

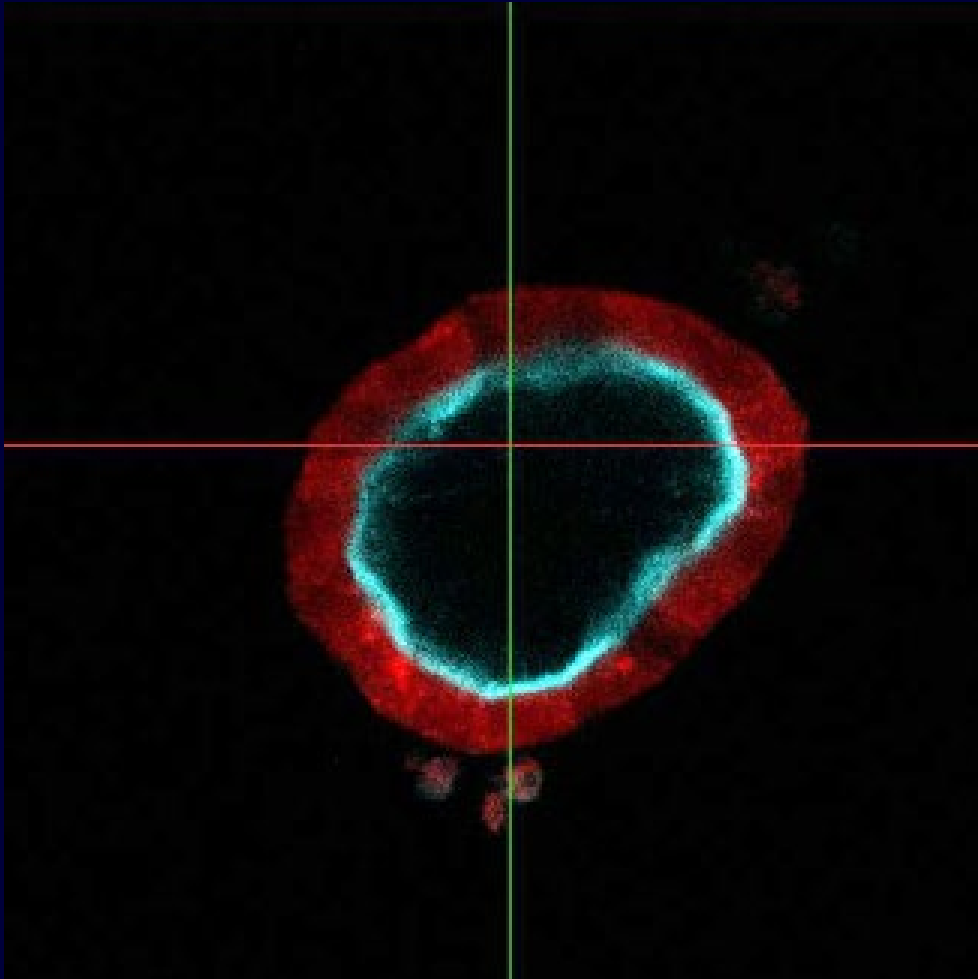


ADPKD

Progression

was ist gesichert?

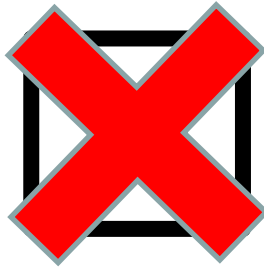
Wolfgang Kühn
Innere Medizin IV
Nephrologie & Allgemeinmedizin



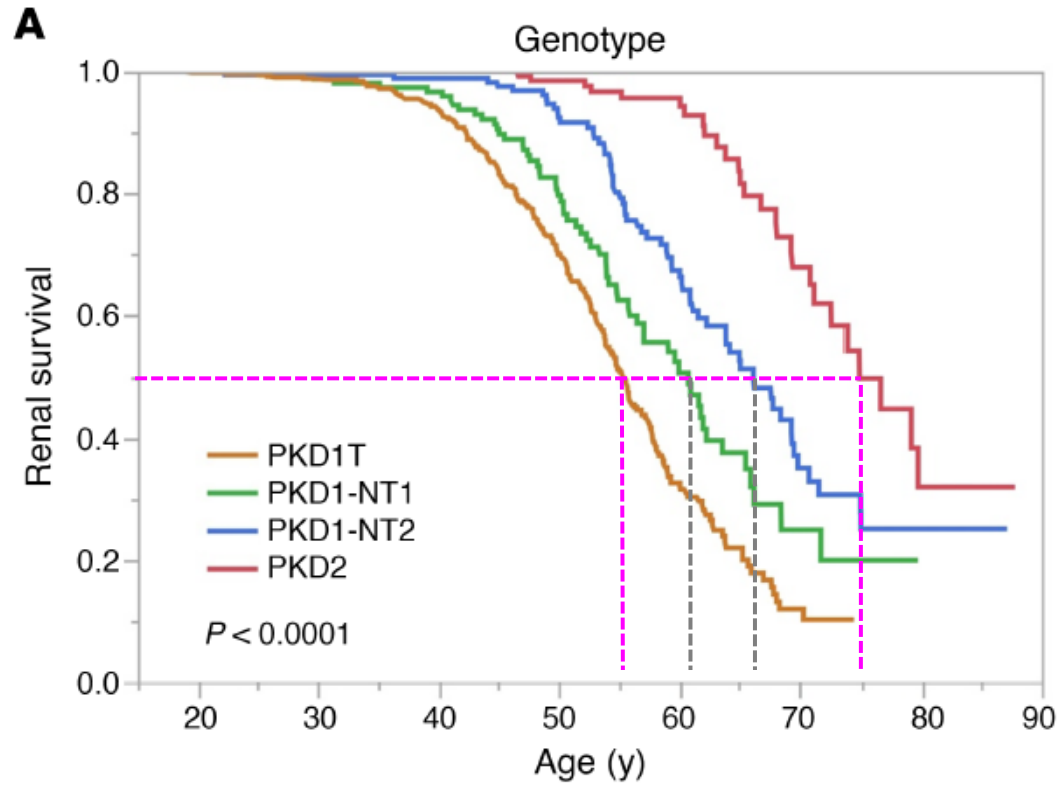
Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit.

Als Referent versichere ich, dass in Bezug auf den Inhalt des folgenden Vortrags **keine Interessenskonflikte** bestehen, die sich aus einem Beschäftigungsverhältnis, einer Beratertätigkeit oder Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Vorträge oder andere Tätigkeiten ergeben.



Nierenüberleben:



n=1079

Lavu et al. JCI insight 2020

Dynamik des Zystenwachstums

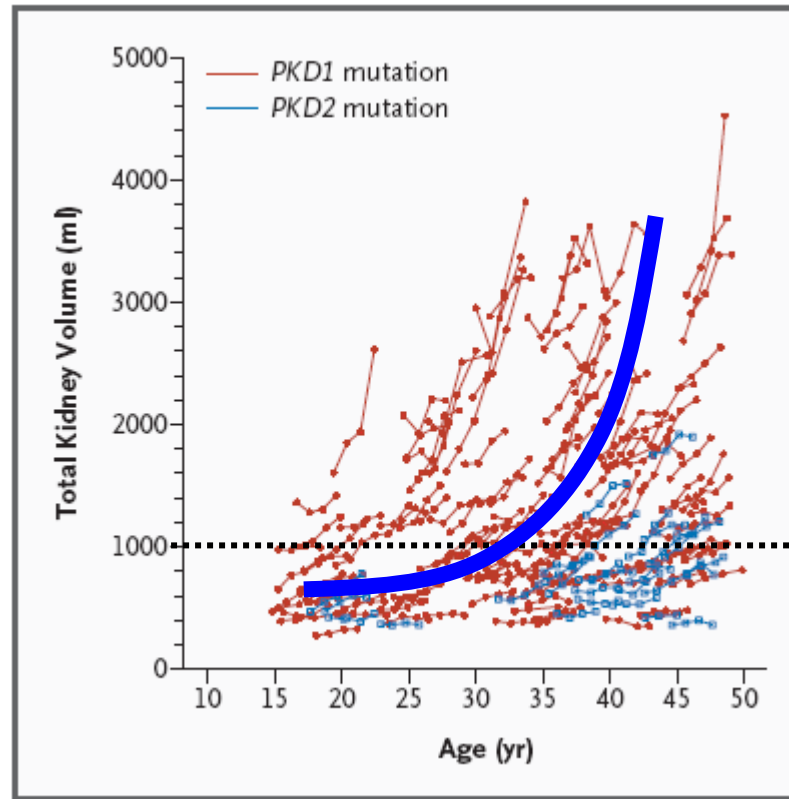

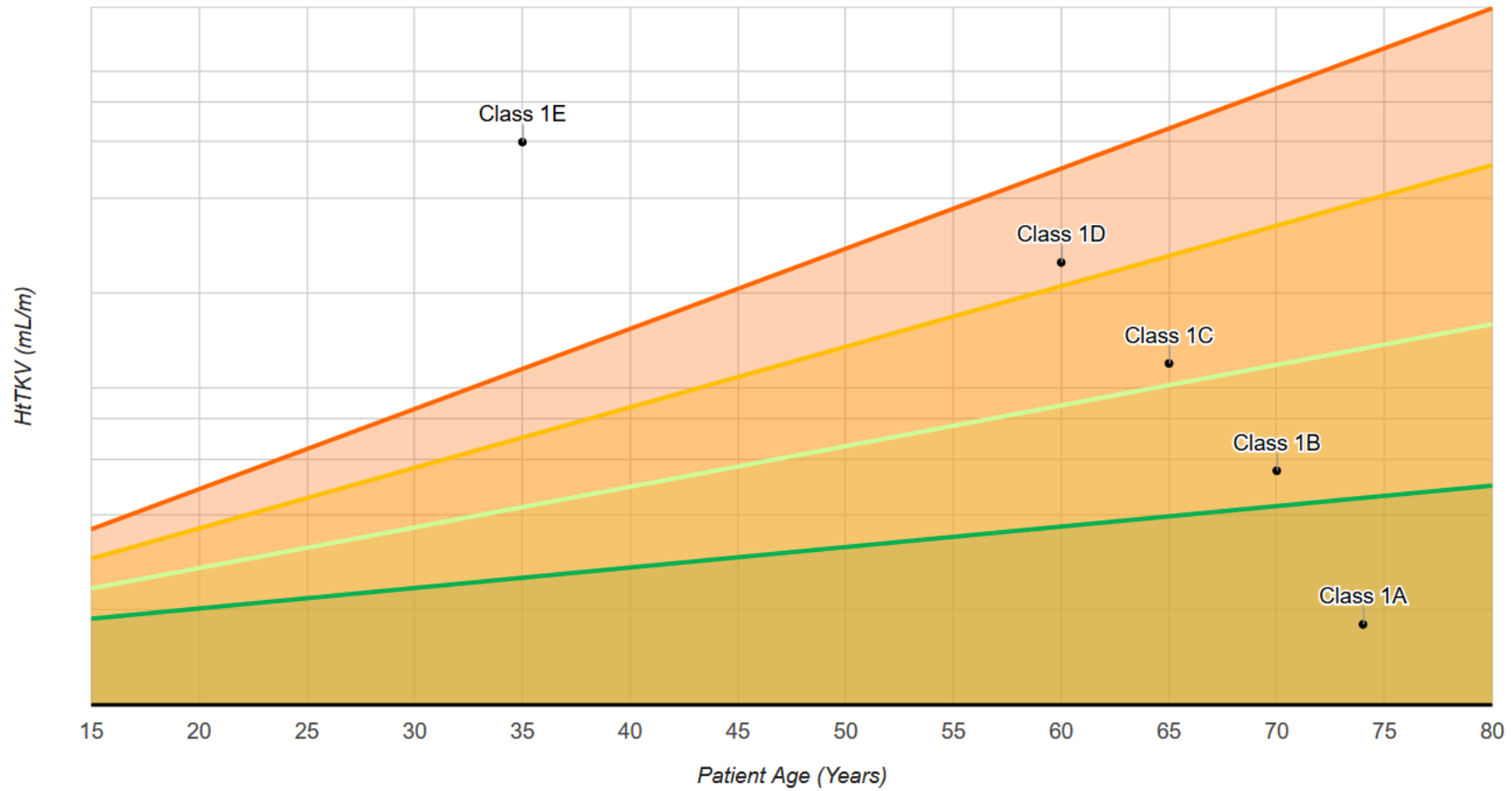


Table 1. Relationship between Total Kidney Volume and Glomerular Filtration Rate.

