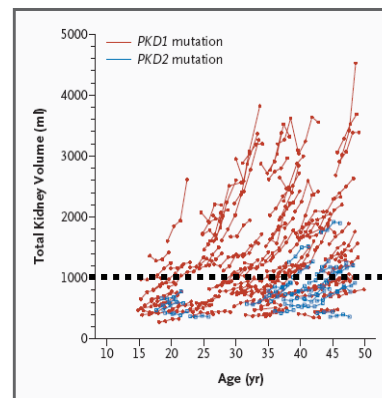
Rupturwahrscheinlichkeit für Hirnbasisaneurysmen.

Aufgrund dieser Daten wird ein risikoabhängiges Screening empfohlen. Bei positiver FA für ICA oder intrakranielle Blutungen wird ein Screening per MR-Angiografie empfohlen. Ebenso bei Risikoberufen (z.B. Busfahrer, Zugführer oder Pilot), plötzlichen Kopfschmerzen oder vor grossen gefässchirurgischen Eingriffen. Alle Patienten müssen über ihr Risiko aufgeklärt werden. Bei Pat. ohne o.g. Risiko wird auf Patientenwunsch gescreent. Die Aufklärung muss im Arztbrief dokumentiert werden.

#### Progression:

Die Progression der Erkrankung ist nicht linear. Unterhalb eines Gesamtnierenvolumens von 750 – 1000 ml nimmt die Nierengrösse langsam linear zu (15). Jenseits dieser Grenze steigt sie exponentiell an. Der Verlauf der Nierenfunktion ist abhängig von der Nierengrösse: Im Frühstadium (<750 ml Gesamtnierenvolumen) nimmt die Nierenfunktion tendenziell zu. Insbesondere bei Kindern ist eine Hyperfiltration beschrieben und mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (8). Ab 750 ml Gesamtnierenvolumen beginnt die GFR zu fallen. Jenseits von 1500 ml Gesamtnierenvolumen und Patienten > 30 Jahre fällt die GFR um > 5 ml/min/Jahr.

Unabhängige Progressionsfaktoren sind: Contiguous Gene Syndrome (Deletion in PKD1 und dem benachbarten TSC2): schwere Verläufe bei Kindern; PKD1- vs. PKD2 Mutation, Makrohämaturie, männliches Geschlecht, frühe Manifestation, Hyperfiltration (bei Kindern), Rauchen, > 3 Schwangerschaften und frühe Manifestation in der Familie. es gibt jedoch auch erhebliche Unterschiede im Manifestationsalter innerhalb einer Familie.

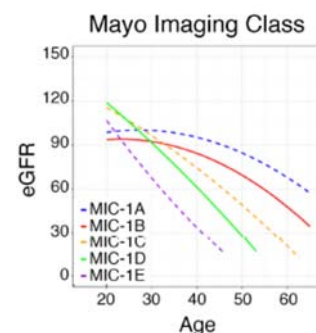


Der wichtigste prognostische Parameter ist die Klassifikation der Nierengrösse in Bezug auf das Alter Perrone et al. Diese wird nach Mayo-Klasse in 1A-E eingeteilt, wobei A die langsamste und E die schnellste Progression hat (16).

(<http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>).

Die Mayo-Klasse hat eine höhere prognostische Aussagekraft als die Art der Mutation (PKD1 vs. PKD2, trunkierend vs. nicht trunkierend). PKD1 Mutation finden sich am häufigsten in Mayo 1D und E, PKD2 Mutationen meist in 1A oder B. Lediglich in Mayo 1C liegen neben PKD1 Mutationen gehäuft PKD2 Mutationen vor und haben einen langsameren Verlauf (17).

In Abwesenheit von Querschnittsbildern ist auch die sonografische Grössenbestimmung aussagekräftig: eine sonografische Länge > 16,5 cm mit einer hohen Progressionswahrscheinlichkeit assoziiert (18).



