

# **Autosomal dominant polycystisk nyresygdom**

Endelig revideret udgave 21. 11. 2012.

Af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Nefrologisk Selskab

## **Indhold**

**Arbejdsgruppens medlemmer**

**Arbejdsgruppens kommissorium**

**Rapportens tilblivelsesproces**

**Autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD) – forekomst og klinik**

**Ekstrarenale manifestationer ved ADPKD**

**Prognose og progression ved ADPKD. Modificerbare og ikke-modificerbare risikofaktorer**

**Genetiske aspekter ved ADPKD**

**Praktisk genetisk udredning og rådgivning**

**Billeddiagnostik af ADPKD**

**Differentialdiagnoser. Andre cystiske nyresygdomme.**

**Sammenfattende om billeddiagnostik og prædiktiv gentest ved ADPKD**

**Forsikrings- og pensionsforhold ved ADPKD**

**Aktuel praksis på danske nefrologiske afdelinger med hensyn til kontrol af ADPKD-patienter med normal eller lettere nedsat nyrefunktion, og med hensyn til familieudredning og diagnose af sygdommen hos børn og unge.**

**Patogenese og patofysiologi ved ADPKD**

**Behandling af ADPKD**

**Sundhedsrådgivning og non-farmakologisk behandling ved ADPKD**

**Kontrollerede klinisk undersøgelser af nye behandlinger af ADPKD**

**Intrakranielle aneurismer ved ADPKD**

**Hyppigheden af intrakranielle aneurismer ved ADPKD**

**Risikoen for aneurismeruptur**

**Mortalitet og morbiditet ved aneurismeruptur**

**Behandlingsmuligheder for intrakranielle aneurismer**

**Risikoen ved behandling af ikke-rumperede aneurismer**

**Konklusion vedrørende screening for intrakranielle aneurismer hos ADPKD-patienter**

**Arbejdsgruppens anbefalinger**

**Ændringer i anbefalingerne siden arbejdsgruppens oversigtsartikel fra 2004**

**Referencer**

## Arbejdsgruppens medlemmer

### Nefrologer:

Jens Kristian Madsen, Aarhus Universitetshospital ([jensmads@rm.dk](mailto:jensmads@rm.dk))

Jens Schmidt Iversen, RH ([jens.schmidt.iversen@rh.regionh.dk](mailto:jens.schmidt.iversen@rh.regionh.dk); [jive@dadlnet.dk](mailto:jive@dadlnet.dk))

Bjarne Ørskov, RH ([bjarneoerskov@gmail.com](mailto:bjarneoerskov@gmail.com); [bjarne.oerskov@regionh.dk](mailto:bjarne.oerskov@regionh.dk))

Svend Strandgaard, Herlev (koordinator) ([ssstrandgaard@mail.dk](mailto:ssstrandgaard@mail.dk); [svestr02@heh.regionh.dk](mailto:svestr02@heh.regionh.dk))

### Pædiater:

Søren Rittig, Aarhus Universitetshospital ([soren.rittig@skejby.rm.dk](mailto:soren.rittig@skejby.rm.dk))

### Neurokirurg:

Bo Voldby, Aarhus Universitetshospital ([bovol@mail.dk](mailto:bovol@mail.dk))

### Neuroradiolog:

Leif Hougaard Sørensen, Aarhus Universitetshospital ([leisoere@rm.dk](mailto:leisoere@rm.dk))

### Genetikere:

Maria Rasmussen, Vejle ([marirasm@rm.dk](mailto:marirasm@rm.dk))

Lone Sunde, Aalborg ([lonsun@rm.dk](mailto:lonsun@rm.dk))

Morten Dunøe, RH ([morten.dunoe@rh.regionh.dk](mailto:morten.dunoe@rh.regionh.dk))

## Arbejdsgruppens kommissorium

At opdatere selskabets rapport fra 2004(1) om tilbud om tidlig diagnostik og behandling af autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD), samt vurdering af risiko for ruptur af intrakranielle aneurismer med henblik på et optimalt og ensartet tilbud til disse patienter og deres familier.

## Rapportens tilblivelsesproces

Rapporten er udarbejdet af arbejdsgruppens medlemmer 2010-12 med gentagne mailudvekslinger og arbejds møder. Rapporten blev afleveret til Dansk Nefrologisk Selskabs formand 6.6.2012, blev lagt på selskabets hjemmeside kort efter og blev gennemgået og diskuteret ved et medlemsmøde i selskabet 6.9.2012. Der er derefter foretaget en del ændringer i teksten, der nu har sin endelige form.

## Autosomal dominant polycystisk nyresygdom – forekomst og klinik

ADPKD har en incidens på omkring 1 af 1000 levendefødte(2), hvilket gør den til en af de hyppigste arvelige sygdomme. Da sygdommen oftest medfører nogle årtiers forkortelse af den forventede livslængde, kan man skønne, at der aktuelt lever 3000-4000 mennesker med sygdommen i Danmark, de fleste i tidlige stadier uden symptomer, og oftest udiagnosticerede. Tal fra Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister viser, at incidensen af nyopstået dialyse- eller transplantationskrævende nyresvigt ved ADPKD har været langsomt stigende siden landsregisterets start i 1990. Prognosen er forbedret, idet den gennemsnitlige alder ved dialysestart fra 1990 til 2007 er steget fra 55,9 til 60,6 år, og levetiden under dialysebehandling er også forlænget. Samtidig er antallet af ADPKD-patienter i aktiv behandling for terminal nyreinsufficiens mere end fordoblet i den periode, Landsregisteret har eksisteret, fra 180 personer 1. januar 1990 til 392 personer 1. januar 2009(3). En tilsvarende prognoseforbedring er fundet i en registerundersøgelse fra USA(4;5). Prognoseforbedringen tilskrives bedre antihypertensiv behandling både før og efter dialysestart, med udstrakt brug af ACE-hæmmere og angiotensin-receptor antagonist(6;7) og muligt også tiltagende brug af statiner(8). I en amerikansk registerundersøgelse af patienter med dialysekrævende nyresvigt var overlevelsen bedre ved ADPKD end ved andre ikke-diabetiske nyresygdomme(9).

Antallet af dødsfald pga. hjertekarsygdom og cerebrovaskulær sygdom hos danske ADPKD-patienter med terminalt nyresvigt er faldende, hvilket også bidrager til prognoseforbedringen. Fra 1993-2000 til 2001-2008 faldt risikoen for død pga. hjertekarsygdom med 35% og død pga. cerebrovaskulær sygdom med 69%. I samme periode steg prævalensen af kræft hos patienterne med 35%, uden at cancerincidensen og antallet af dødsfald pga. kræft ændredes signifikant(10).

En ny britisk registerundersøgelse af 2.085 ADPKD-patienter fulgt i almen praksis i perioden 1991-2008 viste et tiltagende brug af antihypertensiva, især blokkere af renin-angiotensinsystemet, og en aftagende mortalitet. To trediedele af de 205 dødsfald skete før patienterne fik dialysebehov(11).

Der findes også en sjælden, autosomal recessivt arvelig polycystisk nyresygdom (ARPKD), der oftest medfører død i løbet af barnealderen, og en række andre, oftest sjældne sygdomme med cystedannelse i nyrerne. Disse sjældne sygdomme omtales i et kort afsnit om differentialdiagnoser til ADPKD nedenfor. Hyppigst er solitære cyster, der kan vanskeliggøre diagnostikken af ADPKD hos asymptomatiske individer.

Som omtalt nedenfor i det genetiske afsnit kan ADPKD skyldes mutation i mindst 2 forskellige gener, *PKD1* og *PKD2*. Ca. 85% af patienterne har type 1-ADPKD og 15% har type 2-ADPKD. De to genetiske typer kan ikke med sikkerhed skelnes klinisk, og i klinikken siger man blot ADPKD med mindre, der er påvist mutation. Diagnosekoden DQ61.2 bruges for alle patienter med ADPKD.

Ved ADPKD udvikles multiple, langsomt voksende cyster i nyrerne. Cysterne kan i nogle tilfælde ses ved ultralydsundersøgelse in utero, og må ikke forveksles med ensidig multicystisk nyre, der er en malformation udviklet in utero. Nyrefunktionen ved ADPKD er i mange år til årtier normal eller langsomt aftagende både ved type 1- og type 2-ADPKD. Når dialysegrænsen nås, kan en polycystisk nyre have en vægt på flere kg. Sammenhængen mellem nyrevækst og tab af nyrefunktion er bl.a. vist af det amerikanske Consortium for Radiologic Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP)(12;13). Her har man fulgt 241 og senere 203 patienter med initial creatininclearance > 70 ml/min med MR-målinger af nyre- og cystevolumen og målinger af GFR med iothalamatclearance. Ved type 2 kommer cysterne senere i livet. Cysterne vokser med samme hastighed ved type 1- og type 2-sygdom(14). Hos unge ADPKD-patienter med normal GFR er det vist i CRISP-studiet, at nyrestørrelsen er en markør for prognosen. Er nyrerne normalt store, er prognosen for GFR god, er nyrerne væsentligt forstørrede, er den mindre god. Der er for nylig fra CRISP-studiet publiceret 6 års follow-up på 203 patienter, hvor man har undersøgt for potentielt reversible progressionsfremmende faktorer, og fundet fald i GFR korreleret til lavt HDL-cholesterol, høj døgnudskillelse af natrium og høj osmolalitet af døgnurinen. Forfatterne foreslår, at disse faktorer er surrogatparametre for henholdsvis karsygdom, saltindtagelse og s-vasopressin(15).

ADPKD manifesterer sig klinisk i barndommen hos ca. 1-2% af patienterne(16), men giver i de fleste tilfælde ingen symptomer i barn- og ungdom. En amerikansk opgørelse har dog vist

hypertension hos 13% af børn med ADPKD med en gennemsnitsalder på 9 år(17), og der er påvist hypertension hos 50% af ADPKD-patienter mellem 20 og 34 år(18). Glomerulær hyperfiltration er i et mindre arbejde fundet hos 4 af 18 børn (19), og i et større amerikansk arbejde hos 32 af 180 børn og unge i alderen 4-18 år(20). I det sidstnævnte arbejde var hyperfiltration en prædikator for accelereret tab af nyrefunktion og vækst af de polycystiske nyrer. Et tidligt symptom kan være nykturi, fordi nyrenes evne til at koncentrere urinen aftager(21). I Dalgaards klassiske arbejde fra 1957 havde 52 ud af 71 danske ADPKD-patienter nedsat tubulær koncentreringsevne(2). Inguinalhernie ses hos 10% af børn med ADPKD og er ofte første tegn på, at et barn er afficeret(22).

Hypertension udvikles hos de fleste patienter, før nyrefunktionen begynder at aftage(23). Herved adskiller ADPKD sig fra de fleste andre kroniske nyresygdomme. Hypertensionen er karakteristisk ved både at være salt-volumenafhængig, ved at reninsystemet er aktiveret(24-26), og ved at der kan påvises tegn på endotelial dysfunktion(27). Nogle patienter får episoder med hæmaturi og flankesmerter som første manifestation af sygdommen. Ved type 1-ADPKD begynder nyrefunktionen at aftage i 30-40 års alderen, ved type 2-ADPKD ca. 10 år senere. I en europæisk undersøgelse fra 1999 nåede type 1-patienterne dialysekrævende nyreinsufficiens i en gennemsnitlig alder af 54,3 år, type 2-patienterne 74,0 år(28). Gennemsnitsalderen ved dialysestart i Danmark for den samlede gruppe af ADPKD-patienter er i perioden 1990-2007 som nævnt steget med ca. 5 år(3). Nogle patienter med type 2-ADPKD opnår normal livslængde uden at skulle i dialyse.