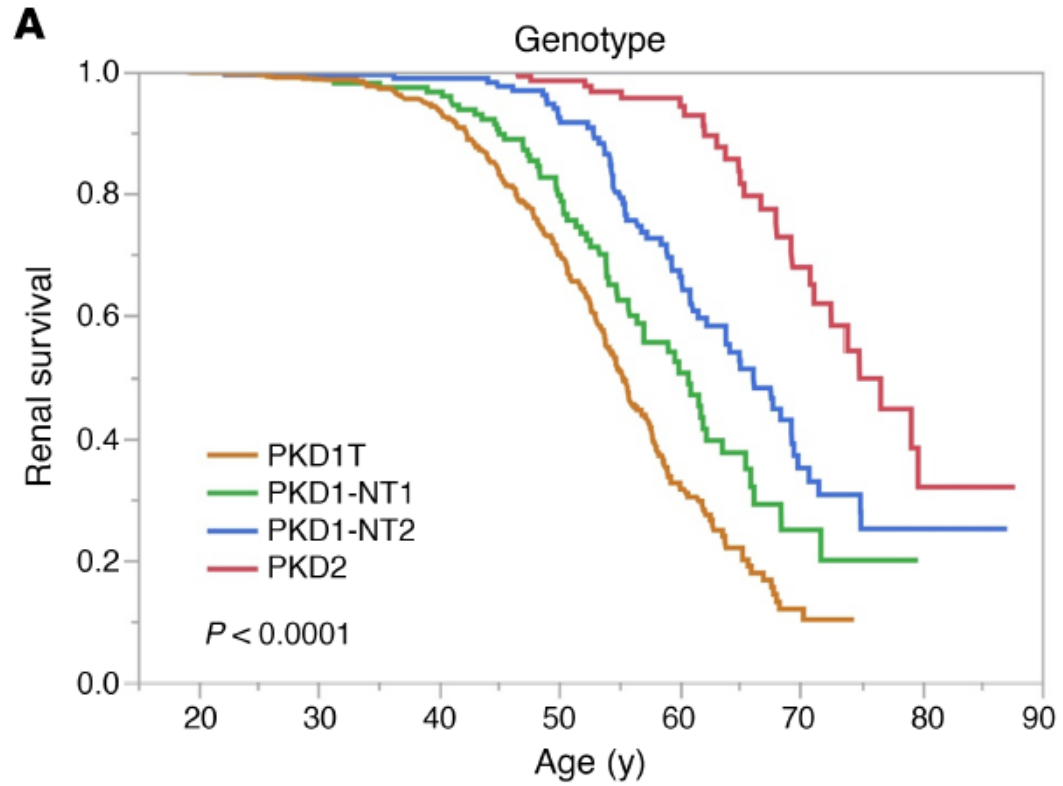
Variable	Total Kidney Volume			Glomerular Filtration Rate	
	Baseline Intercept <i>ml</i>	Slope <i>ml/yr</i>	Slope <i>%/yr</i>	Baseline <i>ml/min</i>	Slope <i>ml/min/yr</i>
Total kidney volume and age — mean ±SD (no. of patients)					
<750 ml and <30 yr	506±109 (45)	25.9±22.0 (45)	4.70±3.80 (45)	114±24.7 (47)	2.88±2.21 (47)
<750 ml and ≥30 yr	572±130 (48)	23.0±22.2 (48)	3.70±3.42 (48)	108±24.2 (49)	1.03±7.06 (49)
750–1500 ml and <30 yr	978±193 (28)	53.4±36.1 (28)	5.33±3.15 (28)	122±30.8 (28)	-0.38±7.66 (28)
750–1500 ml and ≥30 yr	1052±191 (61)	55.4±44.0 (61)	5.16±3.88 (61)	101±26.8 (61)	-1.62±10.9 (61)
>1500 ml and <30 yr	1859±333 (12)	173±81.3 (12)	9.48±4.61 (12)	99.6±23.8 (13)	-2.69±10.2 (13)
>1500 ml and ≥30 yr	2155±543 (38)	144±92.2 (38)	6.76±3.78 (38)	94.0±29.2 (38)	-5.04±5.88 (38)
P values for analysis-of-variance factors					
Total-kidney-volume group		<0.001	<0.001	0.009	0.005
Age group		0.20	0.02	0.005	0.20
Interaction		0.30	0.24	0.15	0.95



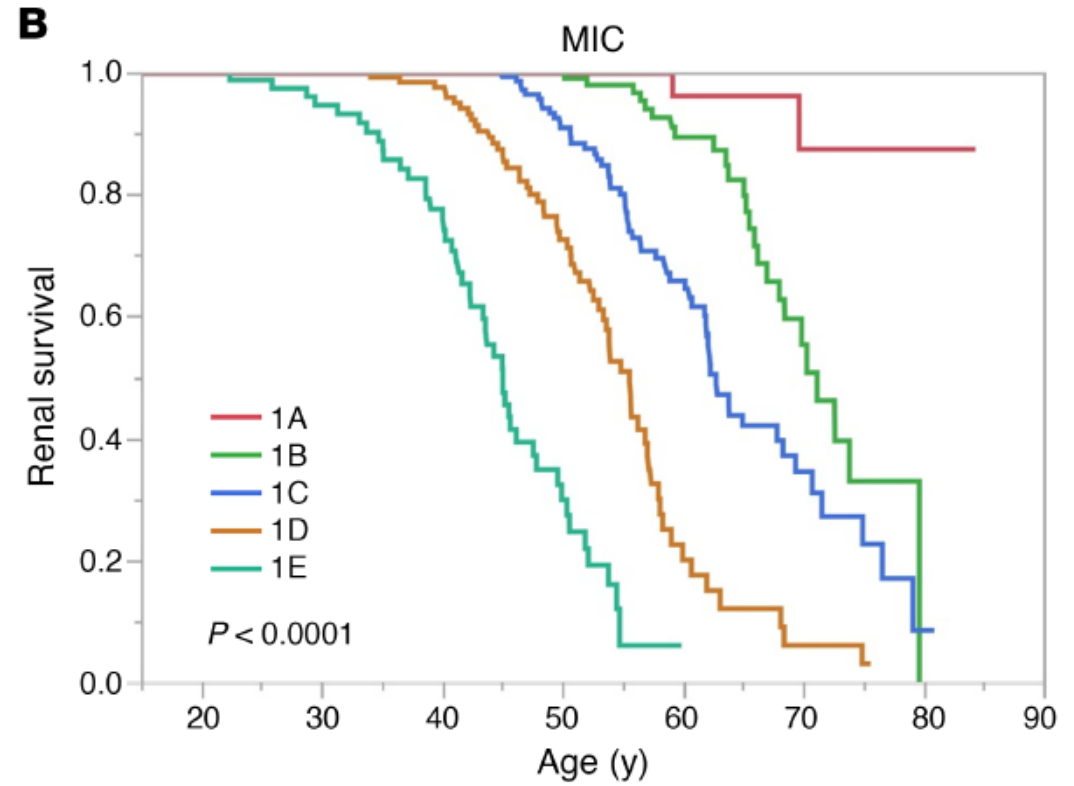
ADPKD Klassifikation der Mayo Clinic



Nierenüberleben:

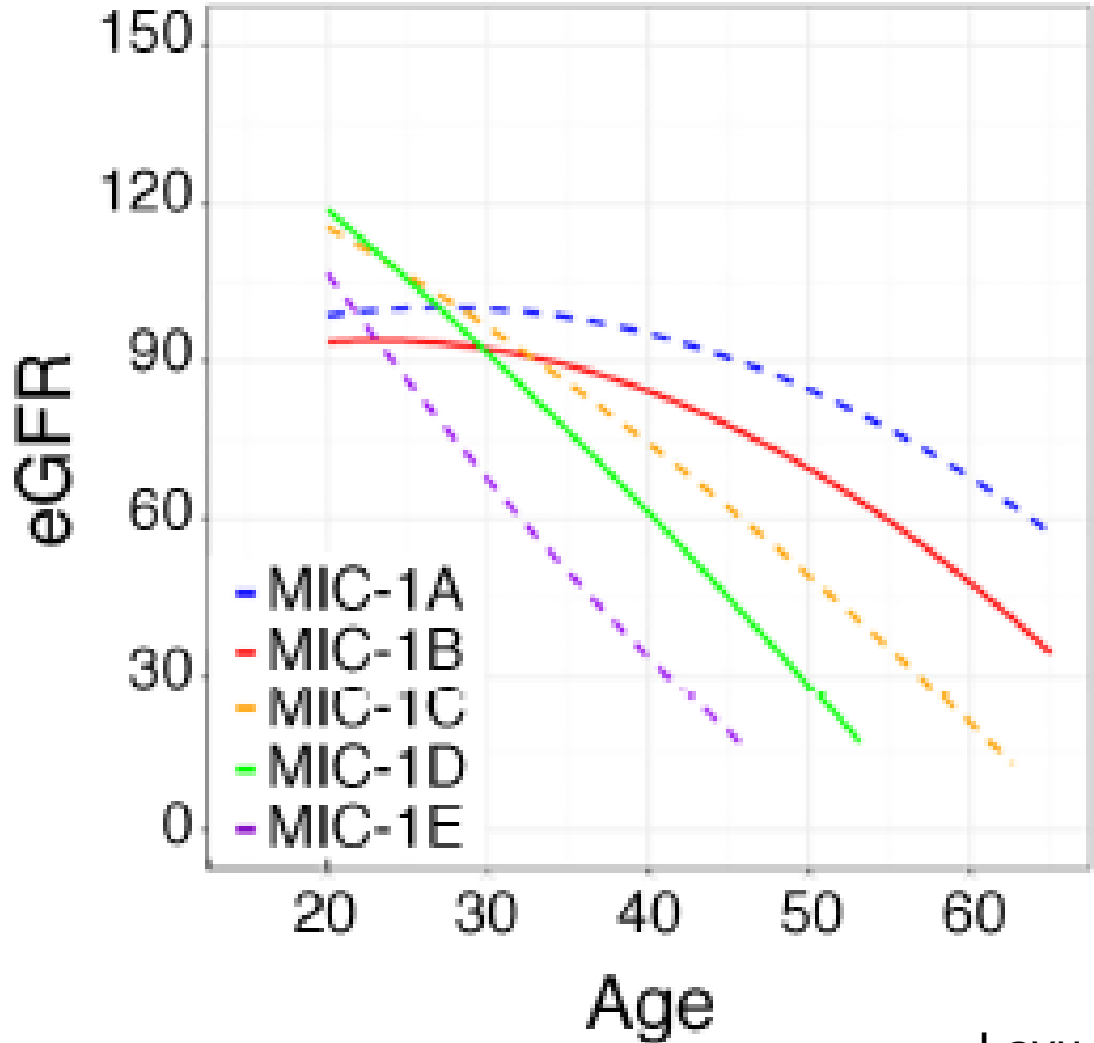


n=1079



Lavu et al. JCI insight 2020

GFR-Verlauf nach Nierengrösse (Mayo-Klasse)



Nierengrösse: Was ist gesichert? (1)