#### Therapie:

**Blutdruck:** Die wichtigste Behandlung ist die antihypertensive Therapie. In grossen Kohortenstudien ist die antihypertensive Therapie mit einem Benefit vergesellschaftet: In Grossbritannien stieg in einer Kohorte von > 2000 Patienten mit ADPKD zwischen 1991 und 2009 der Anteil antihypertensiv behandelter von 32 auf 62% und der durchschnittliche Blutdruck sank von 142/85 auf 133/80. Zeitgleich kam es zur sequentiellen und signifikanten Reduktion der Mortalität (19). Die Nachbeobachtung der MDRD Studie zeigte bei 200 Patienten, dass ein Blutdruck von <120/80 mmHg gegenüber 140/90 mmHg eine signifikant bessere Prognose in Bezug auf das Nierenversagen bewirkte (20). Die Frage des optimalen Zielblutdrucks wurde in der HALT-PKD Studie untersucht. Die HALT-PKD Studie (1, 2) untersuchte sowohl den Effekt der doppelten RAAS Blockade (514 Pat. vs. 524 singuläre RAAS-Blockade, Durchschnittsalter 37 J. für GFR >60, 49 J. für GFR < 60 ml/min, durchschnittliche Nachbeobachtung 5,5 Jahre) als auch bei Pat. mit einer GFR > 60ml/min ein Blutdruckziel von 110/70 vs. 120/80 mmHg (271 vs. 282 Pat.). Bei der Niedrig-RR-Gruppe (GFR > 60 ml/min) zeigte sich ein signifikant geringeres Zystenwachstum und eine borderline signifikante Differenz in der GFR-Änderung (p = 0.05

Bearbeiter/in:	Version/Datum (letzte Änderung)	Seite
Prof. W. Kühn, PD Dr. Schäfer	2.1   12/2023	4 von 10

für slope zugunsten des niedrigen RR-Ziels), wobei im Gegensatz zur Tolvaptanstudie (s.u.) keine Auswaschphase stattfand, so dass der Effekt unterschätzt ist. Der Effekt auf das Nierenwachstum war am ausgeprägtesten für junge Männer und für Patienten mit grossem Nierenvolumen. Weiterhin zeigte die Niedrig-RR-Gruppe ein signifikant geringeres Ausmass der prognostisch wichtigen Parameter Albuminurie und linksventrikuläre Hypertrophie. Die doppelte RAAS-Blockade zeigte keinen Vorteil unabhängig von der GFR. Hervorzuheben ist, dass sowohl niedriger RR (GFR > 60), als auch doppelte RAAS Blockade nicht mit vermehrten Komplikationen vergesellschaftet waren. Aus diesen Daten können folgende Empfehlungen für den Zielblutdruck abgeleitet werden:

Patientengruppe	Zielblutdruck (Tagesmittel)
Jung, hohes Risiko für Progression, GFR > 60 ml/min	< 110/75 mmHg
GFR 20 – 60 ml/min	< 120/80 mmHg
GFR < 20 ml/min <i>oder</i> schwere pAVK <i>oder</i> Diabetes	< 135/85 mmHg
Alter > 80 J. <i>oder</i> niedriger diastolischer RR <i>oder</i> schwere kardiovaskuläre Erkrankung	< 150 mmHg systolisch

**ADH-Rezeptorantagonisten: Tolvaptan** (siehe auch separate SOP) ist seit 2015 zugelassen. Sein Einsatz verlangsamt das Zystenwachstum im Tiermodell und die Kreuzung zystischer Ratten mit ADH defizienten Tieren führt zu einer deutlich verminderten Zystenbildung. In kontrollierten klinischen Studien verlangsamt Tolvaptan die Nierengrössenzunahme und den Nierenfunktionsverlust in den CKD-Stadien 1-4 (21). Der Zeitgewinn bis zum Nierenversagen ist abhängig von der Behandlungsdauer und der Mayo-Klasse. Die Hauptnebenwirkung liegt in der hohen Urinmenge. Sie beträgt durchschnittlich 4-10 Liter täglich (22,23). Tolvaptan kann die Leber schädigen. Die FDA schätzt das Risiko einer Lebertoxizität auf 1:3000, vergleichbar mit Isoniazid oder Bosentan. 1 Fall eines irreversiblen Leberversagens ist beschrieben (24). Kontraindikationen umfassen darum Lebererkrankungen, sowie Diabetes, Gicht, und mangelnder Zugang zu Wasser. Tolvaptan darf nur unter engmaschigen Leberwertkontrollen verschrieben werden (siehe Standard Tolvaptan).

**Statine:** Eine plazebo-kontrollierte, randomisierte single center Doppel-Blind-Studie mit 110 Jugendlichen (Durchschnittsalter 16 Jahre) über 3 Jahre zeigte eine verlangsamte Nierengrössenzunahme unter Pravastatin 40 mg (25). Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss eine sichere Verhütung erfolgen.