## **Ekstrarenale manifestationer af ADPKD**

ADPKD har en række ekstrarenale manifestationer. Levercyster er i CRISP-studiet fundet hos 85% af 25-34-årige, hyppigst og sværest hos kvinder, sandsynligvis fordi østrogen stimulerer levercysternes vækst. Enkelte patienter kan udvikle anoreksi og malnutrition pga. tryk på ventriklen fra en stærkt forstørret cystelever. Cyster kan også udvikles i andre organer, f.eks. pancreas (8%) og vesiculæ seminales. For cyster i vesiculæ seminales er prævalensen i et lille studie angivet til 60%(29), og endvidere er der rapporteret en høj forekomst af immobile spermier hos patienter med ADPKD. Ingen større studier af mænd med ADPKD dokumenterer en øget forekomst af infertilitet(30).

I nogle ADPKD-familier udvikles intrakranielle aneurismer, der omtales separat nedenfor. Der er øget hyppighed af abdominale aortaaneurismer, hernier og colondivertikler. Med ekkokardiografi kan der påvises mitralklapprolaps hos omkring 26% af patienterne, samt en øget forekomst af aortaklapinsufficiens, formentlig betinget af ektasier i aorta ascendens(31) Der er således hos ADPKD-patienterne en række tegn på generaliserede ændringer i kar og bindevæv. Patienterne har ofte betydelig hypertensiv hypertrofi af hjertets venstre ventrikel. En senkomplikation til ADPKD kan være perisigmoiditis pga. colondiverticulose.

Polycystisk ovariesyndrom har ingen relation til ADPKD eller andre cystiske nyresygdomme.

## **Prognose og progression ved ADPKD. Modificerbare og ikke-modificerbare risikofaktorer**

Som anført viser en ny britisk registerundersøgelse, at 2/3 af dødsfald ved ADPKD sker før dialysegrænsen nås(11). Dødsårsager er ikke angivet, men det angives, at mortaliteten er faldende med tiltagende brug af antihypertensiva, specielt blokkere af renin-angiotensinsystemet.

Af CRISP-studiet er fremgået, at fald i GFR er korreleret til lavt HDL-cholesterol, høj døgnudskillelse af natrium og høj osmolalitet af døgnurinen. Forfatterne foreslår som ovenfor anført, at disse faktorer er surrogatparametre for henholdsvis karsygdom, saltindtagelse og s-vasopressin(15). CRISP har ligeledes vist, at risikoen for tab af GFR, er øget når nyrene er væsentligt forstørrede.

Den prognoseforbedring, der er set i Danmark og andre steder, hvor patienterne nu kommer senere i dialyse og lever længere end tidligere, må tilskrives den forbedrede antihypertensive behandling med tiltagende brug af blokkere af renin-angiotensinsystemet(3-5;9;32). Denne fortolkning støttes af, at kardiovaskulær død og specielt cerebrovaskulær død er aftaget markant hos ESRD-patienter i Danmark i perioden 1990-2008(10).

I en ny dansk registerundersøgelse af 284 ADPKD-patienter i dialyse eller levende med transplanteret nyre er det vist, at fødselsvægten spiller en signifikant rolle for den alder, hvor ADPKD-patienten når dialysegrænsen mange år efter fødslen. Efter korrektion for andre faktorer steg alderen ved dialysestart med 1,7 år pr. kilo fødselsvægt(33). Fødselsvægten er antagelig en

surrogatparameter for antallet af nefroner. I samme studie fandtes mandligt køn og højt blodtryk associeret med tidligere dialysestart, og behandling med ACE-hæmmer eller calciumantagonist var associeret med senere dialysestart.

Genetiske forhold spiller en rolle for den renale prognose ved ADPKD. Type 1-sygdom når dialysegrænsen 20 år før type 2-sygdom, og forløbet kan modificeres af en række andre gener, som det beskrives nedenfor i det genetiske afsnit.

De modificerbare risikofaktorer søges påvirket i både non-farmakologisk og farmakologisk behandling af ADPKD-patienterne, som beskrevet i omtalen af behandlingen senere i dokumentet,

## Genetiske aspekter ved ADPKD

ADPKD nedarves autosomt dominant og er genetisk heterogen. I ca. 85% af familierne skyldes sygdommen mutation i genet *PKD1* og i ca. 15% mutation i genet *PKD2*(34). Det er muligt, at sygdommen i enkelte familier skyldes mutation i et eller flere andre gener(35;36). I ca. 10% af ADPKD- familierne er forældrene uafficerede, og i flere tilfælde er det vist, at dette skyldes en *de novo*-mutation hos patienten(37).

*PKD1* er beliggende på kromosom 16, og genet har 46 exons. Transkriptet er 14,5 kb langt og koder for proteinet polycystin-1, som består af 4302 aminosyrer. Andetsteds på kromosom 16 findes 6 næsten identiske kopier af de første 33 exons af *PKD1*, såkaldte pseudogener. Dette gør påvisningen af mutationer i *PKD1* teknisk vanskelig(38;39). I forlængelse af *PKD1* ligger *TSC2*, som er et af to gener associeret med tuberøs sclerose. Deletioner som indbefatter begge gener er beskrevet og giver anledning til tidlig udvikling af ADPKD samt symptomer på tuberøs sclerose (40;41).

*PKD2* er beliggende på kromosom 4. Genet har 15 exons. Transkriptet er 5 kb langt, og genproduktet, polycystin-2 består af 968 aminosyre(42).

Der er påvist over 550 forskellige mutationer i *PKD1* og over 120 i *PKD2*, (HGMD.org) (43). Mutationerne er spredt ud over generne, og der findes ingen *hot-spot*-regioner. I mange familier påvises en mutation, som er privat for denne familie. I de tilfælde hvor der påvises en ikke tidligere kendt missense-mutation eller *in-frame*-deletion/insertion, kan det være vanskeligt at afgøre, om der



er tale om en sygdomsfremkaldende mutation eller en sjælden polymorfi uden klinisk betydning. Forskellige supplerende undersøgelser, bl. a. fænotypisk og genetisk udredning af familiemedlemmer kan belyse evt. patogenicitet.

Der er stor interfamiliær variabilitet med hensyn til både sværhedsgrad af nyresygdommen og forekomsten af ekstrarenale manifestationer. En del af denne variabilitet kan korreleres til genotypen. I et større europæisk arbejde fra 1999 er det beskrevet, at patienter med en mutation i *PKD1* udviklede dialysekrævende nyreinsufficiens gennemsnitligt 20 år tidligere end patienter med en mutation i *PKD2* (54,3 år sammenlignet med 74 år). Det vides ikke, om prognoseforbedringen for danske dialysepatienter med ADPKD med senere dialysestart og længere levetid [3,10] gælder både for type 1- og type 2-sygdom. Patienter med mutation i *PKD1* udvikler også hyppigere hypertension, urinvejsinfektioner og hæmaturi(28). Mænd med en *PKD2*-mutation udvikler ESRD tidligere end kvinder med en *PKD2*-mutation. Denne kønsforskel gælder ikke for patienter med en *PKD1*-mutation. Der er ikke vist nogen korrelation mellem typen af mutation og sværhedsgraden af nyresygdommen eller forekomsten af ekstrarenale manifestationer, men patienter med mutationer lokaliseret i 5'-enden af *PKD1* udvikler gennemsnitligt ESRD lidt tidligere og har en lidt højere prævalens af intrakranielle aneurismer og aneurismeruptur, end patienter med mutationer lokaliseret i 3'-enden(44;45). Det er dog endnu for tidligt at bruge denne observation klinisk.

Der forekommer også en stor intrafamiliær variabilitet. Man har derfor formodet, at den genetiske baggrund (dvs. genotypen i andre loci end *PKD1* og *PKD2*) også har indflydelse på sværhedsgraden af sygdommen, og man har undersøgt en række kandidatgener, blandt andet gener, der koder for proteiner involveret i renin-angiotensinsystemet(46). Disse resultater har i det væsentlige været skuffende og modstridende.

Ca. 2% af patienterne med ADPKD udvikler tidlige og svære sygdomsmanifestationer, som er svære at skelne fra ARPKD. Hvis et forældrepar har fået et barn med tidlige og svære sygdomsmanifestationer, vil der være en øget risiko for, at kommende børn også bliver svært afficerede(47).

På det seneste er der beskrevet enkelte patienter med meget milde mutationer af begge alleler af *PKD1* eller begge alleler af *PKD2*, hvor forældrene er uafficerede eller kun er meget mildt afficerede. Disse patienter udviklede et klinisk billede med multiple, men mindre og mere ensartede nyrecyster, som ligner nyremanifestationerne ved ARPKD(48;49). Man har også beskrevet patienter

med en svær fænotype, som havde en nymutation af *PKD1* eller *PKD2* eller havde en mutation i *HNF1B* genet nedarvet fra den ikke ADPKD-afficerede mor eller far foruden den nedarvede mutation i *PKD1* eller *PKD2(50)*. Mutation i *HNF1B* er associeret til maturity-onset diabetes of the young type 5 (MODY5) og renal cysts and diabetes (RCAD) syndrom.

Det ser således ud til, at mutationer i andre gener, kan modificere fænotypen. Større 'genome-wide' associationsstudier og 'whole genome sequencing' vil formentlig i nærmeste fremtid bibringe yderligere viden omkring modificerende geners indflydelse på renale og ekstrarenale manifestationer af sygdommen(51).

## **Praktisk genetisk udredning og rådgivning**

Formålet med genetisk udredning er primært at give klinisk uafficerede slægtninge mulighed for at få estimeret deres risiko, for at give dem et besluningsgrundlag f. eks. i forhold til indgang i et kontrolprogram og i forhold til prænatal diagnostik. Hvis en klinisk uafficeret slægtning ønsker at donere en nyre er det også væsentligt at slægtningens risiko estimeres bedst muligt. I familier med så få afficerede personer, at arvegangen ikke er åbenlys, eller hvor sygdomsbilledet er ukarakteristisk, kan den genetiske udredning bidrage til at fastslå familiens diagnose. Den genetiske udredning kan også belyse prognosen.

Genetisk udredning og rådgivning foretages i de klinisk genetiske ambulatorier. Der findes klinisk genetiske ambulatorier på Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Vejle Sygehus, Aarhus Universitetshospital, Skejby og Aalborg Universitetshospital.

Kort fortalt, består den genetiske udredning af en familie i indhentning og gennemgang af familieanamnesen (stamtræet) og mutationsscreening. Stamtræet tegnes ved det/de første familiemedlem/medllemmers konsultation i det klinisk genetiske ambulatorium. Primært indhentes oplysninger om afficerede og uafficerede slægtninge ved interview med familiemedlemmerne. Herefter verificeres og uddybes relevante diagnoser ved gennemgang af journaler, billeddiagnostik, dødsattester osv.

Hvis der er indikation herfor, og familien ønsker det, tages blodprøver til mutationsscreening (dvs. eftersøgning af en ADPKD-families endnu ukendte mutation). Optimalt tages prøverne fra et sikkert afficeret familiemedlem, der har en afficeret mor eller far. Det er mindre optimalt at tage prøverne fra et afficeret familiemedlem, der tilsyneladende er nymutant, idet denne person kan være mosaik og dermed måske ikke bærer mutationen i leukocytterne.

Sensitiviteten ved mutationsscreening er på 80-90%. I de familier, hvor en sygdomsdisponerende mutation ikke kan påvises bør diagnosen genovervejes.

Tidligere var mutationsscreening besværlig og omkostningsfuld. Derfor benyttede man undertiden en koblingsbaseret undersøgelse hvor segregationen af et antal DNA-markører tæt koblede til hvert af de to gener blev sammenholdt med familiemedlemmernes fænotype. Metoden er forladt fordi den er behæftet med en usikkerhed, som bl.a. afhænger af afstanden mellem de informative markører og familiens sygdomsfremkaldende mutation, og sikkerheden på de inddragede familiemedlemmers diagnose.