Die Nierengrösse bestimmt den Verlauf

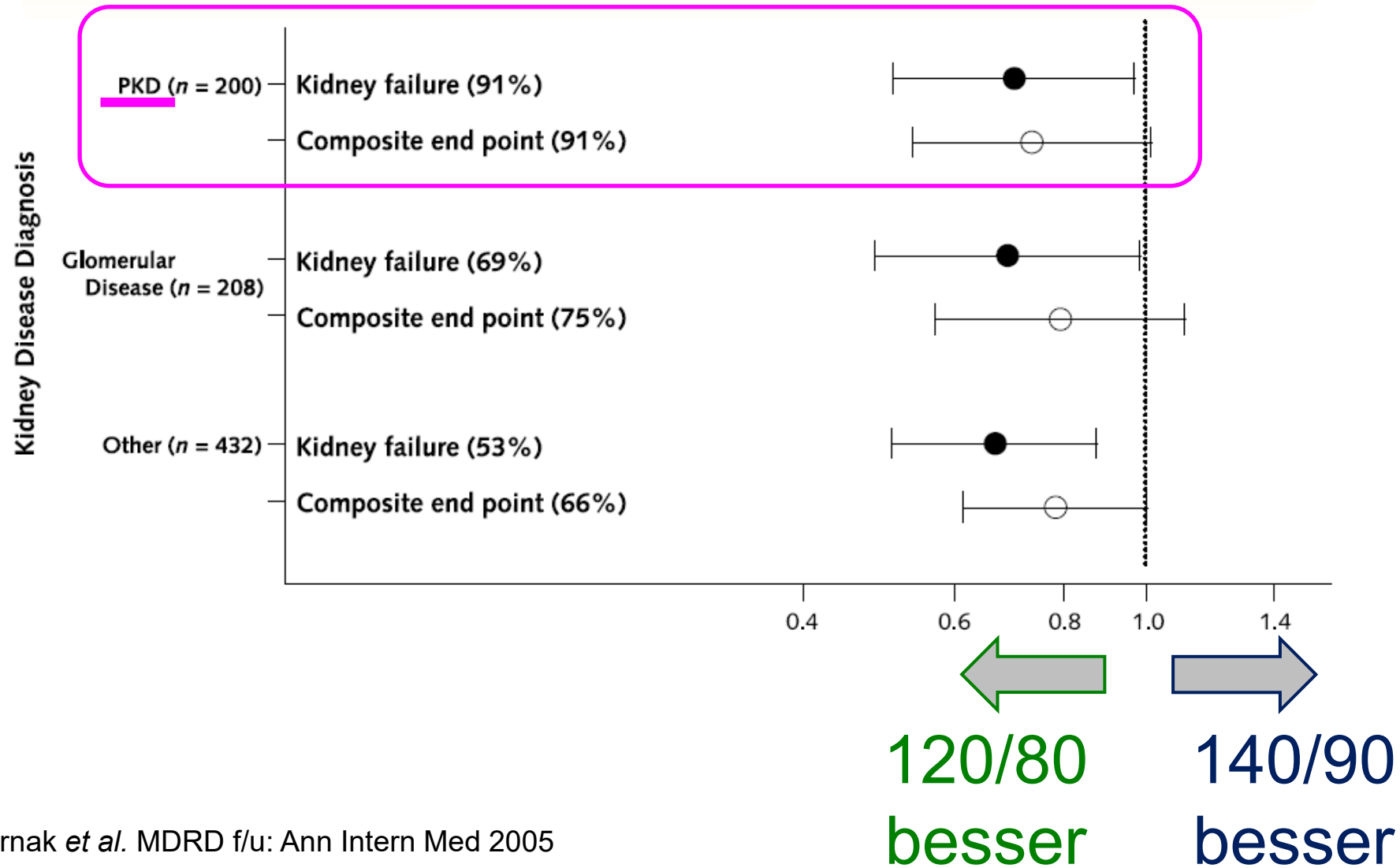
Die Mayo Klassifikation ist nützlich

Betroffene mit Mayo C - E aggressiv behandeln

Blutdruck



Nachuntersuchung der MDRD Studie nach 7 Jahren (Stadium 3+4)



HALT-PKD Studie

multi center, 2006 - 2009

GFR: **Arm A: 92 ml/min** (Ø 36j., Krea 1,0 mg/dl)

Arm B: 48 ml/min (Ø 48j., Krea 1,6 mg/dl)

Intervention: ACE-I vs. doppelte RAAS Blockade

120/80 vs. 110/70 (nur A)

Durchschnittliche Nachbeobachtung: **5,5 Jahre**

HALT-PKD Studie

Arm A (GFR > 60)

558 Patienten

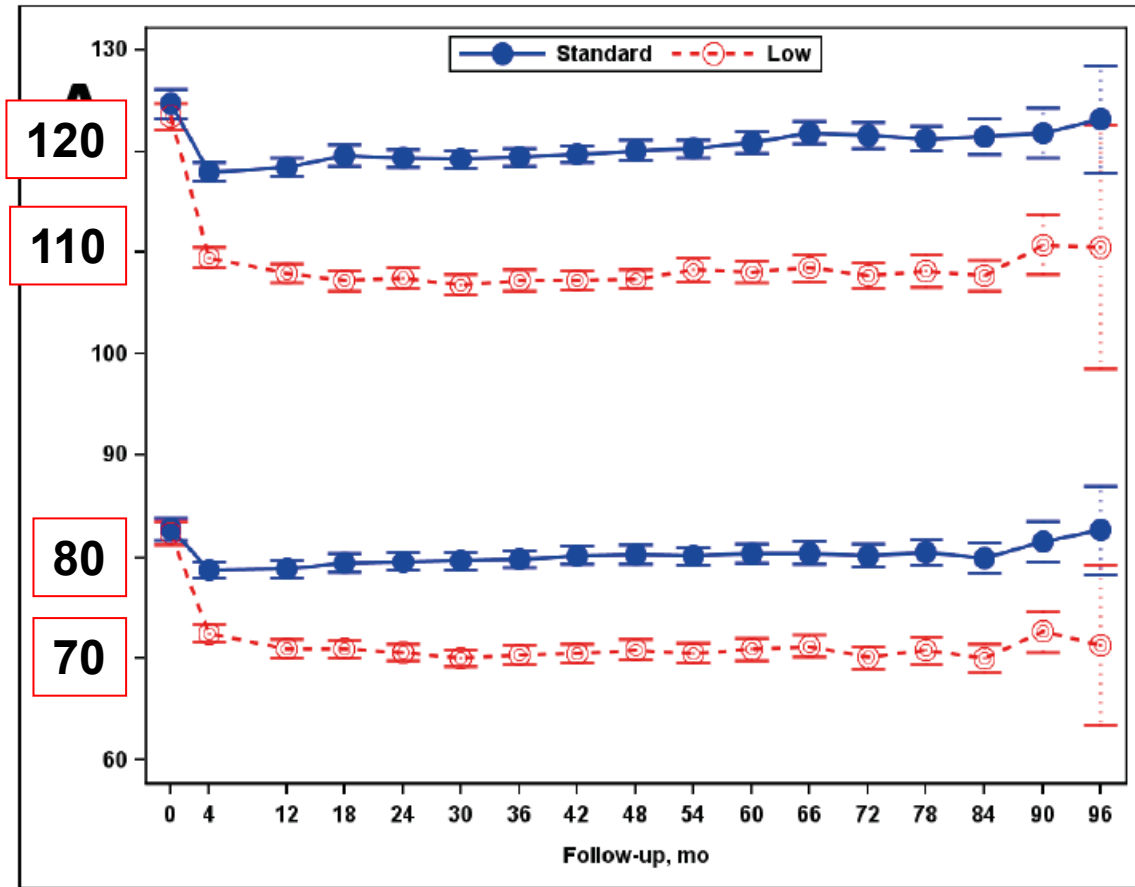
```
graph TD; A[558 Patienten] --> B[RR 120/80]; A --> C[RR 110/70];
```

RR 120/80

RR 110/70

HALT-PKD Studie

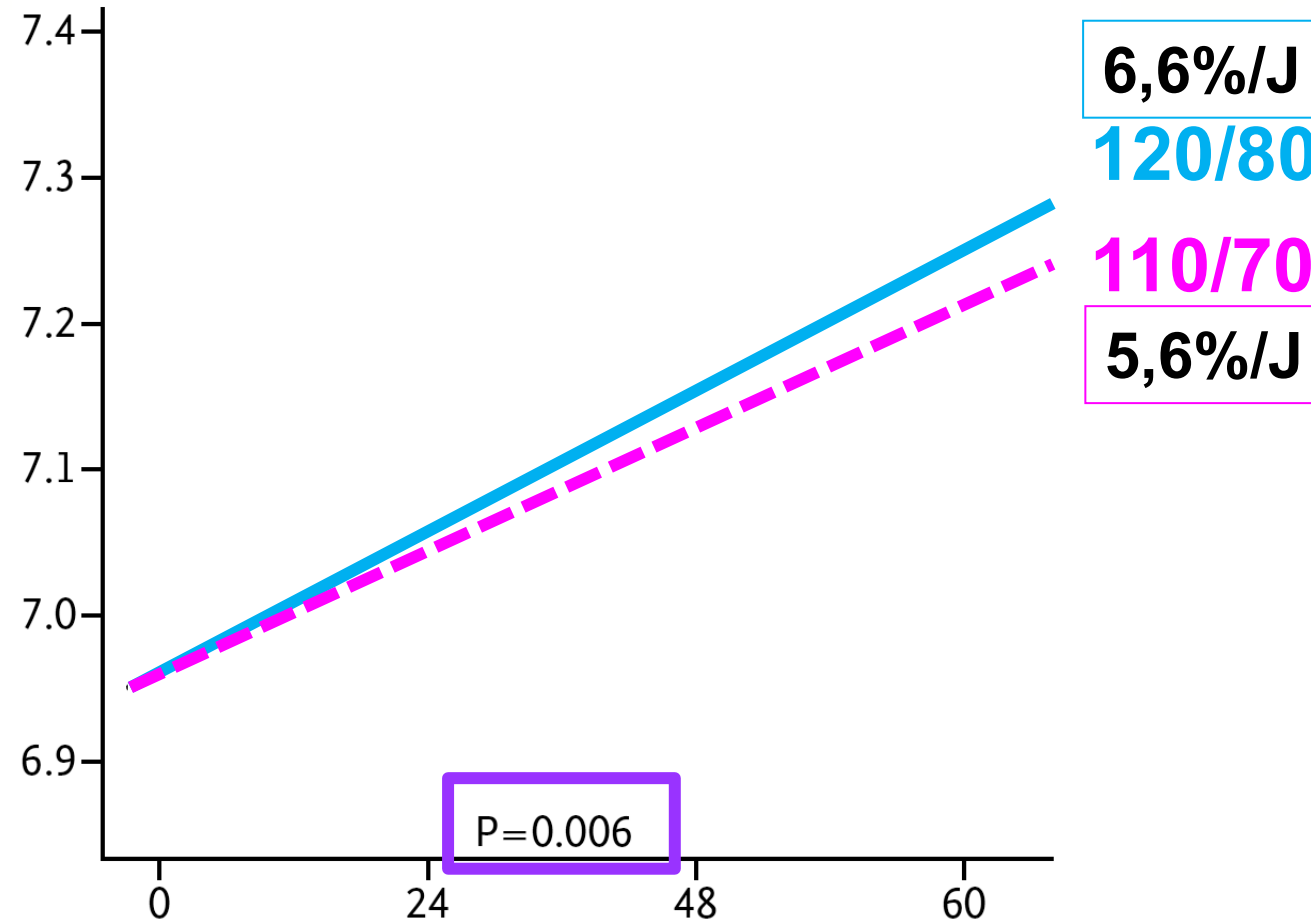
Arm A (GFR > 60)