**Salzaufnahme:** Eine Kohortenstudie an 600 Patienten zeigte eine stark signifikante Korrelation zwischen Salzaufnahme und GFR Verlust, jedoch keinen Einfluss der Eiweissaufnahme (26).

Medikamente mit unzureichender oder ungünstiger Datengrundlage:

**SGLT2-Inhibitoren:** Patienten mit ADPKD wurden nicht in die DAPA-CKD oder EMPA-KIDNEY Studien eingeschlossen, so dass der Effekt dieser Medikamente auf Nierengrösse oder –funktion nicht an ausreichend grossen Patientenkollektiven untersucht ist. In einer Beobachtungsstudie mit 20 Patienten nahm die Nierenfunktion in 100 Tagen deutlich ab (27). Im Tiermodell zeigt diese Medikamentenklasse keinen positiven Effekt. Da SGLT2 Inhibitoren zudem die ADH – Spiegel im Blut erhöhen (28), sollten sie zum aktuellen Zeitpunkt nicht für die ADPKD eingesetzt werden. Eine deutschlandweite Studie unter der Führung der Uniklinik Köln ist geplant.

**Metformin.** Eine Pilotstudie mit Metformin an knapp 100 Patienten zeigte im Vergleich zu Placebo eine nicht signifikante Verlangsamung des Nierenfunktionsabfalls (29). Grössere Studien sind notwendig, um den Effekt sicher beurteilen zu können. Metformin ist in seltenen Fällen mit Lactatazidose vergesellschaftet, insbesondere bei höhergradiger Nierenfunktionseinschränkung und sollte deshalb aktuell nicht eingesetzt werden. Metformin ist für die Behandlung von Typ 2 Diabetes oder polyzystische Ovarien indiziert.

**Somatostatinaloga (nicht zugelassen):** Octreotid und verwandte Substanzen werden bei Leberzysten eingesetzt. Der Einfluss auf die Nierengrösse ist allenfalls gering. Das Medikament ist mit Gallensteinen und einer erhöhten Rate an Cholezystitiden assoziiert.

**mTOR Inhibitoren (nicht zugelassen):** Kontrollierte Studien haben keinen ausreichend positiven Effekt gezeigt (30). (31). Der Einsatz wird nicht empfohlen.

#### Lebensstilveränderung:

**Trinkmengenerhöhung:** Eine 3-jährige Studie mit 180 Patienten (die Hälfte mit erhöhter Trinkmenge) zeigte keinen Vorteil im Nierenwachstum unter Erhöhung der Trinkmenge von 2,5 Liter auf 3-4 Liter tgl. (32) (Ergebnisse in: Rangan et al. NEJM Evid. 2022). Die Erhöhung der Trinkmenge hatte keinen messbaren Einfluss auf die ADH-Spiegel und nur die Hälfte der Teilnehmer war in der Lage den Urin unter den Schwellenwert zu verdünnen.

**Eiweissaufnahme:** die oben erwähnte Studie (Salz) zeigte keinen Einfluss der Eiweissaufnahme auf den GFR Verlust.

**Gewicht:** Übergewicht ist mit einem schnelleren Nierenfunktionsverlust bei ADPKD vergesellschaftet (33). Eine achtsame Gewichtskontrolle erscheint ratsam.

**Ketogene Diät:** Eine solche ist nicht in längeren Studien an ausreichend grossen Patientenzahlen untersucht. Ketogene Diät ist mit der Bildung von Nierensteinen vergesellschaftet. Das Nierensteinrisiko bei ADPKD ist generell erhöht. Experimentelle Daten in Nagern weisen darauf hin, dass Urinkristalle (Vorläufer von Nierensteinen) möglicherweise die Erkrankung beschleunigen (34).

#### Literatur

1. Pei, Y., Obaji, J., Dupuis, A., Paterson, A. D., Magistroni, R., Dicks, E., Parfrey, P., Cramer, B., Coto, E., Torra, R., San Millan, J. L., Gibson, R., Breuning, M., Peters, D., and Ravine, D. (2009) Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology* : *JASN* **20**, 205-212
2. Pei, Y., Hwang, Y. H., Conklin, J., Sundsbak, J. L., Heyer, C. M., Chan, W., Wang, K., He, N., Rattansingh, A., Atri, M., Harris, P. C., and Haider, M. A. (2015) Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* : *JASN* **26**, 746-753
3. Gunay-Aygun, M., Turkbey, B. I., Bryant, J., Daryanani, K. T., Gerstein, M. T., Piwnica-Worms, K., Choyke, P., Heller, T., and Gahl, W. A. (2011) Hepatorenal findings in obligate heterozygotes for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Molecular genetics and metabolism* **104**, 677-681
4. Kuhn, E. W. (2013) [Diagnosis, course and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease]. *Dtsch Med Wochenschr* **138**, 196-198
5. Kühn, E. W., and Walz, G. (2007) Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung. *Deutsches Ärzteblatt* **104**, A3022-A3028
6. Wilson, P. D. (2004) Polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* **350**, 151-164