Gennem den/de henviste patient(er) udstedes en åben invitation til de øvrige familiemedlemmer, med oplysning om hvordan disse kan opnå den information de måtte ønske.

Ved de enkelte slægtnings konsultationer i det klinisk genetiske ambulatorium gøres der rede for mulighederne for klinisk follow-up for patienter med ADPKD og for uafficerede patienter i risiko, mulighederne for prædiktiv diagnostik (herunder også prænatal diagnostik), og betydningen af at have en arvelig risiko eller en arvelig sygdom i forhold til tegning af en forsikring eller pension o.l. Hvis patienten er klinisk uafficeret, tilbydes prædiktiv gentest (hvis familiens mutation er identificeret) eller risikoberegning på baggrund af stamtræet og patientens egen anamnese. Hvis der er indikation for det, og patienten ikke allerede er tilknyttet et nefrologisk eller neurokirurgisk ambulatorium, henvises hertil. Hvis patienten/partneren er gravid og ønsker prænatal diagnostik, iværksættes placentabiopsi i 10. graviditetsuge, så svaret kan foreligge inden udgangen af 12. graviditetsuge. Overvejer patienten/parret præimplantationsdiagnostik dvs. genetisk undersøgelse af befrugtede æg efter *in vitro*-fertilisation, viderehenvises til en fertilitetsklinik for yderligere information og vurdering af parrets egnethed til denne form for diagnostik.

Patienter med ADPKD og disses slægtninge, samt patienter mistænkt for ADPKD kan henvises til de klinisk genetiske afdelinger fra andre hospitalsafdelinger og af praktiserende læger.

## Billeddiagnostik ved ADPKD

Klinisk stilles diagnosen ADPKD ved hjælp af billeddiagnostik, som hovedregel ultralyd.

Hos personer med ADPKD af type 1 eller 2 i familien har Pei og medarbejdere etableret diagnostiske kriterier, der tager hensyn til, at cysterne ikke med sikkerhed er synlige på ultralydsscanning før 30-40 års alderen, og at antallet af solitære cyster uden patogen betydning stiger med alderen(52). Pei-kriterierne har afløst de tidligere Ravine-kriterier, der kun omfattede type 1-sygdom(53).

Pei et al undersøgte 577 individer fra 58 *PKD1*-familier og 371 individer fra 39 *PKD2*-familier, der alle fik foretaget mutationsanalyse og ultralydsscanning af nyrene. På basis af fundene blev der udført en simulation af den kliniske situation, hvor medlemmer af cystenyrefamilierne ikke er genetisk karakteriseret, men hvor det forudsættes at 85% har mutation i *PKD1* og 15% har mutation i *PKD2*. Konklusionen var følgende:

I alderen 15-39 år tillader fundet af 3 eller flere cyster unilateralt eller bilateralt at stille diagnosen ADPKD.

I alderen 40-59 år tillader fundet af 2 eller flere cyster i hver nyre at stille diagnosen ADPKD.

I alderen  $\geq 60$  år tillader fundet af 4 eller flere cyster i hver nyre at stille diagnosen ADPKD.

I alderen  $\geq 40$  år tillader fundet af færre end 2 cyster at udelukke diagnosen ADPKD.

I Ravine's kriterier, der kun omfatter type 1-ADPKD, gjaldt, at ADPKD kunne udelukkes, hvis der var færre end 2 cyster i alderen  $\geq 30$  år. Dette gælder altså ikke, når type 2-ADPKD medinddrages, hvor 30-års grænsen giver risiko for falsk negative resultater af ultralydscanningen.

Kriterierne kan ikke med sikkerhed anvendes, hvis der ikke er konstateret ADPKD i familien. Dette vil kunne ses, hvis patienten er adoptivbarn, har en *de novo*-mutation, eller hvis faderen ikke er kendt. Påvisning af ekstrarenale manifestationer vil her kunne hjælpe til at sandsynliggøre diagnosen. Der er ikke udviklet billeddiagnostiske kriterier for CT eller MR, men disse metoder er generelt mere sensitive. T-2-vægtet MR-billeddiagnostik identificerer nyrecyster med en diameter ned til 3 mm i modsætning til UL, som identificerer nyrecyster ned til 10 mm. Dermed kan en MR-scanning hjælpe med at fastsætte diagnosen ADPKD i tvivlstilfælde(54).

Hvis en ung i en cystenyrefamilie hverken ønsker billeddiagnostik eller prædiktiv gentest, kan det anbefales, at blodtrykket måles f.eks. en gang om året, og hvis det findes forhøjet, kan antihypertensiv behandling startes og billeddiagnostisk og/eller genetisk udredning tilrådes.

## **Differentialdiagnoser. Andre cystiske nyresygdomme.**

Solitære nyrecyster. Disse ses ikke hos unge, men optræder i begge nyrer med tiltagende alder. Pei et al.'s kriterier for diagnosen eller udelukkelsen af ADPKD søger at tage højde for dette(52). Hos individer med familiær disposition til ADPKD og alder over 40 år vil fundet af 0-1 cyste i begge nyrer tilsammen således udelukke ADPKD.

Autosomal recessiv polycystisk nyresygdom (ARPKD). Denne er langt sjældnere end ADPKD, og skyldes mutation i begge alleler af PKHD1-genet på kromosom nr. 6. Genproduktet er et protein med 4074 aminosyrer, og benævnes polyductin eller fibrocystin og dets funktion er ukendt(55). Karakteristisk for ARPKD er udover forstørrede polycystiske nyrer også leverfibrose. Hyppigheden angives til 1:10.000 til 1:40.000. Mange børn med ARPKD dør kort efter fødslen, mens andre har et mildere forløb og overlever indtil senere i barndommen. Hos disse sidstnævnte patienter kan nyretransplantation være et behandlingstilbud. Det kan være særdeles vanskeligt at skelne mellem mildere forløb af ARPKD og de sjældne tilfælde hvor ADPKD manifesterer sig tidligt i barndommen. I differentialdiagnostikken kan man bl.a. anvende familieanamnesen og mutationscreening af relevante gener. Desuden kan billeddiagnostik af leveren anvendes. Tilstedeværelse af leverfibrose peger på ARPKD, mens tilstedeværelse af levercyster peger på ADPKD(55).

Renal cysts and diabetes (RCAD) syndrom. Dette syndrom skyldes en mutation i *HNF1B*. Oprindeligt var genet beskrevet som et gen associeret til maturity onset diabetes of the young type 5 (MODY5). Det er senere blevet klart, at nyrecyster forekommer oftere end diabetes ved mutationer i *HNF1B*. Syndromet nedarves autosomt dominant og bør især overvejes, når en patient foruden nyrecyster har diabetes, tidligt indsættende urinsyreigt eller malformationer af uterus(56).

Von Hippel-Lindau sygdom. Von Hippel-Lindau sygdom, en autosomt dominant arvelig sygdom, der skyldes mutation i *VHL* er karakteriseret ved hængangioblastomer i centralnervesystemet og

retinae, samt udvikling af multiple nyrecyster og renalcellecarcinom. Den er også associeret med fæokromocytom samt tumorer og cyster i andre organer. Diagnosen stilles på baggrund af fænotypen hos patienten samt familieanamnesen og kan oftest støttes af påvisning af mutation(57). Se også dansk referenceprogram fra 2005 om sygdommen(58).

Multicystisk nyre. Den ene nyre er fra fosterlivet helt eller delvist omdannet til cyster. Tilstanden forekommer oftest sporadisk, og opdages typisk ved prænatal ultralydsscanning. Hvis patienten med unilateral polycystisk nyre har en familieanamnese med nyresygdom bør der tilrådes genetisk udredning. Afgørende er dog at den modsidige nyre i de fleste tilfælde fremtræder normal. Den multicystiske nyre atrofierer efterhånden, og kan derefter fremtræde som renal agenese(59).

Cyster i kroniske skrumpenyre. Disse ses hyppigst efter mange års dialyse og er uden sygdomsmæssig betydning. Cysterne kan medføre nogen øgning af størrelsen af skrumpenyrene med mulighed for forveksling med ADPKD(30). Differentialdiagnostisk er det afgørende, at nyrene er massivt forstørrede ved ADPKD med dialysekrævende nyreinsufficiens.

## **Sammenfattende om billeddiagnostik og prædiktiv gentest ved ADPKD**

Hos voksne patienter i en familie med ADPKD er ultralydsscanning af nyrene tilstrækkeligt til at bekræfte diagnosen.

Hos voksne patienter med klinisk ADPKD og nedsat nyrefunktion men uden kendt ADPKD i familien udføres ultralydsscanning med henblik på polycystisk nyresygdom. Tilstedeværelsen af ekstrarenale manifestationer kan støtte diagnosen.

Hos ADPKD-patienters voksne børn eller søskende med normal nyrefunktion og normalt blodtryk kan det være aktuelt definitivt at be- eller afkræfte tilstedeværelse af sygdommen, subsidiært disposition til sygdommen. Med brug af Pei et al.'s kriterier for ultralydsfund af cyster kan dette gøres med stor sikkerhed hos personer over 30-40 år(52). CT og MR kan detektere mindre cyster end ultralyd, men er ikke testet i omfattende undersøgelser som Pei et al har gjort det med ultralyd. Hos familiemedlemmer under 30-40 år, hvor der ikke kan påvises cyster, kan sygdomsdispositionen ikke udelukkes med fuldstændig sikkerhed. Her anbefales grundig information om fordele og

ulemper ved genetisk risikovurdering (f. eks. prædiktiv gentest). Genetisk risikovurdering har den fordel at disponerede kan anbefales et regelmæssigt klinisk kontrolprogram, og ikke-disponerede kan undlade dette. Et negativt aspekt af genetisk risikovurdering og efterfølgende eventuel klinisk kontrol er ”sygelliggørelse” af klinisk raske personer med disposition. Se også det følgende afsnit: Forsikrings- og pensionsforhold ved ADPKD.

Prædiktiv gentest er også aktuel, hvis en ung i familien tilbyder sig som nyredonor.

Hos familiemedlemmer der ikke ønsker prædiktiv gentest eller diagnostiske undersøgelser, anbefales årlig blodtryksmåling og stixundersøgelse for proteinuri hos praktiserende læge. Der kan henvises til nefrologisk afdeling, hvis hypertension udvikles.

Hos ADPKD-patienters mindreårige børn har man traditionelt været tilbageholdende med at anbefale prædiktiv gentest eller diagnostisk udredning for sygdommen, og denne holdning anføres stadig, f.eks. af Vicente Torres i et review fra 2007(30) og i UpToDate fra 2011(60), hvor det frarådes at udføre diagnostiske undersøgelser på asymptomatiske familiemedlemmer før 18 år. En anden førende amerikansk autoritet, Arlene Chapman fremhæver, at vi nærmer os en ”new horizon for children with ADPKD” efterhånden som nye behandlingsmodaliteter bliver afprøvet i kontrollerede kliniske undersøgelser(22;61). Konsekvensen af at diagnosticere dispositionen eller sygdommen i barndommen kan være start på en potentielt livsvarig behandling med ACE-hæmmer eller angiotensin II antagonist. Herved vil børnene få del i den prognoseforbedring, der er påvist hos voksne patienter(3;10). Desuden vil børnene få adgang til nye lægemidler på linie med de voksne patienter(22).

De negative aspekter ved påvisning af ADPKD hos asymptomatiske børn og unge er som nævnt ”sygelliggørelse”, og eventuelt problemer med tegning af livforsikring eller pensionsopsparing, som omtales i det følgende afsnit.

Påvises polycystisk nyresygdom hos et større barn kan differentialdiagnosen mellem tidlig ADPKD og mild grad af ARPKD være vanskelig. Hvis der ikke er andre tilfælde af ADPKD i familien, vil molekylær genetisk udredning ofte være nødvendig.