Blutdruck

HALT-PKD Studie

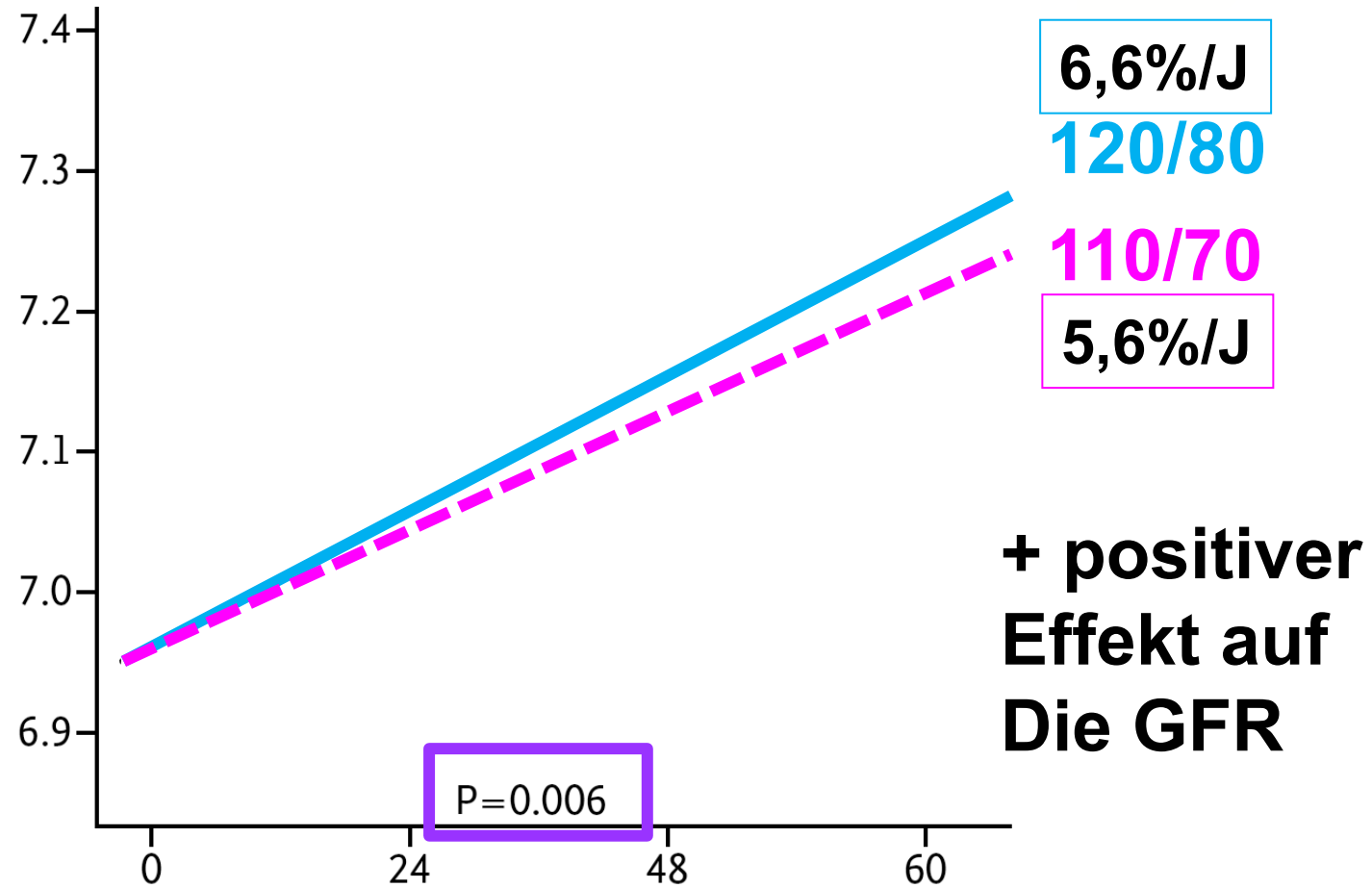
Arm A (GFR > 60)



Nierengesamtvolumen

HALT-PKD Studie

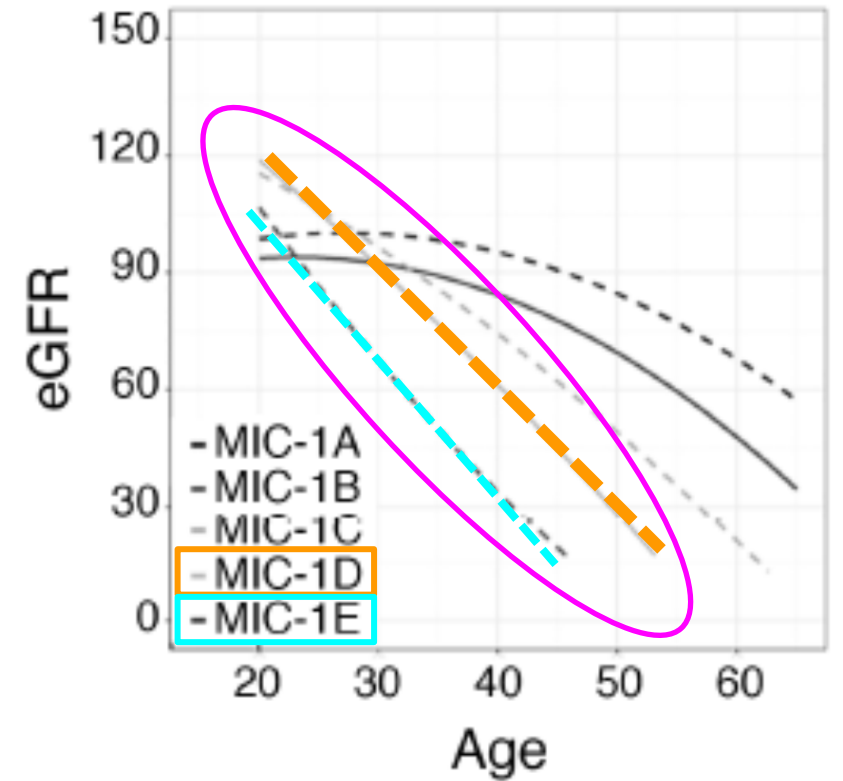
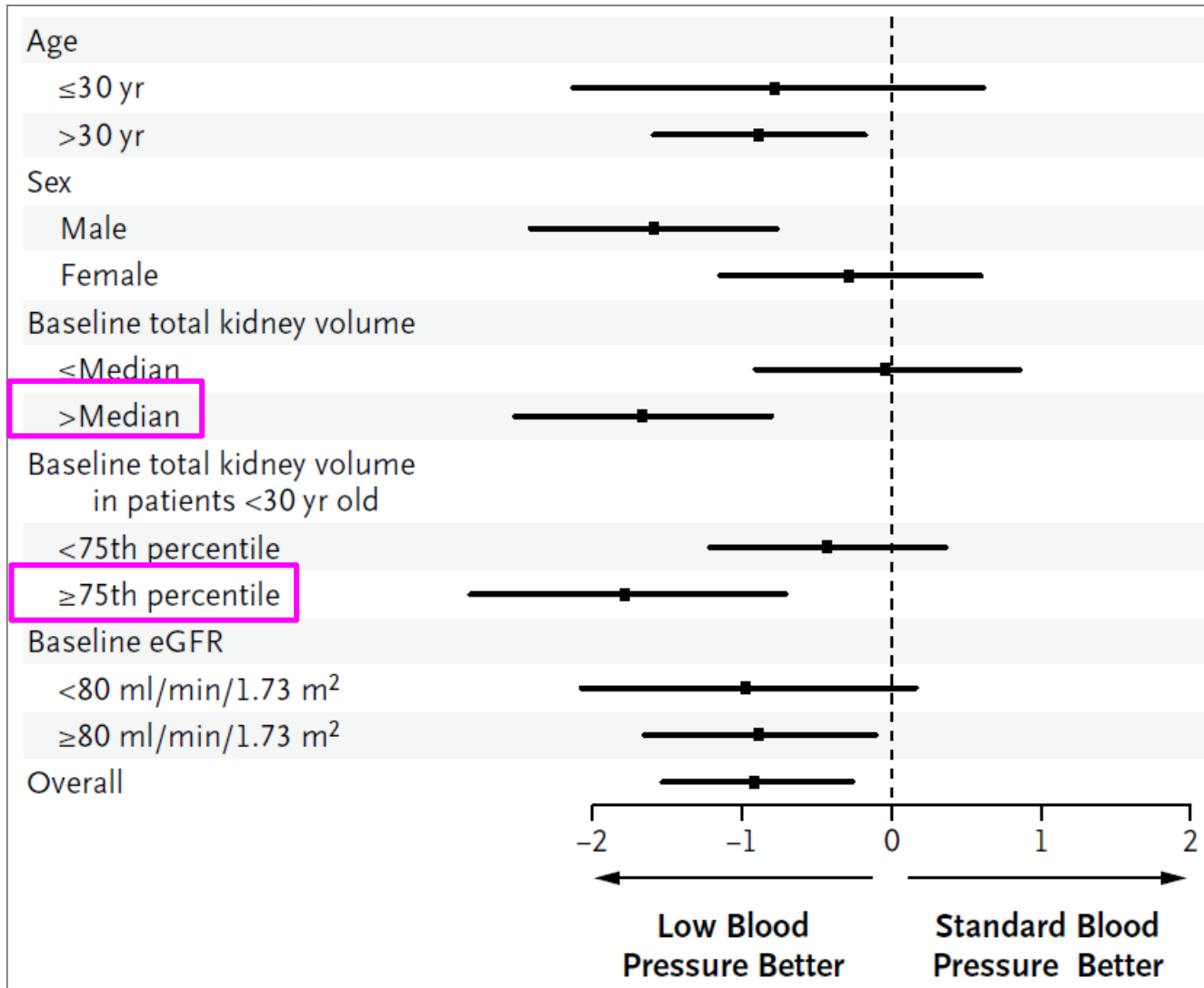
Arm A (GFR > 60)



Nierengesamtvolumen

HALT-PKD Studie

Arm A (GFR > 60)



Blutdruck: Was ist gesichert? (2)

Aggressive Blutdrucksenkung

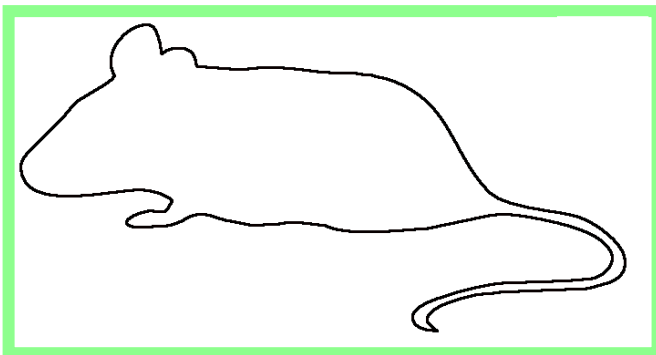
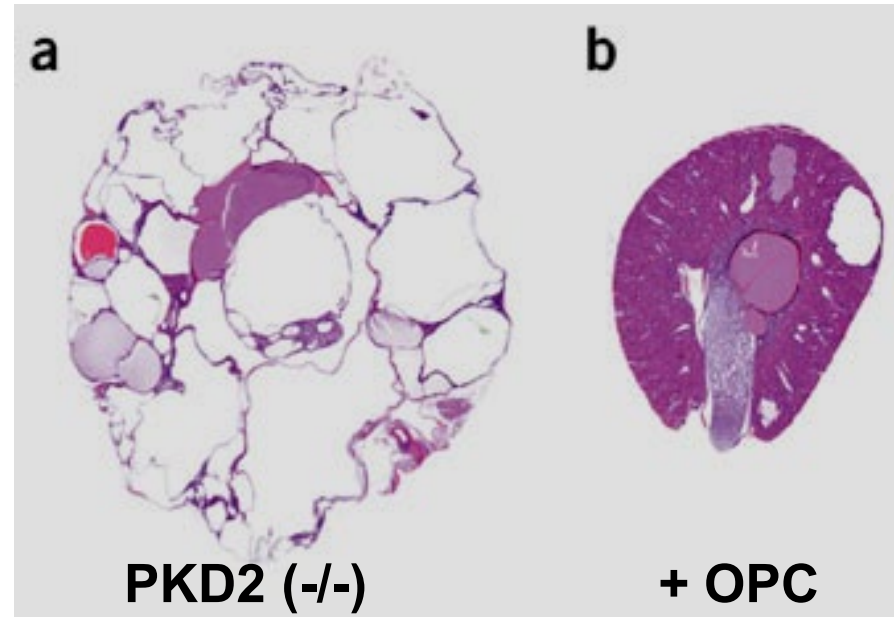
GFR > 60 ml/min, Mayo C – E → **Ziel RR < 110/70**