Bearbeiter/in: Prof. W. Kühn, PD Dr. Schäfer	Version/Datum (letzte Änderung)		Seite
	2.1	12/2023	6 von 10

7. Cornec-Le Gall, E., Audrezet, M. P., Chen, J. M., Hourmant, M., Morin, M. P., Perrichot, R., Charasse, C., Whebe, B., Renaudineau, E., Jousset, P., Guillodo, M. P., Grall-Jezequel, A., Saliou, P., Ferec, C., and Le Meur, Y. (2013) Type of PKD1 Mutation Influences Renal Outcome in ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **24**, 1006-1013
8. Helal, I., Reed, B., McFann, K., Yan, X. D., Fick-Brosnahan, G. M., Cadnapaphornchai, M., and Schrier, R. W. (2011) Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **6**, 2439-2443
9. Sanchis, I. M., Shukoor, S., Irazabal, M. V., Madsen, C. D., Chebib, F. T., Hogan, M. C., El-Zoghby, Z., Harris, P. C., Huston, J., Brown, R. D., and Torres, V. E. (2019) Presymptomatic Screening for Intracranial Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **14**, 1151-1160
10. Etmnan, N., Dorfler, A., and Steinmetz, H. (2020) Unruptured Intracranial Aneurysms-Pathogenesis and Individualized Management. *Dtsch Arztebl Int* **117**, 235-242
11. Wilkinson, D. A., Burke, J. F., Nadel, J. L., Maher, C. O., Chaudhary, N., Gemmete, J. J., Heung, M., Thompson, B. G., and Pandey, A. S. (2019) A Large Database Analysis of Rates of Aneurysm Screening, Elective Treatment, and Subarachnoid Hemorrhage in Patients With Polycystic Kidney Disease. *Neurosurgery* **85**, E266-E274
12. Algra, A. M., Lindgren, A., Vergouwen, M. D. I., Greving, J. P., van der Schaaf, I. C., van Doormaal, T. P. C., and Rinkel, G. J. E. (2019) Procedural Clinical Complications, Case-Fatality Risks, and Risk Factors in Endovascular and Neurosurgical Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* **76**, 282-293
13. Rozenfeld, M. N., Ansari, S. A., Shaibani, A., Russell, E. J., Mohan, P., and Hurley, M. C. (2013) Should Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Be Screened for Cerebral Aneurysms? *AJNR. American journal of neuroradiology*
14. Rozenfeld, M. N., Ansari, S. A., Mohan, P., Shaibani, A., Russell, E. J., and Hurley, M. C. (2016) Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Intracranial Aneurysms: Is There an Increased Risk of Treatment? *AJNR. American journal of neuroradiology* **37**, 290-293
15. Grantham, J. J., Torres, V. E., Chapman, A. B., Guay-Woodford, L. M., Bae, K. T., King, B. F., Jr., Wetzel, L. H., Baumgarten, D. A., Kenney, P. J., Harris, P. C., Klahr, S., Bennett, W. M., Hirschman, G. N., Meyers, C. M., Zhang, X., Zhu, F., and Miller, J. P. (2006) Volume progression in polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* **354**, 2122-2130
16. Irazabal, M. V., Rangel, L. J., Bergstralh, E. J., Osborn, S. L., Harmon, A. J., Sundsbak, J. L., Bae, K. T., Chapman, A. B., Grantham, J. J., Mrug, M., Hogan, M. C., El-Zoghby, Z. M., Harris, P. C., Erickson, B. J., King, B. F., and Torres, V. E. (2015) Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **26**, 160-172
17. Lavu, S., Vaughan, L. E., Senum, S. R., Kline, T. L., Chapman, A. B., Perrone, R. D., Mrug, M., Braun, W. E., Steinman, T. I., Rahbari-Oskoui, F. F., Brosnahan, G. M., Bae, K. T., Landsittel, D., Chebib, F. T., Yu, A. S., Torres, V. E., Halt, P. K. D., Investigators, C. S., and Harris, P. C. (2020) The value of genotypic and imaging information to predict functional and structural outcomes in ADPKD. *JCI Insight* **5**
18. Bhutani, H., Smith, V., Rahbari-Oskoui, F., Mittal, A., Grantham, J. J., Torres, V. E., Mrug, M., Bae, K. T., Wu, Z., Ge, Y., Landsittel, D., Gibbs, P., O'Neill, W. C., and Chapman, A. B. (2015) A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney international* **88**, 146-151
19. Patch, C., Charlton, J., Roderick, P. J., and Gulliford, M. C. (2011) Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **57**, 856-862
20. Sarnak, M. J., Greene, T., Wang, X., Beck, G., Kusek, J. W., Collins, A. J., and Levey, A. S. (2005) The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* **142**, 342-351

21. Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyst, O., Gansevoort, R. T., Grantham, J. J., Higashihara, E., Perrone, R. D., Krasa, H. B., Ouyang, J., and Czerwiec, F. S. (2012) Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The New England journal of medicine*
22. Kramers, B. J., Koorevaar, I. W., van Gastel, M. D. A., van Goor, H., Hallows, K. R., Heerspink, H. L., Li, H., Leonhard, W. N., Peters, D. J. M., Qiu, J., Touw, D. J., Gansevoort, R. T., and Meijer, E. (2022) Effects of Hydrochlorothiazide and Metformin on Aquaresis and Nephroprotection by a Vasopressin V2 Receptor Antagonist in ADPKD: A Randomized Crossover Trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **17**, 507-517
23. Uchiyama, K., Kitayama, C., Yanai, A., and Ishibashi, Y. (2021) The effect of trichlormethiazide in autosomal dominant polycystic kidney disease patients receiving tolvaptan: a randomized crossover controlled trial. *Sci Rep* **11**, 17666
24. Endo, M., Katayama, K., Matsuo, H., Horiike, S., Nomura, S., Hayashi, A., Ishikawa, E., Harada, T., Sugimoto, R., Tanemura, A., Sugimoto, K., Isaji, S., and Ito, M. (2019) Role of Liver Transplantation in Tolvaptan-Associated Acute Liver Failure. *Kidney Int Rep* **4**, 1653-1657
25. Cadnapaphornchai, M. A., George, D. M., McFann, K., Wang, W., Gitomer, B., Strain, J. D., and Schrier, R. W. (2014) Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **9**, 889-896
26. Kramers, B. J., Koorevaar, I. W., Drenth, J. P. H., de Fijter, J. W., Neto, A. G., Peters, D. J. M., Vart, P., Wetzels, J. F., Zietse, R., Gansevoort, R. T., and Meijer, E. (2020) Salt, but not protein intake, is associated with accelerated disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney international* **98**, 989-998
27. Morioka, F., Nakatani, S., Uedono, H., Tsuda, A., Mori, K., and Emoto, M. (2023) Short-Term Dapagliflozin Administration in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease-A Retrospective Single-Arm Case Series Study. *J Clin Med* **12**
28. Berton, A. M., Parasiliti-Caprino, M., Prencipe, N., Bioletto, F., Lopez, C., Bona, C., Caputo, M., Rumbolo, F., Ponzetto, F., Settanni, F., Gasco, V., Mengozzi, G., Ghigo, E., Grotoli, S., Maccario, M., and Benso, A. S. (2023) Copeptin adaptive response to SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: The GliRACo study. *Front Neurosci* **17**, 1098404
29. Perrone, R. D., Abebe, K. Z., Watnick, T. J., Althouse, A. D., Hallows, K. R., Lalama, C. M., Miskulin, D. C., Seliger, S. L., Tao, C., Harris, P. C., and Bae, K. T. (2021) Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD). *Kidney international* **100**, 684-696
30. Walz, G., Budde, K., Mannaa, M., Nurnberger, J., Wanner, C., Sommerer, C., Kunzendorf, U., Banas, B., Horl, W. H., Obermuller, N., Arns, W., Pavenstadt, H., Gaedeke, J., Buchert, M., May, C., Gschaidmeier, H., Kramer, S., and Eckardt, K. U. (2010) Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* **363**, 830-840
31. Serra, A. L., Poster, D., Kistler, A. D., Krauer, F., Raina, S., Young, J., Rentsch, K. M., Spanaus, K. S., Senn, O., Kristanto, P., Scheffel, H., Weishaupt, D., and Wuthrich, R. P. (2010) Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* **363**, 820-829
32. Wong, A. T. Y., Mannix, C., Grantham, J. J., Allman-Farinelli, M., Badve, S. V., Boudville, N., Byth, K., Chan, J., Coulshed, S., Edwards, M. E., Erickson, B. J., Fernando, M., Foster, S., Haloob, I., Harris, D. C. H., Hawley, C. M., Hill, J., Howard, K., Howell, M., Jiang, S. H., Johnson, D. W., Kline, T. L., Kumar, K., Lee, V. W., Lonergan, M., Mai, J., McCloud, P., Peduto, A., Rangan, A., Roger, S. D., Sud, K., Torres, V., Vilayur, E., and Rangan, G. K. (2018) Randomised controlled trial to determine the efficacy and safety of prescribed water intake to prevent kidney failure due to autosomal dominant polycystic kidney disease (PREVENT-ADPKD). *BMJ Open* **8**, e018794
33. Nowak, K. L., You, Z., Gitomer, B., Brosnahan, G., Torres, V. E., Chapman, A. B., Perrone, R. D., Steinman, T. I., Abebe, K. Z., Rahbari-Oskoui, F. F., Yu, A. S. L., Harris, P. C., Bae, K. T., Hogan, M., Miskulin, D., and Chonchol, M. (2018) Overweight and Obesity Are Predictors of Progression in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **29**, 571-578