## Forsikrings- og pensionsforhold ved ADPKD

Påvisning af ADPKD i en familie kan forringe familiemedlemmernes mulighed for at tegne livsforsikring eller pension.

Ifølge lov nr. 413 af 10. juni 1997 må forsikrings- og pensionsselskaber ikke udbede sig eller modtage oplysninger om laboratorieundersøgelser eller lignende, der kan belyse en persons arveanlæg og risiko for at udvikle sygdom, dvs. typisk mutationsundersøgelser. Derimod tillader loven, at selskaberne udbeder sig oplysninger om familieanamnesen.

Lovteksten indeholder ingen oplysninger om, at læger må bryde deres almindelige tavshedspligt for at videregive sådanne oplysninger. Derfor må det være underforstået, at selskaberne må bede om disse oplysninger hos den, der vil tegne forsikring/pension, idet en læge eller anden sundhedsperson ikke vil kunne videregive helbredsoplysninger om en patients slægtninge uden at have disses samtykke.

I visse af de helbredsattester danske forsikringsselskaber anvender p.t., spørges der, om der er arvelige sygdomme i den forsikringsøgendes familie. Om dette er i overensstemmelse med loven er endnu ikke afprøvet i en retssag.

Orientering om forsikringsselskabers rettigheder indgår som en del af den genetiske rådgivning. I det klinisk genetiske ambulatorium orienteres APDKD-patienter og -disponerede bl.a. om

- at forsikringsselskaber og pensionskasser må udspørge den der vil tegne en forsikring om anamnese og familieanamnese, men *ikke* om resultater af molekylærgenetiske analyser
- at man som forsikringsansøger udelukkende er forpligtiget til at svare på eventuelle spørgsmål om konkret sygdom, f. eks. påviste nyrecyster, hypertension, nedsat nyrefunktion etc., ikke om dispositioner.
- at man ikke er forpligtet til at oplyse om kontakter med sundhedsvæsenet der ikke omhandler sygdom, som f. eks. konsultation hos en klinisk genetiker eller forbyggende undersøgelser



- at forsikringer tegnes på baggrund af de oplysninger, der foreligger i tegningsøjeblikket og man derfor ikke skal give selskabet supplerende oplysninger hvis man bliver syg efter at man har tegnet forsikring
- at mange danske forsikringsselskaber anvender det såkaldte ”advarselsregister”, der tillader selskaberne at udveksle oplysninger om personer, der efter ansøgning om en personlig forsikring, ikke får denne tilbudt på almindelige vilkår,

Ansatte i sundhedsvæsnet bør være opmærksomme på, at de ikke ved en fejltagelse kommer til at give forsikringsselskaberne oplysninger, som disse ikke har ret til. Dette gælder f.eks. oplysninger om arvelig risiko, som er opnået ved hjælp af genetiske laboratorieundersøgelser. Det gælder også helbredsoplysninger om personer, som ikke har givet tilladelse til, at deres helbredsoplysninger videregives.

Arbejdsgiveres rettigheder i forhold til oplysninger om arvelig disposition er yderligere begrænsede i forhold til forsikringsselskabers. Arbejdsgivere har hverken ret til oplysninger om disposition hidrørende fra genetiske laboratorieanalyser eller til oplysninger der kan udledes af familieanamnesen.

## **Aktuel praksis på danske nefrologiske afdelinger med hensyn til kontrol af ADPKD-patienter med normal eller lettere nedsat nyrefunktion, og med hensyn til familieudredning og diagnose eller udelukkelse af sygdommen hos børn og unge**

Arbejdsgruppen foretog ultimo 2011 en rundspørge til landets nefrologiske afdelinger vedrørende aktuel praksis for kontrol af påvist ADPKD med normal eller lettere nedsat nyrefunktion og screening af asymptomatiske familiemedlemmer. I alt deltog 11 ud af 13 afdelinger i besvarelsen.

Hvad angår kontrol af patienter med påvist ADPKD med normal eller lettere nedsat nyrefunktion gælder, at langt hovedparten af de nefrologiske afdelinger tilbyder disse patienter livslang kontrol uanset nyrefunktion eller blodtryksniveau, evt. som delt kontrol med almen praksis. Enkelte

afdelinger lader patienter med nyrefunktion CKD stadium 1-2 kontrollere hos egen læge og følger kun patienter med p-creatinin > 200 µmol/l eller eGFR < 50 ml/min, herunder patienter med velbehandlet hypertension. For disse få afdelinger gælder, at man enten har et ønske om at udvide kontrollen til at omfatte alle, eller ønsker et klart formål med kontrollen og fornødne ressourcer hertil.

For screening af asymptomatiske familiemedlemmer gælder, at ca. halvdelen af afdelingerne tilbyder udredning af symptomfrie børn og søskende til ADPKD-patienter (evt. kun hvis familien fremsætter ønske herom), medens fem afdelinger ikke har denne praksis. I alle afdelinger anvendes ultralydskanning som primær udredningsmetode. En enkelt afdeling tilbyder også genetisk udredning for personer under 30 år.

De fleste afdelinger tilbyder screening af voksne søskende, i nogle tilfælde henvises til udredning via egen læge.

Hvad angår tilbud om undersøgelse af asymptomatiske unge voksne i ADPKD-familierne findes en betydelig variation i afdelingernes praksis; nogle afdelinger sætter en nedre aldersgrænse ved 18 år, andre ved 20-25 år og enkelte afdelinger undersøger kun ved alder over 30 år. Som hovedregel udføres ikke screening af mindreårige børn, idet enkelte afdelinger dog tilbyder udredning ved symptomer eller ved ønske herom (genetisk undersøgelse som ovenfor anført). Ingen af de besvarende nefrologiske afdelinger har samarbejde med pædiatrien om screening af børn.

Nydiagnosticerede personer/familier med ADPKD henvises generelt kun i beskedent omfang til en klinisk genetisk afdeling til genetisk udredning, overvejende ved ønske herom fra familien. Henvisning sker til den lokale/regionale klinisk genetiske afdeling.

Tilsyneladende uafficerede personer i familier med ADPKD henvises ingen steder rutinemæssigt til en klinisk genetisk afdeling med henblik på genetisk risikovurdering/prædiktiv gentest.

Overordnet viser spørgeskemaet således en lidt ujævn praksis landet over i forhold til kontrol af patienter med etableret ADPKD med ingen eller beskeden nyrefunktionspåvirkning, samt en endnu mere udtalt tendens til forskel i tilbud om screening af symptomfrie søskende og børn af ADPKD-patienter.

## Patogenese og patofysiologi ved ADPKD

Der kommer til stadighed nye studier af patogenese og patofysiologien ved ADPKD. Nedenfor er omtalt de væsentligste forhold, som lige nu bidrager til forståelse af sygdommen.

Polycystin-1 har en struktur, som ligner en receptor eller et adhæsionsmolekyle. Det består af en stor ekstracellulær N-terminal region, 11 transmembrane regioner og en kort intracellulær C-terminal region(62;63). Det interagerer med polycystin-2 via et område på den intracellulære region(64). Polycystin-1 er lokaliseret til det primære cilie, cytoplasmatiske vesikler, forskellige kontaktkomplekser på cellemembranen og måske det endoplasmatiske retikulum samt cellekernen.

Polycystin-2 har en struktur som en ionkanal og består af 6 transmembrane regioner samt en kort intracytoplasmatiske C-terminal region og en N-terminal region. Proteinet er lokaliseret til det endoplasmatiske retikulum, exosomer, cellemembranen, det primære cilie, centrosomerne og tetrådene under celledeling(65).

Polycystinerne findes ikke kun i epitelet i nyretubuli, men kan også påvises i andre organer som hjerte, lever, knogler og endokrine kirtler(66). Ekspressionen af polycystinerne er højest i den føtale nyre(67).

Særligt polycystinkompleksets lokalisering til det primære cilie har fået megen opmærksomhed. Det primære cilie er en hårlignende struktur, som projicerer ud fra cellens apikale overflade.

Polycystinkomplekset formodes at fungere som en mekanoreceptor, der detekterer væskeflow i nyretubuli og medierer et calciumflux i cellen og har generelt betydning for den intracellulære calciumhomeostase(68;69). Mange andre proteiner associeret til cysteudvikling i nyrerne er også lokaliseret til det primære cilie f.eks. fibrocystin og nefrocystinerne(70), og cystenyrrer er den hyppigst forekomne organmanifestation, hos den store gruppe af sygdomme kaldet ciliopatii(71).

Det er ikke kun polycystinernes lokalisering til det primære cilie, som har betydning for udvikling af nyrecyster. Det er vist at *knockout*-mus, som ikke danner cilier i nyrerne, udvikler en mildere fænotype med hensyn til cyster i nyrerne end en *PKDI-knockout*-mus. Senest har polycystinernes betydning i celle-celle- og celle-matrix-interaktion fået opmærksomhed. Studier i mus viser, at mutationer i gener, som koder for proteiner involveret i kontaktkomplekser og den ekstracellulære matrix kan føre til cysteudvikling, og at matrixkompositionen i cystenyrrer er væsentligt ændret, ligesom basalmembranen omkring cysterne fortykkes. Man mener at ændringerne i celle-celle- og

celle-matrix-interaktionen og matrixkompositionen også er af betydning for udvikling af nogle af sygdommens ekstrarenale sygdomsmanifestationer som mitralklap-prolaps og hernier(72).

Generelt synes polycystinerne nødvendige for at opretholde den differentierede fænotype af epitelet i nyretubuli. Når ekspresionen af polycystinerne bliver tilstrækkelig dysreguleret, forekommer der en øget celledeling og celledød i nyretubuli, epitelet antager en mere sekretorisk fænotype, og der ses en abnorm orientering af celledelingen. Mange forskellige signalveje er involveret i denne proces(73), og nedenfor er kun udvalgte signalveje omtalt.

Den sekretoriske fænotype af cysteepitelet skyldes primært, at klorid forlader cellen via apikalt lokaliserede CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)-kanaler og vand samt natrium følger med ind i cystelumen. Patienter med cystisk fibrose har mutationer i genet, som koder for CFTR-kanalen, og der har været enkelte eksempler på patienter med såvel cystisk fibrose som ADPKD, har haft en langsommere udvikling af deres nyresygdom end slægtninge, som alene har haft ADPKD. Det skyldes formentlig, at CFTR-kanalen hos patienter med cystisk fibrose ikke bidrager til sekretion af cystevæske.

Klorid-sekretionen stimuleres af vasopressin via cAMP, samtidig stimulerer både vasopressin og cAMP proliferation af nyreepitelet. Vasopressin synes at spille en afgørende rolle for cysteudviklingen, og i musemodeller er der påvist en opregulering af vasopressin2-receptoren. Forhøjelse af cAMP er et gennemgående fænomen ved de forskellige cystenyresygdomme og synes af være en konsekvens af det nedsatte intracellulære calciumniveau. mTOR (mammalian target of rapamycin) er også forhøjet. I den normale nyre fungerer polycystin-1 (PC1) som en negativ regulator af mTOR ved at stabilisere TSC1-TSC2-komplekset. Interaktionen mellem TSC1-TSC2-komplekset og PC1 kan forklare, at patienter med tuberøs sclerose også får cyster i nyrene, og at deletion af både *PKD1* og *TSC2* giver anledning til tidlig udvikling af ADPKD, som omtalt tidligere(74). Viden om signalvejene involveret i udviklingen af ADPKD har åbnet nye muligheder for at finde en farmakologisk behandling, som kan forsinke sygdomsudviklingen.