GFR < 60 ml/min: Ziel < 120/80

Doppelte RAS-Blockade sicher



Ein ADH Receptor-Antagonist
verlangsamt das Zystenwachstum in Mäusen



'Tempo3/4' Studie (Torres et al. NEJM 2012)

Multi-Center, multi-national, randomisiert, prospektiv

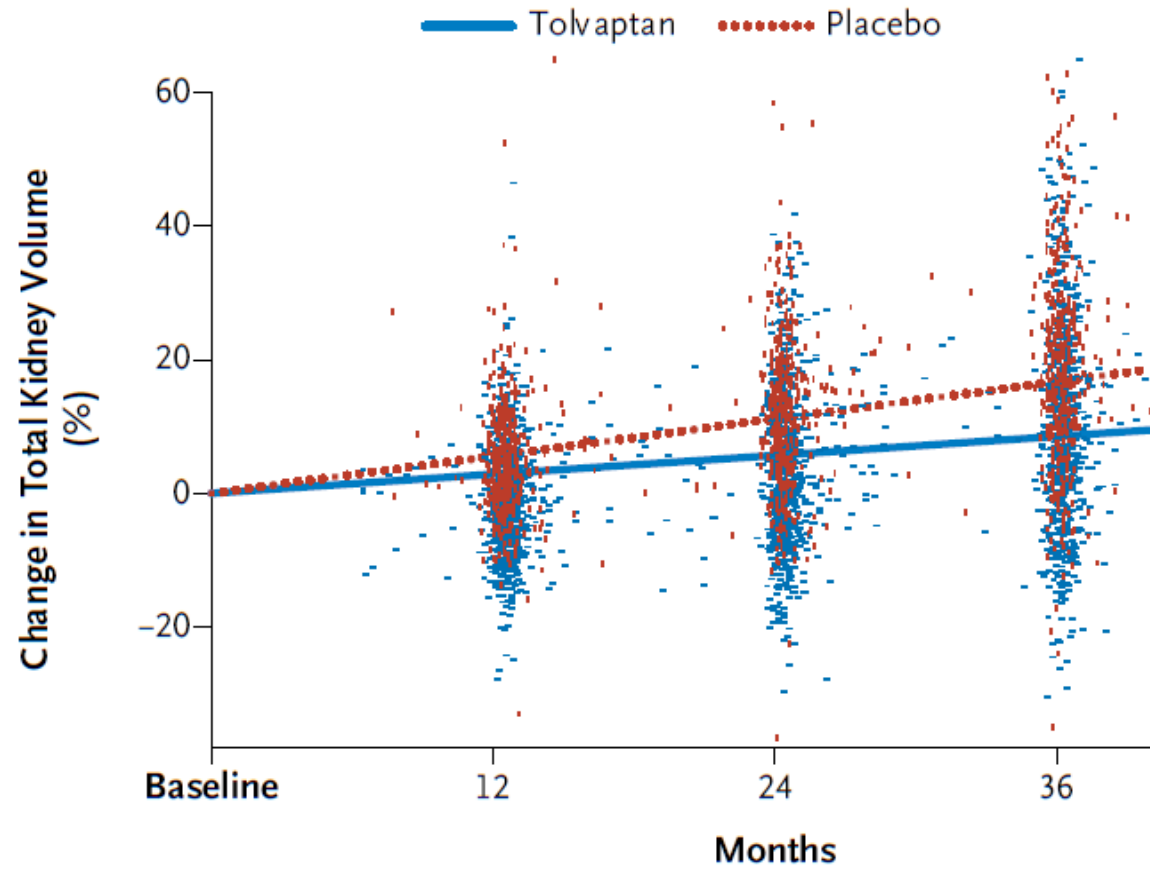
Dauer 3 Jahre

1445 Patienten, 2:1 Design, Durchschnittsalter 39J.

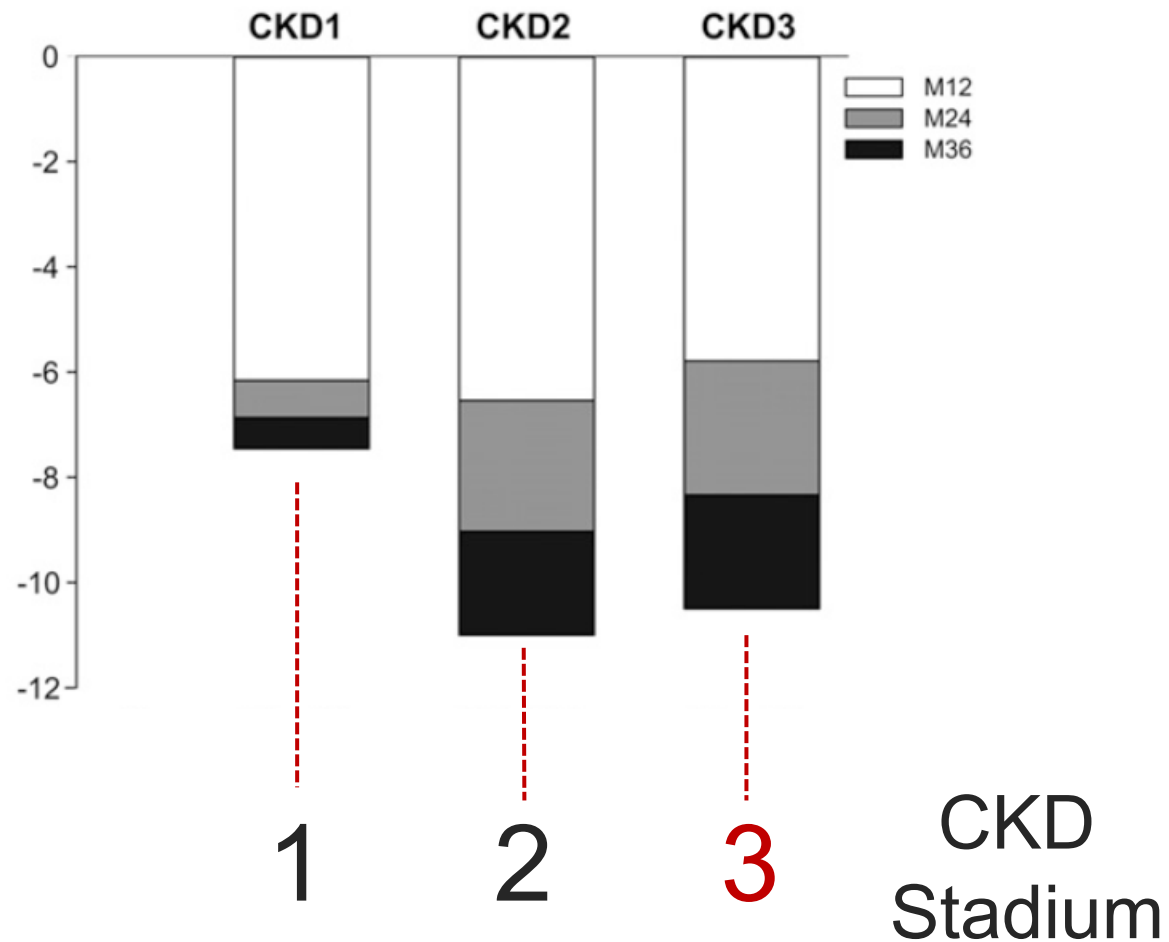
Durchschn. GFR 80 ml/min

Durchschn. Nierengrösse 1700ml

Total Kidney Volume

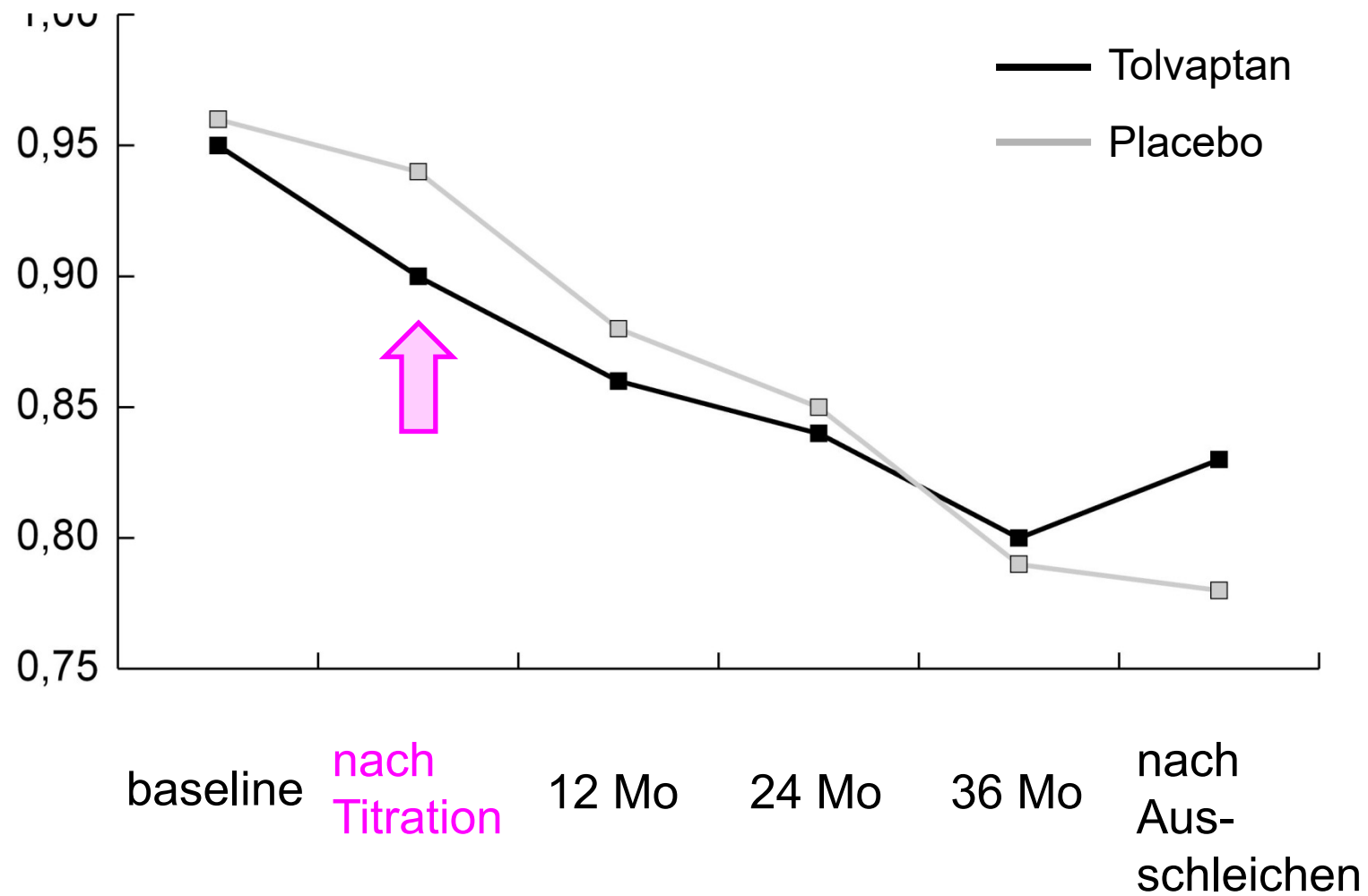


Veränderung des Gesamtnierenvolumens in Abhängigkeit vom CKD Stadium.