34. Torres, J. A., Rezaei, M., Broderick, C., Lin, L., Wang, X., Hoppe, B., Cowley, B. D., Jr., Savica, V., Torres, V. E., Khan, S., Holmes, R. P., Mrug, M., and Weimbs, T. (2019) Crystal deposition triggers tubule dilation that accelerates cystogenesis in polycystic kidney disease. *J Clin Invest* **129**, 4506-4522

## Checkliste Erstvorstellung ADPKD:

### Anamnese (komplett, besonderer Fokus auf):

- Zystenanamnese:** Leberzysten bekannt?, Bildung, Nierenfunktionsverlauf, Diabetes?
- Beschwerdeanamnese** (Hypertonie, Schmerzen, Nierensteine, Harnwegsinfektionen, Makrohämaturie, Pankreatitis)
- Familienanamnese** Zystenerkrankungen, Tumoren, Niereninsuffizienz, Nierensteine, Gicht, **intrazerebrale Blutungen**, Strokes, ungeklärte Todesfälle

### Untersuchung (komplett, besonderer Fokus auf):

- Blutdruck
- Leberzysten tastbar
- Nieren vergrößert tastbar
- Ernährungsstatus

### Untersuchungen:

- Blut:** BB, Krea, Harnstoff, Na, K, Ca, PO<sub>4</sub>, Albumin, AP, GPT, Harnsäure, Glukose, HbA1c
- Urin:** U-Stix, Urin Krea, Urin Albumin
- Abdomensonografie**
- Externes Abdominelles MRT bei GFR > 60 ml/min und sonografisch vergrößerten Nieren**
- ggfs. MR Angio Schädel, wenn FA positiv, Risiko oder Patientenwunsch

### Aufklärung (immer durch OA/FOA):

- Diagnose** bestätigen (wenn diagnostische Kriterien erfüllt). **Verlauf** skizzieren.
- Genetik:** Gene, Vererbungswahrscheinlichkeit, genetische Testung (i.d.R. nicht empfohlen).
- Kinder:** keine Genetik (Gesetz), sonografisches Screening nicht empfohlen (Erkrankung kann vor dem 40. Lj. nicht ausgeschlossen werden; mgl. psychologische Folgen). Empfohlen: jährliche RR Messung beim Kinderarzt (40% der betroffenen Kinder haben eine HTN, welche behandelt werden muss).
- Hirnbasisaneurysmen:** Wahrscheinlichkeit ca 2-3 fach ggb. Normalbevölkerung. Screening bei neg. Anamnese nicht generell empfohlen, aber Entscheidung beim Patienten.
- Therapie:** Blutdrucktherapie, Zielwerte; Tolvaptan, Datenlage, Nebenwirkungen.
- ggfs. Formen der **Nierenersatztherapie:** bevorzugt NTx. Lebendspende von nicht betroffenen Eltern und Geschwistern möglich (Spender vor 40. Lj. ggfs. genetische Testung), i.d.R nicht jedoch von Kindern (weil mögliche Spende für Geschwister). CAPD grundsätzlich möglich.