Det faktum at der kun udvikles cyster i ca. 5% af nefronerne, og at disse er af meget varierende størrelse, har været forklaret med two-hit-modellen. Ved two-hit-modellen forstås at der foruden den nedarvede mutation i det ene *PKD*-allel tilkommer somatiske mutationer i det andet allel, og kun de epitelceller i nyretubuli, hvor begge alleller er muterede giver ophav til cyster. Hypotesen er blevet støttet af undersøgelser af cysteepitelet, som viser, at epitelcellerne indenfor den samme

cyste er monoklonale, og at der oftest forekommer en somatisk mutation i *PKD1* eller *PKD2* i det allel, som er nedarvet fra den uafficerede mor eller far(75-77). Dyremodeller har både støttet og udfordret hypotesen.

Mus der er heterozygote for mutation i *PKD1* eller *PKD2* udvikler kun få nyrecyster i sen alder(78), mens mus, der konstitutionelt har mutationer i begge alleller af enten *PKD1*- eller *PKD2*, dør embryonalt(79;80). I *PKD-knockout*-mus, hvor generne ”slukkes” før 14. dag postnalt, svarende til tidspunktet for færdigudvikling af nyrene hos mus, udvikles nyrecyster hurtigt, mens senere *knockout* fører til en langt mildere fænotype(81). Udsættes disse mus med den mildere fænotype for et nyretraume, fører det til hurtig udvikling af cystenyrrer(82). Overexpression af polycystinerne giver også anledning til udvikling af nyrecyster, ligesom forekomsten af to hypomorfe alleller gør det(83). En inaktivering af begge *PKD*-alleller er ikke nødvendig for cysteudvikling, men tilstedeværelsen af polycystinerne i den rette dosis synes afgørende for opretholdelse af den tubulære struktur særligt under nyreudviklingen og i forbindelse med, at nyren kommer sig efter et traume(84).

Når ekspresionen af polycystinerne bliver tilstrækkeligt dysreguleret, og det sker i en ”proliferativ fase”, eller der evt. optræder et 3. hit, begynder en epitelcelle i nefronet at proliferere. Orienteringen af celledelingen ændres således, at der sker en radial udvidelse af nefronet, fremfor at nefronet forlænges. Cysterne udvikler sig som en udposning på nefronet. Når udposningen bliver mere end 2 mm. i diameter, mister hovedparten af udposningerne forbindelsen til det nefron, som de er opstået fra. I den tidlige sygdomsfase ses cyster med oprindelse fra alle dele af nefronet, men senere i sygdomsforløbet, kan det dokumenteres, at en overvejende andel af nyrecysterne er udgået fra samlerørene.

Cysterne vokser som følge af sekretion af cystevæske og en proliferation af cysteepitelet, og basalmembranen samt matrix omkring cysterne ændres. Som cysterne tiltager i størrelse kompromitteres flow i nærliggende tubuli, blod- og lymfekar, og modstrømsforstærkningsmekanismen forstyrres, således at nyrens evne til at koncentrere urinen forringes. Påvirkningen af intrarenale arterier og arterioler medvirker til at renin-angiotensinsystemet aktiveres.

Initialt måles ingen nedgang i GFR, da der formentlig sker en kompensatorisk hyperfiltration i uafficerede glomeruli. Fejlslagne reparationsmekanismer, hvor epitelceller producerer kemokiner og cytokiner fører til inflammation og fibrose-udvikling. Når patienten når ESRD, består nyrene

hovedsagligt af cyster holdt sammen af et fibrotisk netværk, hvor hovedparten af ikke-cystiske nefroner har undergået apoptosis. Som tidligere nævnt kan nyrene på dette tidspunkt være flere kilo tunge(85).

## Behandling af ADPKD

Behandlingen af ADPKD er indtil videre rent symptomatisk. Effektiv antihypertensiv behandling er vigtig, og bidrager til at modvirke hjertehypertrofi og vækst af aneurismer. ACE-hæmmer eller angiotensinreceptor-antagonist (ARB) bør indgå i behandlingen som ved andre kroniske nyresygdomme, hvis stofferne tåles. Den progressionshæmmende virkning af ACE-hæmmer og ARB ved kronisk nyresygdom er vist i mange undersøgelser, men er ikke vist specifikt for undergruppen med ADPKD. I en metaanalyse af effekten af ACE-hæmmer ved kronisk nyresygdom i 11 kontrollerede randomiserede studier indgik 142 patienter med ADPKD og nedsat nyrefunktion, hvor ACE-hæmmere medførte fald i den beskedne proteinuri men ikke påvirkede det progredierende nyrefunktionstab signifikant(86). Prognoseforbedringen ved ADPKD de sidste 20 år synes relateret til bedre blodtryksskontrol, og tiltagende brug af ACE-hæmmer og ARB. Yderligere evidens afventes fra det igangværende HALT-PKD studie der omtales nærmere nedenfor(87). Det bliver ofte nødvendigt at supplere med thiaziddiuretikum, der skiftes til loop-diuretikum, når nyrefunktionen aftager. Ofte gives også andre antihypertensiva for at nå behandlingsmålet, der som ved andre kroniske nyresygdomme er 130/80 mmHg eller derunder. Dyslipidæmi behandles med statin. Den forbedrede antihypertensive behandling må antages at være hovedårsagen til prognoseforbedringen, der er påvist i registerstudier i flere lande, bl.a. Danmark de sidste 20 år(3;9;11). Nedenfor omtales en række igangværende kontrollerede kliniske undersøgelser, hvor det tilstræbes at hæmme progressionen af ADPKD før dialysegrænsen nås.

ADPKD-patienterne klarer sig godt i dialyse og efter nyretransplantation, og en del af prognoseforbedringen skyldes forlænget levetid under aktiv uræmi-behandling(3;10). Nefrektomi af cystenyrer foretages hos enkelte patienter ved gentagne episoder med infektion eller blødning i cyster med svære smerter. Før nyretransplantation må en meget stor cystenyre evt. fjernes for at skaffe plads i det lille bækket til transplantationsnyren. Operativ fjernelse af en stor cystenyre kræver åben kirurgi, og har større risiko end fjernelse af normalt store eller skrumpede nyrer, hvor indgrebet ofte kan foretages laparoskopisk.

En sjælden gang kan en meget stor cystelever hos ADPKD-patienter give så svære tryksymptomer, at patienten trues af malnutrition og kakeksi. I sådanne tilfælde er levertransplantation en behandlingsmulighed(88)

En ny kontrolleret klinisk undersøgelse publiceret 2012 har vist at vasopressin  $V_2$ -receptor antagonistens tolvaptan hæmmer nyrevækst og tab af nyrefunktion ved ADPKD(89). Tolvaptans plads i behandlingen af ADPKD er dog endnu ikke fastlagt. Undersøgelsen omtales nærmere nedenfor.

### **Sundhedsrådgivning og non-farmakologisk behandling ved ADPKD**

Påvisningen af forhøjet s-vasopressin ved ADPKD har ført til en anbefaling af høj vandindtagelse, op til 3 liter daglig, så længe nyrene klarer den ekstra vandudskillelse(54). Det er yderligere vist i en rottemodel af polycystisk nyresygdom, at øget vandindtag hæmmer sygdomsprogressionen(90). Koffein stimulerer muligvis cystevæksten, og i USA anbefales højst 2 kopper kaffe om dagen(91). Det anbefales også at begrænse saltindtagelsen(54).

Almindeligt sundt levned anbefales som til alle andre: undgå overvægt, undlad at ryge, undlad større alkoholforbrug og sørg for daglig motion tilpasset alder og almentilstand.

Patienter med ADPKD bør undgå hård kontaktsport, f.eks. karate. Traume mod en cystenyre kan udløse blødning i en cyste, med svære smerter i en periode.

### **Kontrollerede kliniske undersøgelser af nye behandlinger af ADPKD**

En række stoffer har i cellekulturer og dyremodeller vist lovende resultater med hæmning af cystedannelsen, og nogle af stofferne er afprøvet eller er under afprøvning i kontrollerede kliniske undersøgelser.

Kliniske forsøg med patienter med ADPKD byder imidlertid på en række principielle problemer. En patient, der tilbydes deltagelse i et farmakologisk behandlingsstudie, vil typisk være patient i et nefrologisk ambulatorium og dermed være i et stadie af ADPKD, hvor sygdommen allerede har udviklet sig med betydelig cystedannelse og med vekslende grader af komplikationer. Herudover

vil der sjældent være direkte tidsmæssig sammenhæng mellem cysteudvikling og udvikling af komplikationer til ADPKD. For eksempel er det velkendt at cystedannelsen ofte starter tidligt i barnealderen, mens aftagende nyrefunktion oftest først indtræder i voksenalderen.

CRISP har i deres population af undersøgte ADPKD-patienter fundet en årlig tilvækst i total nyrevolumen på  $64 \pm 70$  ml bestemt ved sekventielle MR-scanninger af nyrerne(13;15). Denne tilvækst i nyrevolumen er herudover fundet at korrelere nogenlunde med tabet af nyrefunktion. Det anbefales derfor, at tilvækst i volumen bestemt ved sekventielle MR-scanninger af nyrerne anvendes som effektmål i behandlingsstudier af ADPKD-patienter.

Hvis tilvækst i nyrevolumen anvendes som effektmål, kan der med en behandlingstid på 1-3 år og med et moderat antal forsøgsdeltagere opnås en tilfredsstillende statistisk styrke i et behandlingsstudie.

#### mTOR-hæmmere:

Der er ved ADPKD fundet øget aktivering af mTOR (mammalian target of rapamycin)-systemet i cyste-epithelet. Det er i dyremodeller fundet at hæmning af mTOR-systemet afsvækker cystedannelsen. Herudover er det kasuistisk beskrevet, at volumen af nyrer og lever hos ADPKD-patienter, som i forbindelse med transplantation er behandlet med mTOR-hæmmere, kan reduceres.

Der er i 2010 publiceret to kontrollerede, randomiserede undersøgelser af mTOR-hæmmer-behandling af patienter med ADPKD.

Walz et al. gennemførte et kontrolleret studie af 433 ADPKD-patienter randomiseret til behandling med Everolimus eller placebo i 24 måneder(92). Primære effektmål var nyrestørrelse bestemt ved MR-scanning. Patienterne havde ved inklusion i studiet et totalt nyrevolumen større end 1500 ml og moderat nedsat nyrefunktion (CKD grad 2 eller 3). I både behandlings- og kontrolgruppen var nyrevolumen som forventet tiltaget efter 2 år. Tilvæksten i nyrevolumen var mindre i behandlingsgruppen (230 ml) sammenlignet med kontrolgruppen (301 ml). Til gengæld var tabet af estimeret nyrefunktion efter 2 års behandling større i behandlingsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen.

Serra et al. gennemførte et kontrolleret studie af 100 ADPKD-patienter randomiseret til behandling med Sirolimus eller placebo i 18 måneder(93). Primære effektmål var nyrestørrelse bestemt ved MR-scanning. Ved inklusion i studiet var patienterne 18 til 40 år gamle, nyrevolumen var omkring



1000 ml, og den estimerede nyrefunktion var normal (eGFR > 70 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>). Der var ingen forskel i nyrefunktion eller tilvækst af nyrevolumen efter 18 måneders behandling mellem behandlings- og kontrolgruppen. Der var betydelige bivirkninger til den medicinske behandling.

Der er således indtil videre ikke evidens for systematisk anvendelse af mTOR-hæmmere til ADPKD-patienter.

#### Somatostatin-analoger:

Der er væsentlig evidens for at cAMP spiller en rolle for den epitheliale proliferation og sekretion af cystevæske, der ses ved ADPKD. Der er fundet øget koncentration af cAMP i cystevæsken fra ADPKD-patienter og i dyremodeller med cystenyresygdom.

Det er teoretisk muligt at manipulere den intracellulære koncentration af cAMP ved behandling med somatostatin. Der er vist hæmmet progression af nyre- og levercyster ved behandling med en somatostatin-analog i en rottemodel med cystenyresygdom(94).