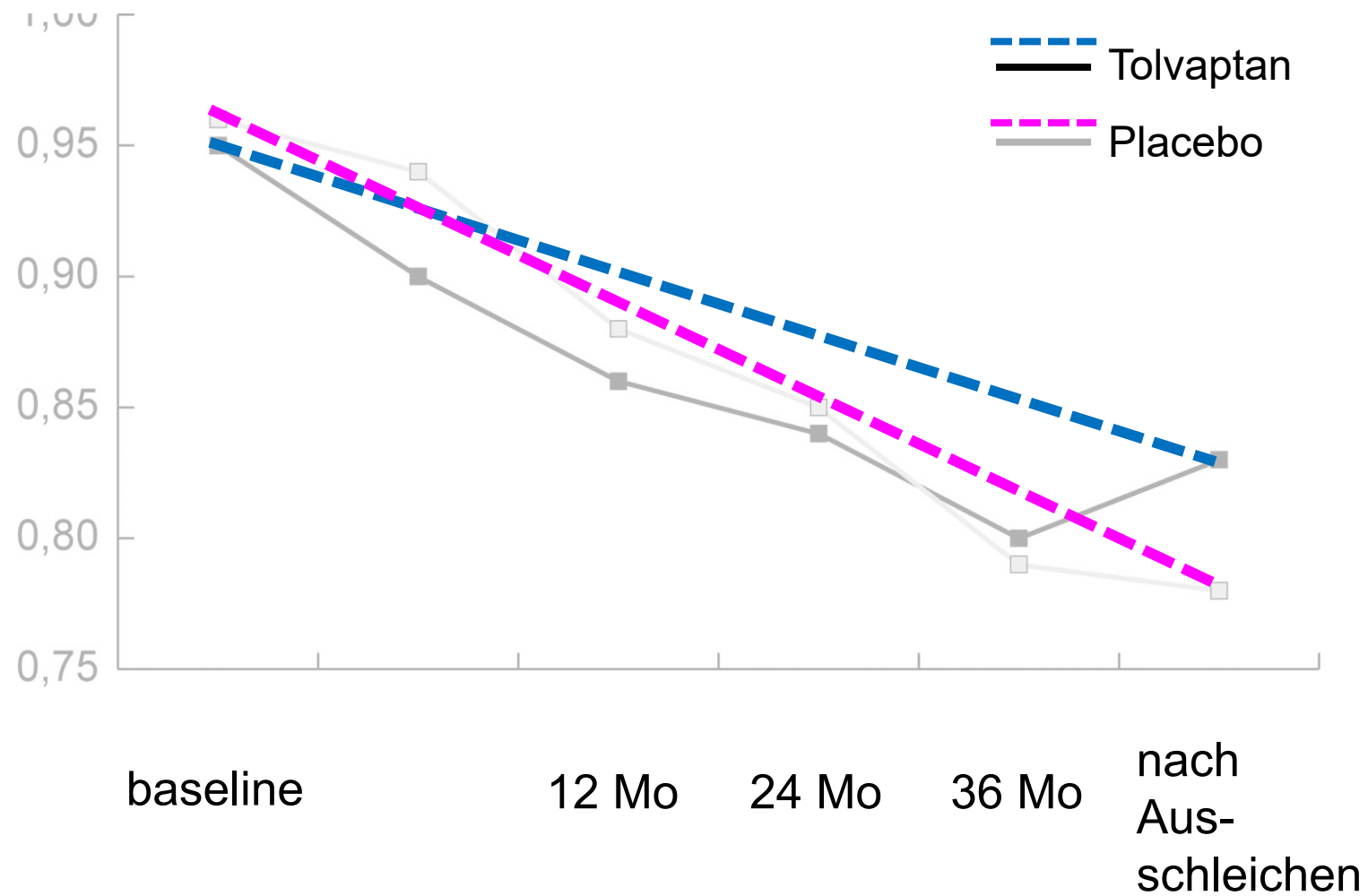


Torres et al.
Clin J Am Soc Nephrol,
2016

Verlauf der Nierenfunktion (1/Kreatinin)



Verlauf der Nierenfunktion (1/Kreatinin)

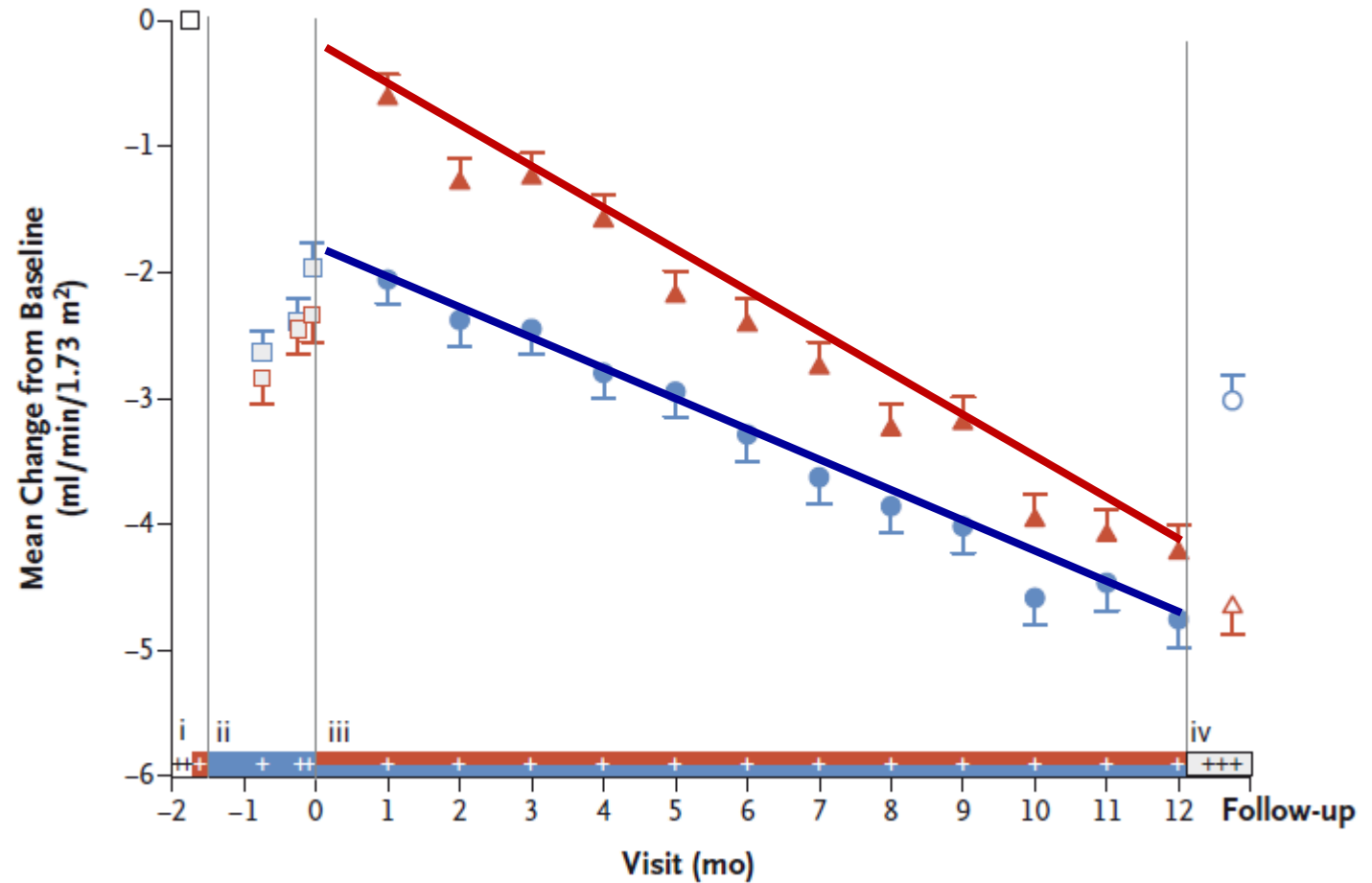


'Reprise' Studie (Torres et al. NEJM 2017)

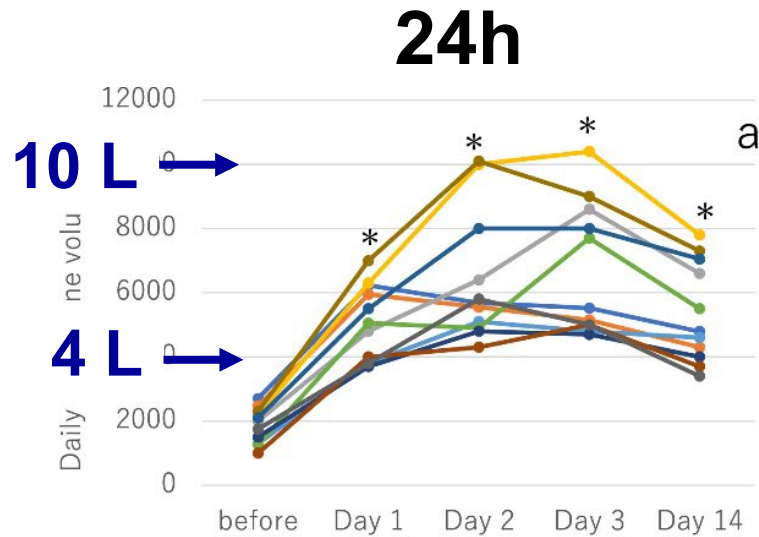
Dauer 1 Jahr

V.a. CKD Stadium 3 und 4

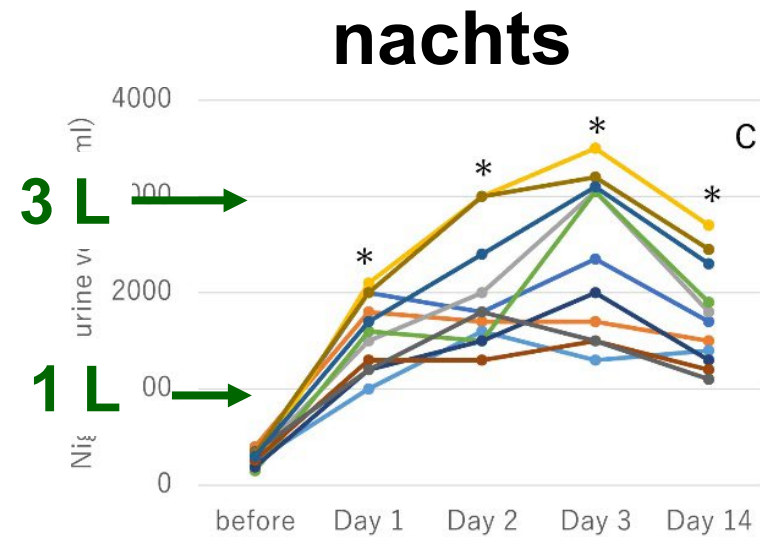
Durchschn. GFR 40 ml/min



UEW: Polyurie



9/11 Pat. GFR > 60.



Hatano/Endo: Asian J Surg 2021 .

Thiazide können Urinmenge verringern, aber Effekt auf Wirksamkeit unklar.

Uchiyama et al., Sci Rep. 2021

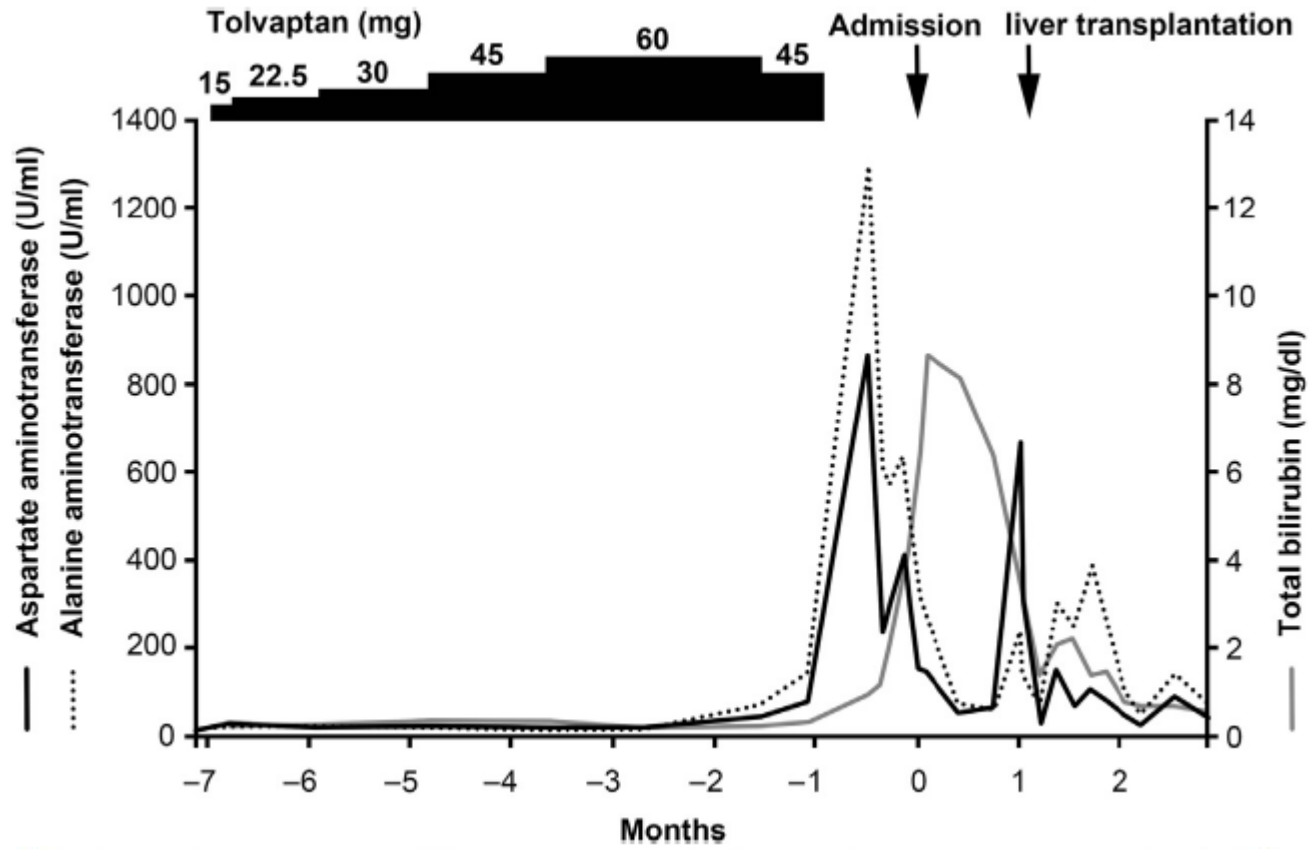
Kramers et al., CJASN 2022

UEW: Lebertoxizität

Table 2. (Continued.)

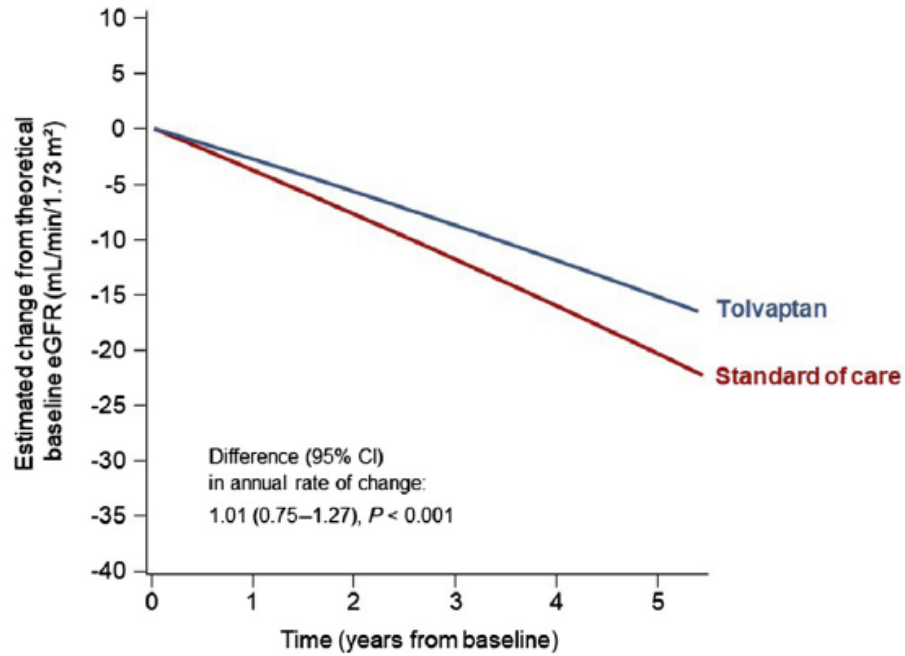
Event	5-Wk Single-Blind Tolvaptan Period (N= 1491)	1-Yr Double-Blind Period	
		Tolvaptan Group (N= 681)	Placebo Group (N= 685)
<i>number of patients with event (percent)</i>			
Clinically significant elevations in hepatic laboratory values and events in one of five liver-related SMQs†			
Specified liver-related event			
Any	23 (1.5)	74 (10.9)	36 (5.3)
Serious adverse event	8 (0.5)	31 (4.6)	4 (0.6)
Elevation in alanine aminotransferase level			
To >3× ULN	3 (0.2)	38 (5.6)	8 (1.2)
To >5× ULN	1 (0.1)	23 (3.4)	5 (0.7)
To >10× ULN	0	8 (1.2)	4 (0.6)

Insgesamt 10%, 5% schwer (= TA >5x)