Hogan et al. undersøgte 42 patienter med polycystisk lever- og nyresygdom(95). Patienterne blev randomiseret til behandling med placebo eller somatostatin-analogen Octreotid i 12 måneder. Det primære effektmål var ændring i levervolumen efter 12 måneder. Der blev fundet et signifikant større fald i levervolumen i den Octreotid-behandlede gruppe (4,95%) sammenlignet med den placebo-behandlede gruppe, hvor der sås en lille tilvækst i levervolumen (0,92%) efter 12 måneder. Tilvæksten i nyrevolumen- efter 12 måneder var signifikant mindre i den Octreotid-behandlede gruppe (0,25%) sammenlignet med den placebo-behandlede gruppe (8,61%). Der var ingen forskel i ændring i nyrefunktion efter 12 måneder mellem de to grupper. Der blev herudover fundet signifikant bedring i selvrapporeret smertegrad og fysisk aktivitetsniveau i den Octreotid-behandlede gruppe. Der var til gengæld signifikant flere gastrointestinale bivirkninger (diarre) i den Octreotid-behandlede gruppe. Der er således beskeden evidens for at forsøge Octreotid-behandling ved symptomgivende polycystisk leversygdom.

#### Vasopressin-antagonister:

Det er velkendt at vasopressin, via vasopressin-receptoren V<sub>2</sub>, spiller en rolle i regulationen af cAMP i cellerne i nyrenes distale tubuli og samlør. Disse er primære steder for den renale cysteudvikling. Der er fundet forhøjet koncentration af cAMP i cystevæske fra ADPKD-patienter og dyremodeller med cystenyresygdom. Dette giver en teoretisk mulighed for, at antagonister til

vasopressinreceptoren  $V_2$  kan have en gavnlig effekt ved cystenyresygdom med reduktion af cystedannelsen og sekretionen af cystevæske.

Der er i flere dyremodeller påvist dramatisk reduktion i cysteudvikling efter behandling med vasopressin-antagonister.

Tolvaptan er en non-peptid, peroralt aktiv, vasopressin-receptor  $V_2$ -antagonist. Tolvaptan er indregistreret til behandling af Schwartz-Bartter's syndrom (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH), og markedsført i Danmark under produktnavnet Samsca®. En placebokontrolleret klinisk fase III undersøgelse af tolvaptan ved ADPKD er publiceret 2012 (Tempo  $\frac{3}{4}$  studiet)(89). Der indgik 1445 patienter, der blev fulgt i tre år. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 39 år, og et totalt nyrevolumen over 750 ml bestemt ved MR, og en creatininclearance på 60 ml/min eller derover. Patienterne startede med en døgndosis på 60 mg, og blev søgt optitreret til 120 mg dgl. fordelt på to doser. 77 % i tolvaptangruppen og 86 % i placebogruppen gennemførte den treårige studieperiode. Den hyppigste årsag til udtræden af studiet var aquarese og polydipsi hos de tolvaptanbehandlede. Tolvaptan medførte biokemisk leverpåvirkning hos 5 %. Resultatet af studiet var positivt: Tolvaptan medførte en reduktion i tilvæksten af nyrevolumen, og en reduktion i tabet af nyrefunktion. Det blev desuden fundet at tolvaptan reducerede forekomsten af smerter i nyrene. Derimod var der ingen effekt på hypertension og proteinuri.

Det kan endnu ikke fastlægges hvilken plads tolvaptan vil få i behandlingen af ADPKD. Mange patienter med ADPKD har langsom sygdomsprogression og er overvejende asymptomatiske, hvorfor forholdet mellem effekt og bivirkninger under mangeårig behandling må tages i betragtning. På grund af pris og komplikationer, forudsætter medicinsk behandling med tolvaptan at patienten er velkarakteriseret mht. sygdomsprogression og symptomer. Der foreligger ikke internationale retningslinjer for identificering af patienter med ADPKD som kan have gavn af behandlingen. Patienter med så svære nyresmerter at nefrektomi overvejes, bør måske forsøge behandling med tolvaptan(96).

#### Blokkere af renin-angiotensinsystemet:

Der pågår et stort randomiseret multicenter-studie (HALT-PKD), hvor der er inkluderet 1018 hypertensive ADPKD-patienter(87).

HALT-PKD er inddelt i 2 separate studier. I studie A indgår 548 ADPKD-patienter med normal nyrefunktion (eGFR > 60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>), som er randomiseret til behandling med en ACE-hæmmer med tillæg af enten placebo eller angiotensinreceptor-blokade. Herudover randomiseres der til to blodtryksniveauer: <110/75 mmHg eller <130/80 mmHg. Det primære effektmål er nyrestørrelse bestemt ved MR-scanning.

I studie B indgår 470 ADPKD-patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR mellem 25 og 60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>), som er randomiseret til behandling med en ACE-hæmmer med tillæg af enten placebo eller angiotensinreceptor-blokade. Behandlingsmålet er blodtryk < 130/80 mmHg. Primære effektmål er enten tid til 50% reduktion af eGFR, terminal nyreinsufficiens eller død. *Follow-up*-tid i HALT-PKD er op til 8 år fra inklusion i studiet. Studiet forventes afsluttet i 2013

#### Statiner:

Simvastatin er vist at bedre den endoteliale dysfunktion hos patienter med ADPKD. Der er i Denver, Colorado påbegyndt en randomiseret, placebo-kontrolleret undersøgelse af effekten af pravastatin på nyre- og hjertesygdom ved ADPKD hos børn og unge i alderen 8-22 år. Alle deltagere får en basisbehandling med ACE-hæmmeren lisinopril(98). Studiet forventes afsluttet 2013.

## **Intrakranielle aneurismer ved ADPKD**

### **Hypigheden af intrakranielle aneurismer hos patienter med ADPKD**

Intrakranielt aneurisme er den hyppigste neurovaskulære komplikation til ADPKD. Prævalensen af sakkulat aneurisme i den danske befolkning kendes ikke, men et nyligt hollandsk populationsstudie viste en prævalens af tilfældigt påvist, ikke-rumperet aneurisme diagnosticeret ved MR-screening på 1,8% for personer over 45 år(99). Det er velkendt, at patienter med ADPKD har en øget prævalens af aneurismer, som vurderes at være ca. 10%(100). En metaanalyse inkluderende 1450 ikke-rumperede aneurismer hos 94.912 patienter har vist en prævalens på 3,2 % i en population uden komorbiditet, med en median alder på 50 år og 50% mænd(101). Hos patienter med ADPKD fandt man en prævalensratio på 6,9 sammenlignet med andre patienter uden komorbiditet eller risikofaktorer. Både i den generelle population og i en ADPKD-population er en familiær forekomst af aneurismer og subarachnoidalblødning (SAH) relateret til en øget incidens. Hos 40% af ADPKD-

patienter med rumperet aneurisme fandtes en familiær historie med SAH eller aneurisme hos første- eller andegradsslægtninge(102).

### **Risikoen for aneurismeruptur**

Et ikke-rumperet, intrakranielt, sakkulat aneurisme giver sjældent anledning til cerebrale symptomer, hvorimod ruptur med SAH udgør en livstruende tilstand. Incidensen af SAH i den danske befolkning er 9,25 pr. 100.000 indbyggere. Hos 80% af disse vil blødningen skyldes et sakkulat aneurisme(103). Den årlige rupturrisiko ligger på 1,3% (0,9-1,8). Øget rupturrisiko ses ved alder over 60 år, hos kvinder og hos patienter med finsk eller japansk afstamning. Også aneurismestørrelse over 5 mm, aneurismer i den posteriore cirkulation og symptomatiske aneurismer har en øget rupturrisiko(104). Rupturrisikoen synes specielt relateret til aneurismestørrelse, og er størst for aneurismer over 10 mm. Imidlertid er de fleste aneurismer, som rumperer spontant, 5-10 mm, hvorfor det er sandsynligt, at vækst af et aneurisme sker i korte perioder, og at rupturrisikoen i disse perioder er øget. Derfor er en årlig rupturrisiko baseret på korte forløb, formentlig en oversimplificering. Et mindre, prospektivt studie fra Mayoklinikken viste ingen øget risiko for vækst eller ruptur af aneurismer hos patienter med ADPKD sammenlignet med den almindelige population. Alle aneurismer var små med en middeldiameter på 3,5 mm(105).

Et stort, internationalt studie af ikke-rumperede aneurismer fulgte 4060 patienter og fandt en 5 års kumulativ rupturrisiko for aneurismer lokaliseret til den anteriore cirkulation på 0% for aneurismer mindre end 7 mm, 6% for 7-12 mm og 14,5% for 13-24 mm. Aneurismer i den posteriore cirkulation havde højere rupturrisiko(106).

### **Mortalitet og morbiditet ved aneurismeruptur**

Populationsstudier af patienter behandlet for rumperet aneurisme viser en 30 dages mortalitet på 35-50%. Over halvdelen af de overlevende vil få blivende neurologiske sequelae, som dels skyldes den primære blødning, dels skyldes komplikationer som reblødning, cerebrale vasospasmer og hydrocephalus. Risikoen for recidivblødning inden for de første 72 timer efter den primære ruptur kan reduceres ved brug af tranexamsyre intravenøst. Profylaktisk mod vasospasmer benyttes peroral behandling med calciumantagonisten nimodipin.

## **Behandlingsmuligheder for intrakranielle aneurismer**

Formålet med behandling er aflukning af aneurismesækken fra blodstrømmen for at hindre en fremtidig ruptur. I enkelte tilfælde kan et aneurisme ved sin størrelse og lokalisation udøve tryk på omgivende hjernestrukturer eller kraniennerver, som kræver behandling. Der er i dag 2 behandlingsmuligheder, dels den klassiske kirurgiske, dels den nyere neuroradiologiske endovaskulære såkaldte coilbehandling.

Operation foregår mikrokirurgisk under operationsmikroskop med frilægning af det aneurismebærende kar, herefter påsætning af titaniumclips over aneurismehalsen. Ved den neuroradiologiske behandling lukkes aneurismesækken med små platinspiraler (coils) via mikrokateter. Metoden udvikles fortsat, således at også bredbaserede aneurismer kan behandles ved hjælp af ballonteknik eller indlæggelse af stent. Coilbehandling anses for mere skånsom end operation, og i dag kan de fleste aneurismer behandles endovaskulært.

Ved meget små aneurismer under 5 mm vil behandling ofte være teknisk umulig eller medføre for stor risiko for komplikationer. Her vil man anbefale en afventende, konservativ behandling med regelmæssig MR-kontrol af aneurismet for at se, om det vokser.

Når behandling af cerebrale aneurismer planlægges hos patienter med ADPKD, må man være opmærksom på risikoen for renale kontrastmiddelkomplikationer, idet coilbehandling kræver anvendelse af jodholdige røntgenkontraststoffer. Hvis nyrefunktionen hos en given patient er nedsat, og eGFR < 60 ml/min, bør kirurgisk behandling af et cerebralt aneurisme overvejes, med mindre aneurismet findes i fossa posterior, hvor risikoen for komplikationer ved åben operation er betydeligt større.

## **Risikoen ved behandling af ikke-rumperede aneurismer**

Flere studier af patienter med SAH har vist færre komplikationer ved coilbehandling end ved kirurgi. Der foreligger imidlertid ikke randomiserede studier for patienter med ikke-rumperet aneurisme. I det internationale, prospektive studie af patienter med ikke-rumperet aneurisme fandtes en 30 dages mortalitet på 1,8% i den kirurgiske gruppe mod 2% i den coilbehandlede gruppe. Morbiditeten var henholdsvis 12% og 7,4%(106). Et nyere fransk, prospektivt multicenterstudie af 649 patienter med ikke-rumperet aneurisme behandlet med coil viste en mortalitet på 1,4% og morbiditet på 1,7%(107). Selvom studierne ikke er direkte sammenlignelige tyder de på, at

morbiditeten er lavere ved coilbehandling end ved kirurgi, mens mortaliteten er ens for de 2 behandlingsmodaliteter.

### **Konklusion vedrørende screening for intrakranielle aneurismer hos ADPKD-patienter**

Spørgsmål om screening for intrakranielt aneurisme er kontroversielt, ikke blot hvad angår raske slægtninge til patienter med rumperet aneurisme, men også patienter med ADPKD. Hvorledes skal vi screene, hvem skal vi screene, og hvor ofte skal vi screene? Det kontroversielle i screening for cerebrale aneurismer ligger i at den behandling der tilbydes, nemlig endovaskulær behandling eller åben kirurgi, begge er forbundet med en ikke ubetydelig risiko. For den endovaskulære behandling er der en behandlingsrelateret risiko på ikke under 4-5 %. Det drejer sig primært om aneurisમેperforation og trombo-emboliske komplikationer. Cirka 10% af patienterne skal desuden have foretaget supplerende coilbehandling på grund af såkaldt coilcompaction, hvor de indlagte platinspiraler over tid komprimeres med delvis genåbning af aneurismet. Derfor indgår alle coil-behandlede patienter i et kontrolforløb, enten med kateterangiografi eller MR-angiografi i typisk 2-3 år efter den primære behandling.

Ved at følge 30 patienter med ADPKD med kendt intrakranielt aneurisme udviklede 25% nyt aneurisme inden for en 30-årig periode(108). I et prospektivt studie af 76 ADPKD-patienter uden aneurisme, som blev fulgt med MR-scanning gennem 10 år, udviklede kun 2 patienter (2,6%) et aneurisme, hvoraf det ene var behandlingskrævende(109). I et større retrospektivt studie af 355 ADPKD-patienter fandt man ved MR-scanning aneurysme hos 12,4%. Hos patienter med en familiehistorie om hjerneblødning eller SAH havde 21,6% aneurisme(110). Der foreligger således ikke god videnskabelig evidens for at anbefale screening for intrakranielt aneurisme hos ADPKD-patienter eller -disponerede. De fleste aneurismer påvist ved screening hos ADPKD-patienter er små og lokaliseret til den anteriore cirkulation. Deres vækstrate og rupturrisiko er ikke større end for den almindelige population(111). Imidlertid er der enighed om at anbefale MR-screening af to grupper. Dels patienter/disponerede, som tidligere har haft et aneurisme, da de har stor risiko for at udvikle et nyt(112). Dels patienter/disponerede med en familiehistorie med SAH hos 1. grads slægtninge. Da rumperede aneurismer har tendens til at optræde i familier, har Ring og Spiegelhauer på basis af en tidligere publiceret serie foreslået en statistisk model til beregning af familie-specifik risiko ud fra familieanamnesen(113).

Orientering af ADPKD-patienten/den disponerede vedrørende evt. screening bør altid tage udgangspunkt i en samtale med patienten, hvor risikofaktorer som alder, hypertension, rygning og familiehistorie gennemgås. Også psykologiske faktorer som angst for at have et aneurisme kan have afgørende indflydelse på indikationen for MR-scanning. En sådan samtale i neurokirurgisk regi bør også tilbydes, hvor der er en positiv familiehistorie vedrørende SAH med tilfælde hos 2. eller 3.grads slægtninge, således at MR-screening kan overvejes.

Der foreligger ikke sikre retningslinjer for, hvornår eller hvor hyppigt screeningsundersøgelse bør foretages. Da aneurismeruptur forekommer sjældent hos børn og unge, anbefales MR-screening ikke udført før 20 års alderen. Ved negativt fund anbefales fornyet screening med 5-10 års intervaller.

## Arbejdsgruppens anbefalinger

1. Vedrørende genetisk undersøgelse af børn og unge i ADPKD-familierne: Det foreslås at tilbyde familierne henvisning til den regionale klinisk-genetiske afdeling med henblik på gennemgang af fordele og ulemper ved genetisk udredning, herunder evt. mutationscreening. Hvis familien herefter ønsker genetisk udredning, optegnes stamtræ, bl. a. for at afdække om der er indikation for at henvise til neurokirurgisk ambulatorium, og der iværksættes mutationscreening på et afficeret familiemedlem. Mutation kan påvises i de fleste, men ikke alle familier. I de familier hvor det lykkes at påvise mutation tilbydes familiens unge og øvrige klinisk uafficerede slægtninge prædiktiv gentest, igen forudgået af grundig forklaring af fordele og ulemper. Vigtigt er at resultatet af prædiktiv gentest ikke skal opgives ved tegning af livsforsikring og pension. Det foreslås at prædiktiv gentest af familiemedlemmer tilbydes fra ung voksenalder. Der er ikke evidens for hvilken alder der er den optimale. De familiemedlemmer der har arvet det muterede gen, henvises til det kontrolprogram der er beskrevet nedenfor.
2. Hvis indpatienten og/eller familien ikke ønsker genetisk risikovurdering eller prædiktiv gentest ikke er mulig fordi familiens mutation ikke kan fastslås foreslås årlig klinisk kontrol for ADPKD. Dette kan foregå i samarbejde mellem nefrologisk afdeling og almen praksis. Kontrollen bør starte i ung voksenalder, så behandlingskrævende hypertension bliver opfanget tidligt. I kontrollen kan indgå billeddiagnostik med ultralydscanning af nyrene

med brug af Pei-kriterierne for diagnosen. Der er ingen evidens for hvilken alder der er den optimale at starte denne kontrol.

3. ACE-hæmmer eller ARB er førstevalg i den antihypertensive behandling hvis stofferne tåles.
4. Screening og kontrol af cerebrale aneurismer. Det anbefales at screene udvalgte patientgrupper med ADPKD/disposition for ADPKD for cerebrale aneurismer: Personer der tidligere har haft subarachnoidalblødning, og personer hvor subarachnoidalblødning er set hos førstegrads slægtninge. Screening med MR-angiografi kan foretages hver 5.-10. år fra 20 års alderen.

## **Ændringer i anbefalingerne siden arbejdsgruppens oversigtsartikel fra 2004**

Afgørende nyt er forslaget om at tilbyde ADPKD-familierne mutationsscreening. I de fleste familier vil dette føre til at den disponerende mutation identificeres. Når mutationen er kortlagt i en familie, kan der tilbydes undersøgelse for mutationen (prædiktiv gentest) til uafficerede slægtninge fra ung voksenalder. Denne undersøgelse skal foregå i klinisk genetisk regi, hvor den der ønsker sig testet får en grundig samtale om konsekvenserne af at påvise eller udelukke sygdomsdispositionen hos tilsyneladende raske personer, før testen eventuelt gennemføres.

Nyt er også brugen af Pei-kriterierne i billeddiagnostikken i stedet for de tidligere anvendte Ravine-kriterier.

Årlige blodtryksskudier fra ung voksenalder anbefales til unge familiemedlemmer i risiko for at have ADPKD (tidligere fra 30-35 års alderen) og de kan eventuelt foretages i samarbejde mellem nefrologisk afdeling og almen praksis.

Screening og kontrol af cerebrale aneurismer tilbydes primært individer med ADPKD og tidligere subarachnoidalblødning, samt disse personers 1. grads slægtninge.



## Reference List

- (1) Arbejdsgruppe nedsat af Dansk Nefrologisk Selskab. Autosomal dominant polycystisk nyresygdom. Forslag til retningslinjer for patienter og disses pårørende. Ugeskrift for Læger 2004 166[43], 3807-3811.

Ref Type: Generic

- (2) Dalgaard OZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys; a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. Acta Med Scand Suppl 1957;328:1-255.
- (3) Orskov B, Sorensen VR, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Improved prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Denmark. Clin J Am Soc Nephrol 2010 Nov;5(11):2034-9.

- (4) US Renal Data System: *USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, Minneapolis, USRDS Coordinating Center. Available at: [http://www.usrds.org/adr\\_2007.htm](http://www.usrds.org/adr_2007.htm). Accessed January 14, 2010 . 2011.

Ref Type: Generic

- (5) US Renal Data System: *USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, Minneapolis, USRDS Coordinating Center, 2009. Available at: [http://www.usrds.org/2009/slides/indiv/INDEX\\_ESRD](http://www.usrds.org/2009/slides/indiv/INDEX_ESRD). HTML. Accessed January 14, 2010. 2011.

Ref Type: Generic

- (6) Ecker T, Chapman AB, Brosnahan GM, Edelstein CL, Johnson AM, Schrier RW. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 2000 Mar;35(3):427-32.
- (7) Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. J Am Soc Nephrol 2002 Jul;13(7):1733-9.
- (8) Namli S, Oflaz H, Turgut F, Alisir S, Tufan F, Ucar A, et al. Improvement of endothelial dysfunction with simvastatin in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Ren Fail 2007;29(1):55-9.
- (9) Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. Am J Kidney Dis 2001 Oct;38(4):777-84.
- (10) Orskov B, Sorensen VR, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Changes in causes of death and risk of cancer in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal disease. Nephrology Dialysis Transplantation 2011 Aug 26.

- (11) Patch C, Charlton J, Roderick PJ, Gulliford MC. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 2011 Jun;57(6):856-62.
- (12) Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003 Sep;64(3):1035-45.
- (13) Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, Jr., et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 May 18;354(20):2122-30.
- (14) Harris PC, Bae KT, Rossetti S, Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 Nov;17(11):3013-9.
- (15) Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, Mrug M, Bae KT, King BF, Jr., et al. Potentially Modifiable Factors Affecting the Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Mar;6(3):640-7.
- (16) Bergmann C, Zerres K. Early manifestations of polycystic kidney disease. *Lancet* 2007 Jun 30;369(9580):2157.
- (17) Ivy DD, Shaffer EM, Johnson AM, Kimberling WJ, Dobin A, Gabow PA. Cardiovascular abnormalities in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 Jun;5(12):2032-6.
- (18) Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. *Am J Hypertens* 2004 Nov;17(11 Pt 1):1029-34.
- (19) Wong H, Vivian L, Weiler G, Filler G. Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease hyperfiltrate early in their disease. *Am J Kidney Dis* 2004 Apr;43(4):624-8.
- (20) Helal I, Reed B, McFann K, Yan XD, Fick-Brosnahan GM, Cadnapaphornchai M, et al. Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Oct;6(10):2439-43.
- (21) Seeman T, Dusek J, Vondrak K, Blahova K, Simkova E, Kreisinger J, et al. Renal concentrating capacity is linked to blood pressure in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Physiol Res* 2004;53(6):629-34.
- (22) Rizk D, Chapman A. Treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the new horizon for children with ADPKD. *Pediatr Nephrol* 2008 Jul;23(7):1029-36.
- (23) Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 Mar;17(2):153-63.
- (24) Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 Oct;287(4):F775-F788.

- (25) Torres VE, Wilson DM, Offord KP, Burnett JC, Jr., Romero JC. Natriuretic response to volume expansion in polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 1989 May;64(5):509-15.
- (26) Torres VE, Wilson DM, Burnett JC, Jr., Johnson CM, Offord KP. Effect of inhibition of converting enzyme on renal hemodynamics and sodium management in polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 1991 Oct;66(10):1010-7.
- (27) Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003 Oct;64(4):1381-8.
- (28) Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggar-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999 Jan 9;353(9147):103-7.
- (29) Danaci M, Akpolat T, Bastemir M, Sarikaya S, Akan H, Selcuk MB, et al. The prevalence of seminal vesicle cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998 Nov;13(11):2825-8.
- (30) Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007 Apr 14;369(9569):1287-301.
- (31) Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988 Oct 6;319(14):907-12.
- (32) Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003 Feb;63(2):678-85.
- (33) Orskov B, Christensen KB, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Low birth weight is associated with earlier onset of end-stage renal disease in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2012 Feb 1.
- (34) Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 Jul;18(7):2143-60.
- (35) Daoust MC, Reynolds DM, Bichet DG, Somlo S. Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics* 1995 Feb 10;25(3):733-6.
- (36) Turco AE, Clementi M, Rossetti S, Tenconi R, Pignatti PF. An Italian family with autosomal dominant polycystic kidney disease unlinked to either the PKD1 or PKD2 gene. *Am J Kidney Dis* 1996 Nov;28(5):759-61.
- (37) Reed B, McFann K, Kimberling WJ, Pei Y, Gabow PA, Christopher K, et al. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis* 2008 Dec;52(6):1042-50.
- (38) Loftus BJ, Kim UJ, Sneddon VP, Kalush F, Brandon R, Fuhrmann J, et al. Genome duplications and other features in 12 Mb of DNA sequence from human chromosome 16p and 16q. *Genomics* 1999 Sep 15;60(3):295-308.

- (39) The European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 1994 Jun 17;77(6):881-94.
- (40) Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, Rossetti S, Kubly VJ, Walker DL, et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int* 2008 Dec;74(11):1468-79.
- (41) Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, Thompson P, Hughes J, Maheshwar MM, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease--a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 1994 Dec;8(4):328-32.
- (42) Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996 May 31;272(5266):1339-42.
- (43) Tan YC, Blumenfeld J, Rennert H. Autosomal dominant polycystic kidney disease: genetics, mutations and microRNAs. *Biochim Biophys Acta* 2011 Oct;1812(10):1202-12.
- (44) Rossetti S, Chauveau D, Kubly V, Slezak JM, Sagggar-Malik AK, Pei Y, et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet* 2003 Jun 28;361(9376):2196-201.
- (45) Rossetti S, Burton S, Strmecki L, Pond GR, San Millan JL, Zerres K, et al. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 May;13(5):1230-7.
- (46) Persu A, Duyme M, Pirson Y, Lens XM, Messiaen T, Breuning MH, et al. Comparison between siblings and twins supports a role for modifier genes in ADPKD. *Kidney Int* 2004 Dec;66(6):2132-6.
- (47) Macdermot KD, Sagggar-Malik AK, Economides DL, Jeffery S. Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1) presenting in utero and prognosis for very early onset disease. *J Med Genet* 1998 Jan;35(1):13-6.
- (48) Vujic M, Heyer CM, Ars E, Hopp K, Markoff A, Orndal C, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles mimic the renal manifestations of ARPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010 Jul;21(7):1097-102.
- (49) Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, Hopp K, Roy S, Horsley SW, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2009 Apr;75(8):848-55.
- (50) Bergmann C, von BJ, Ortiz BN, Venghaus A, Frank V, Fehrenbach H, et al. Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011 Nov;22(11):2047-56.
- (51) Harris PC, Rossetti S. Determinants of renal disease variability in ADPKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 Mar;17(2):131-9.
- (52) Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistrone R, Dicks E, et al. Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009 Jan 1;20(1):205-12.

- (53) Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994 Apr 2;343(8901):824-7.
- (54) Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008 Oct 2;359(14):1477-85.
- (55) Bergmann C, Senderek J, Kupper F, Schneider F, Dornia C, Windelen E, et al. PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 2004 May;23(5):453-63.
- (56) Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet* 2006 Jan;43(1):84-90.
- (57) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.
- (58) [http://www.vhl.dk/img/VHL\\_referenceprogram.pdf](http://www.vhl.dk/img/VHL_referenceprogram.pdf). 30-5-2012.

Ref Type: Generic

- (59) Schreuder MF, Westland R, van Wijk JA. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Jun;24(6):1810-8.
- (60) Torres VE, Bennett WM. Diagnosis of and screening for autosomal dominant polycystic kidney disease. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). 1-4-2012.

Ref Type: Generic

- (61) Chapman AB. Autosomal dominant polycystic kidney disease: time for a change? *J Am Soc Nephrol* 2007 May;18(5):1399-407.
- (62) Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, San Millan JL, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995 Jun;10(2):151-60.
- (63) Nims N, Vassmer D, Maser RL. Transmembrane domain analysis of polycystin-1, the product of the polycystic kidney disease-1 (PKD1) gene: evidence for 11 membrane-spanning domains. *Biochemistry* 2003 Nov 11;42(44):13035-48.
- (64) Qian F, Germino FJ, Cai Y, Zhang X, Somlo S, Germino GG. PKD1 interacts with PKD2 through a probable coiled-coil domain. *Nat Genet* 1997 Jun;16(2):179-83.
- (65) Chapin HC, Caplan MJ. The cell biology of polycystic kidney disease. *J Cell Biol* 2010 Nov 15;191(4):701-10.
- (66) Peters DJ, van de Wal A, Spruit L, Saris JJ, Breuning MH, Bruijn JA, et al. Cellular localization and tissue distribution of polycystin-1. *J Pathol* 1999 Aug;188(4):439-46.
- (67) Chauvet V, Qian F, Boute N, Cai Y, Phakdeekitacharoen B, Onuchic LF, et al. Expression of PKD1 and PKD2 transcripts and proteins in human embryo and during normal kidney development. *Am J Pathol* 2002 Mar;160(3):973-83.

- (68) Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003 Feb;33(2):129-37.
- (69) Praetorius HA, Spring KR. Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. *J Membr Biol* 2001 Nov 1;184(1):71-9.
- (70) Yoder BK, Hou X, Guay-Woodford LM. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia. *J Am Soc Nephrol* 2002 Oct;13(10):2508-16.
- (71) Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006;7:125-48.
- (72) Drummond IA. Polycystins, focal adhesions and extracellular matrix interactions. *Biochim Biophys Acta* 2011 Mar 15.
- (73) Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009 Jul;76(2):149-68.
- (74) Terryn S, Ho A, Beauwens R, Devuyst O. Fluid transport and cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2011 Oct;1812(10):1314-21.
- (75) Harris PC. What is the role of somatic mutation in autosomal dominant polycystic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2010 Jul;21(7):1073-6.
- (76) Pei Y, Watnick T, He N, Wang K, Liang Y, Parfrey P, et al. Somatic PKD2 mutations in individual kidney and liver cysts support a "two-hit" model of cystogenesis in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1999 Jul;10(7):1524-9.
- (77) Pei Y. A "two-hit" model of cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Trends Mol Med* 2001 Apr;7(4):151-6.
- (78) Lu W, Fan X, Basora N, Babakhanlou H, Law T, Rifai N, et al. Late onset of renal and hepatic cysts in Pkd1-targeted heterozygotes. *Nat Genet* 1999 Feb;21(2):160-1.
- (79) Wu G, Markowitz GS, Li L, D'Agati VD, Factor SM, Geng L, et al. Cardiac defects and renal failure in mice with targeted mutations in Pkd2. *Nat Genet* 2000 Jan;24(1):75-8.
- (80) Lu W, Peissel B, Babakhanlou H, Pavlova A, Geng L, Fan X, et al. Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted Pkd1 mutation. *Nat Genet* 1997 Oct;17(2):179-81.
- (81) Lantinga-van Leeuwen IS, Leonhard WN, van der Wal A, Breuning MH, de HE, Peters DJ. Kidney-specific inactivation of the Pkd1 gene induces rapid cyst formation in developing kidneys and a slow onset of disease in adult mice. *Hum Mol Genet* 2007 Dec 15;16(24):3188-96.
- (82) Bastos AP, Piontek K, Silva AM, Martini D, Menezes LF, Fonseca JM, et al. Pkd1 haploinsufficiency increases renal damage and induces microcyst formation following ischemia/reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2009 Nov;20(11):2389-402.

- (83) Thivierge C, Kurbegovic A, Couillard M, Guillaume R, Cote O, Trudel M. Overexpression of PKD1 causes polycystic kidney disease. *Mol Cell Biol* 2006 Feb;26(4):1538-48.
- (84) Lantinga-van Leeuwen IS, Dauwerse JG, Baelde HJ, Leonhard WN, van de Wal A, Ward CJ, et al. Lowering of Pkd1 expression is sufficient to cause polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2004 Dec 15;13(24):3069-77.
- (85) Grantham JJ, Mulamalla S, Swenson-Fields KI. Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011 Oct;7(10):556-66.
- (86) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Strandgaard S, Kamper AL, Maschio G, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005 Jan;67(1):265-71.
- (87) Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, Steinman TI, Bae KT, Miller JP, et al. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Jan;5(1):102-9.
- (88) Kirchner GI, Rifai K, Cantz T, Nashan B, Terkamp C, Becker T, et al. Outcome and quality of life in patients with polycystic liver disease after liver or combined liver-kidney transplantation. *Liver Transpl* 2006 Aug;12(8):1268-77.
- (89) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2012 Nov 3.
- (90) Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, Kurahashi H, Marunouchi T, Takahashi H, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006 Aug;17(8):2220-7.
- (91) Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M, Reif G, Grantham JJ. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 Nov;13(11):2723-9.
- (92) Walz G, Budde K, Mannaa M, Nurnberger J, Wanner C, Sommerer C, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 Aug 26;363(9):830-40.
- (93) Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 Aug 26;363(9):820-9.
- (94) Masyuk TV, Masyuk AI, Torres VE, Harris PC, LaRusso NF. Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. *Gastroenterology* 2007 Mar;132(3):1104-16.
- (95) Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010 Jun;21(6):1052-61.
- (96) Wuthrich RP, Mei C. Aquaretic Treatment in Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2012 Nov 3.

- (97) Irazabal MV, Torres VE, Hogan MC, Glockner J, King BF, Ofstie TG, et al. Short-term effects of tolvaptan on renal function and volume in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2011 Aug;80(3):295-301.
- (98) Cadnapaphornchai MA, George DM, Masoumi A, McFann K, Strain JD, Schrier RW. Effect of statin therapy on disease progression in pediatric ADPKD: design and baseline characteristics of participants. *Contemp Clin Trials* 2011 May;32(3):437-45.
- (99) Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007 Nov 1;357(18):1821-8.
- (100) Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 Jan;13(1):269-76.
- (101) Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011 Jul;10(7):626-36.
- (102) Gieteling EW, Rinkel GJ. Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. *J Neurol* 2003 Apr;250(4):418-23.
- (103) Gaist D, Vaeth M, Tsiropoulos I, Christensen K, Corder E, Olsen J, et al. Risk of subarachnoid haemorrhage in first degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage: follow up study based on national registries in Denmark. *BMJ* 2000 Jan 15;320(7228):141-5.
- (104) Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke* 2007 Apr;38(4):1404-10.
- (105) Gibbs GF, Huston J, III, Qian Q, Kubly V, Harris PC, Brown RD, Jr., et al. Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004 May;65(5):1621-7.
- (106) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, III, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003 Jul 12;362(9378):103-10.
- (107) Pierot L, Spelle L, Vitry F. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke* 2008 Sep;39(9):2497-504.
- (108) Belz MM, Fick-Brosnahan GM, Hughes RL, Rubinstein D, Chapman AB, Johnson AM, et al. Recurrence of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003 May;63(5):1824-30.
- (109) Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, Kaehny WD, Hughes RL, Rubinstein D, et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004 Apr;15(4):1023-8.



- (110) Xu HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke* 2011 Jan;42(1):204-6.
- (111) Irazabal MV, Huston J, III, Kubly V, Rossetti S, Sundsbak JL, Hogan MC, et al. Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jun;6(6):1274-85.
- (112) Hughes PD, Becker GJ. Screening for intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology (Carlton )* 2003 Aug;8(4):163-70.
- (113) Ring T, Spiegelhalter D. Risk of intracranial aneurysm bleeding in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2007 Dec;72(11):1400-2.