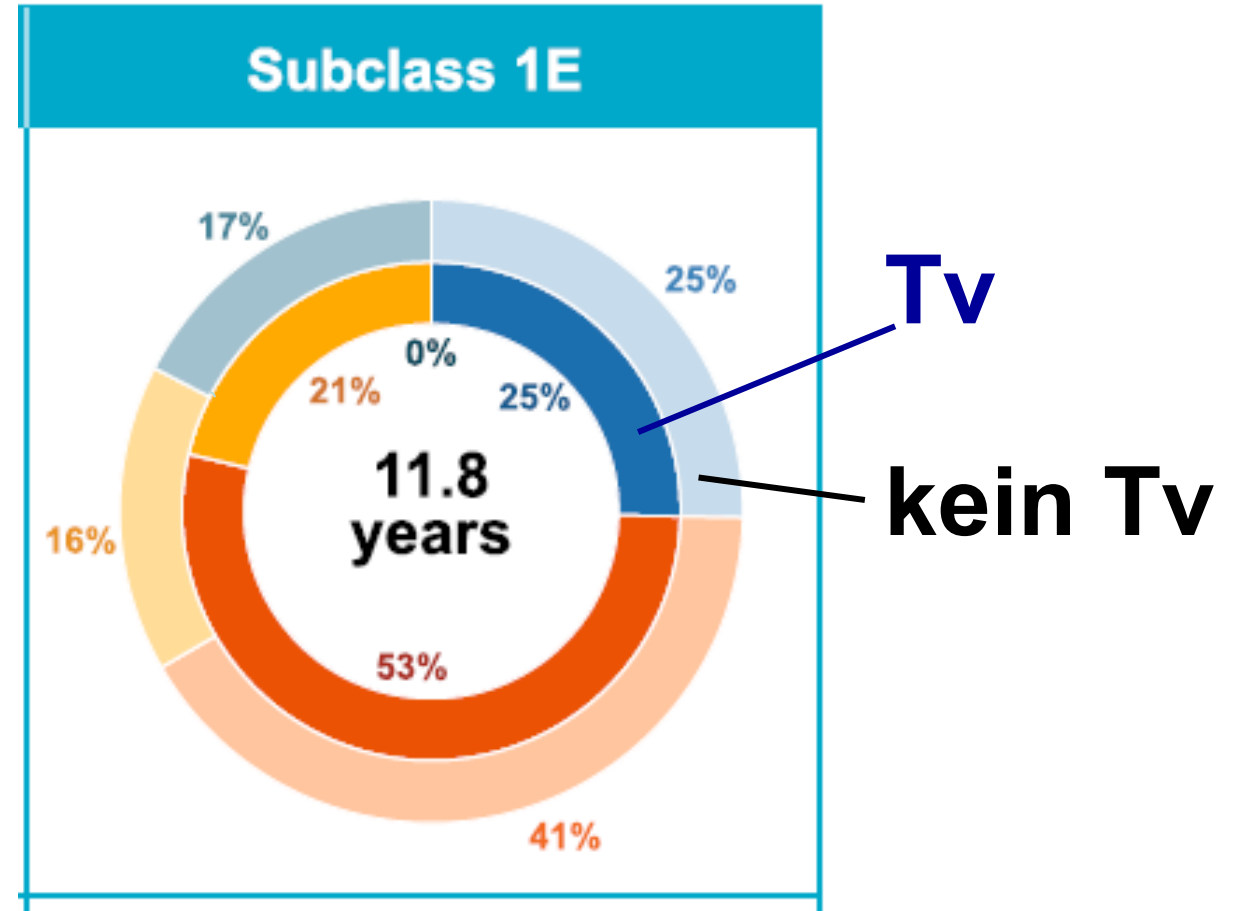


Endo et al.
 Kidney Int Rep
 2019

Tolvaptan Langzeiteffekte

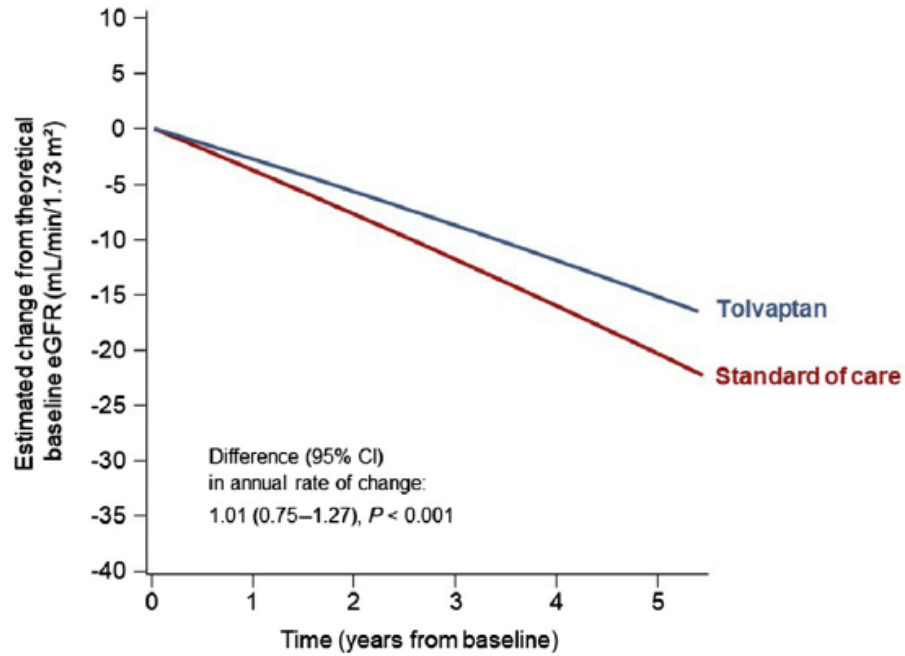


Zhou et al. Kidney Int Rep 2022

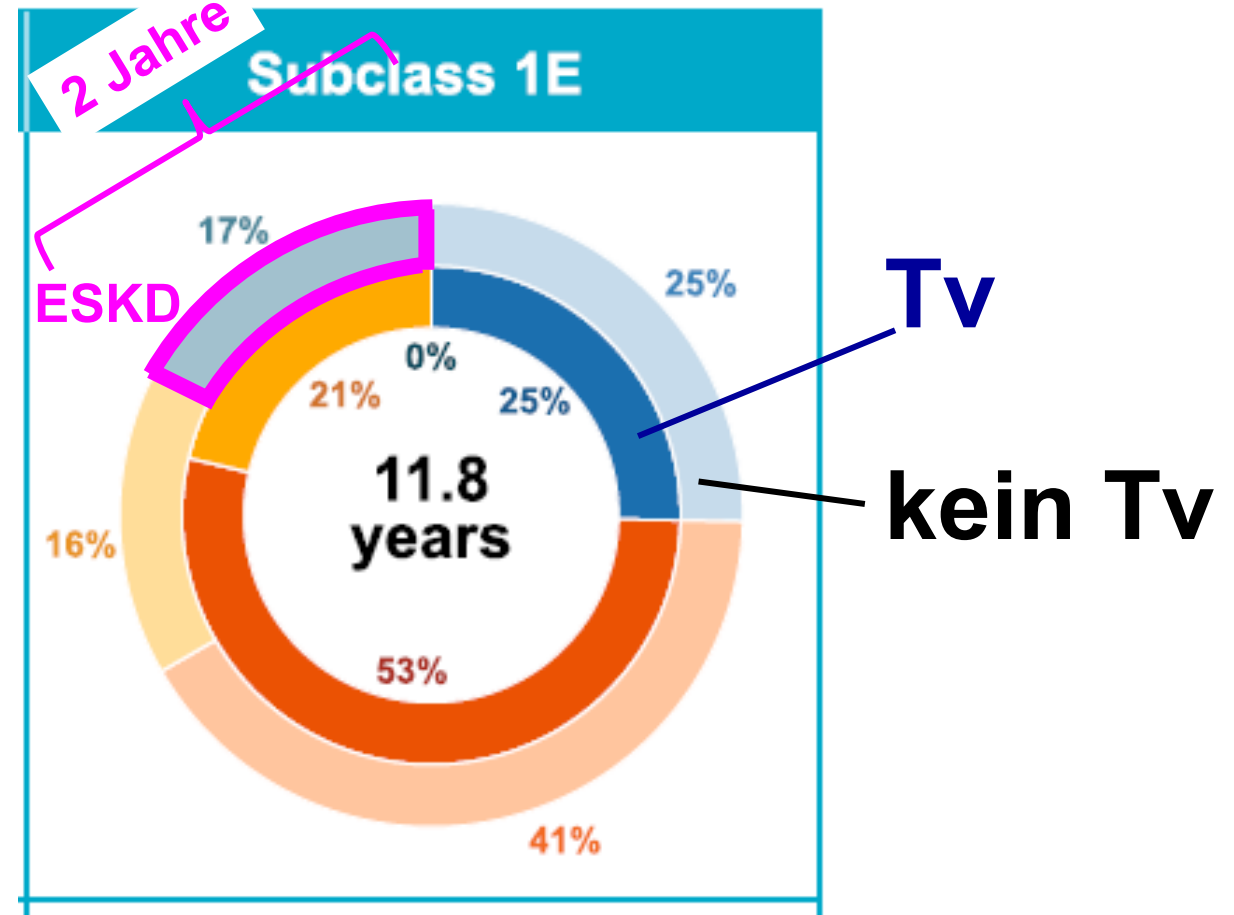


Mader et al. BMC Nephrology 2022

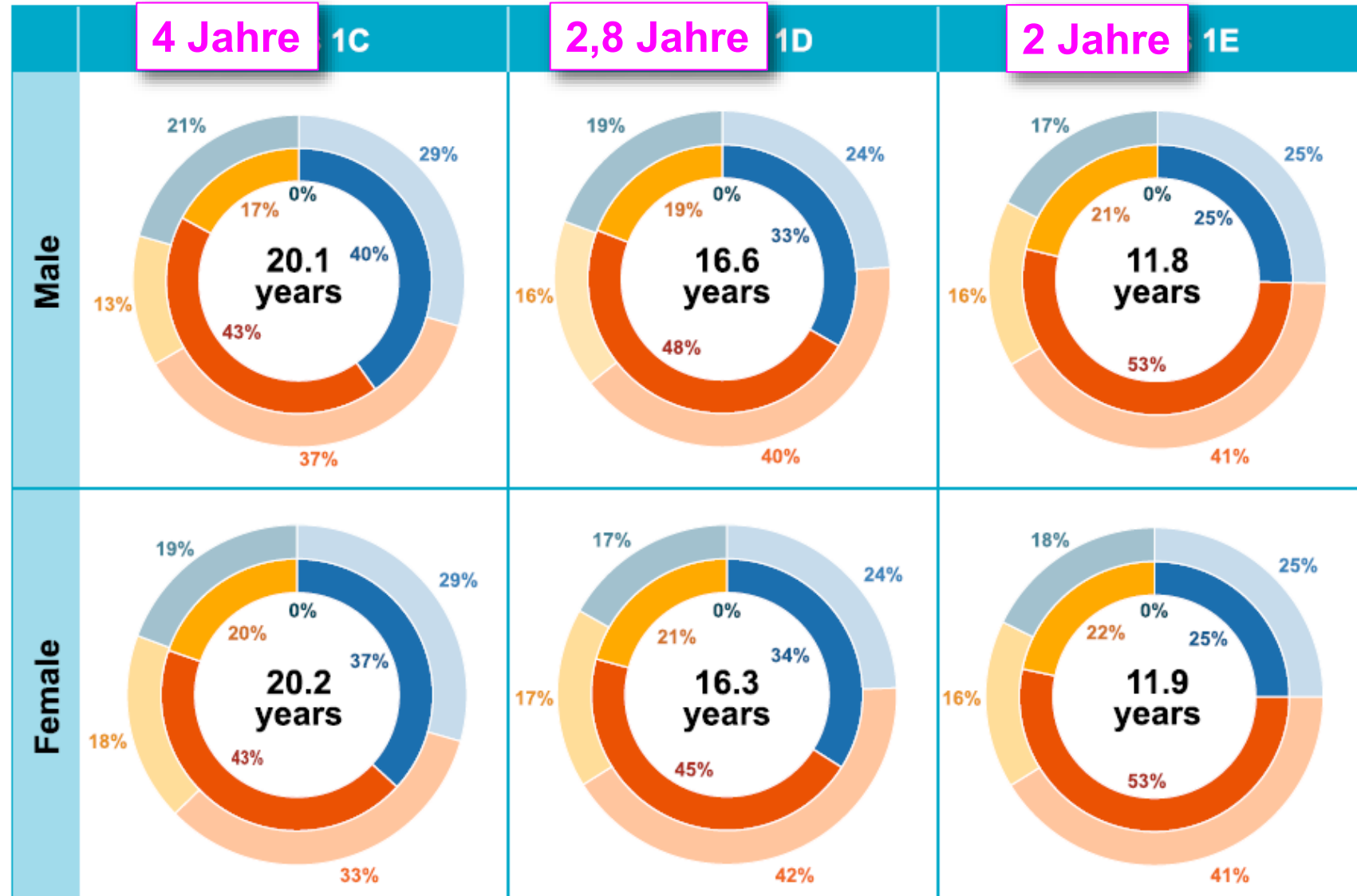
Tolvaptan Langzeiteffekte



Zhou et al. Kidney Int Rep 2022



Tolvaptan Langzeiteffekte



Mader et al.
BMC Nephrology
2022

Tolvaptan: Was ist gesichert? (3)

Tolvaptan wirkt - auch in späten Stadien

Tolvaptan hat Nebenwirkungen

Einzig zugelassene spezifische Therapie

verschiebt das Nierenversagen um 2-4 Jahre
(bei frühem Beginn)

Statine

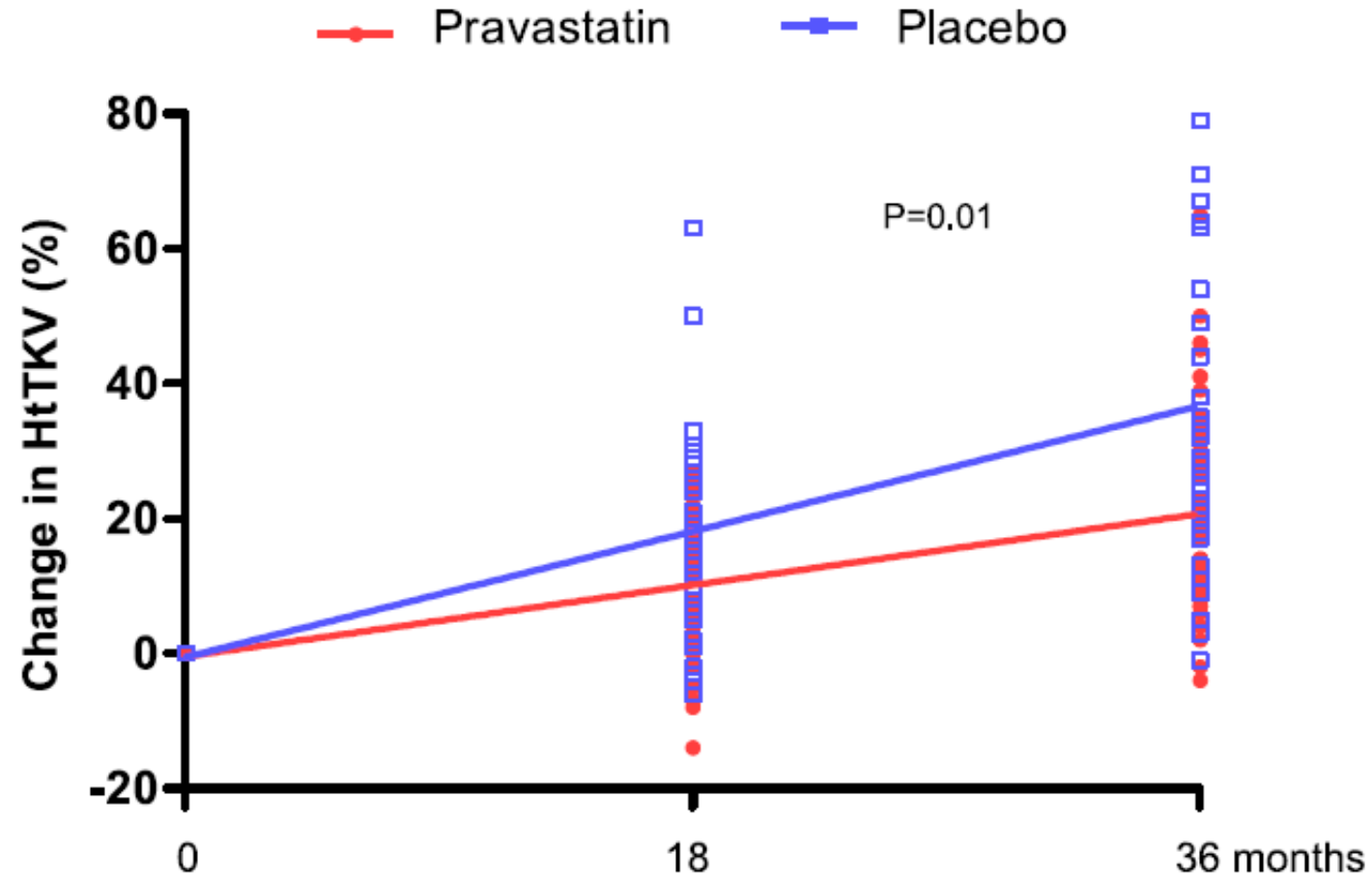
Pravastatin bei Jugendlichen mit ADPKD

Cadnapaphorncha et al: CJASN 2014

- single center
- Plazebokontrolliert, randomisiert, doppel - blind
- Therapiedauer 3 Jahre Pravastatin vs. Placebo
- 110 Patienten mit ADPKD, Durchschnittsalter **16j.**
- Primäre Endpunkte: Nierengröße/KG, LVH, Albuminurie

Pravastatin bei Jugendlichen mit ADPKD

Änderung der Nierengröße/KG



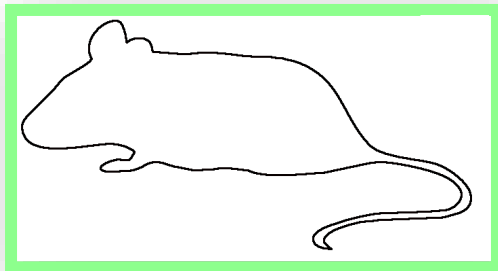
Statine: Was ist gesichert? (4)

Pravastatin verringert das Zystenwachstum
(Einschränkungen: junges Alter, single center Studie)

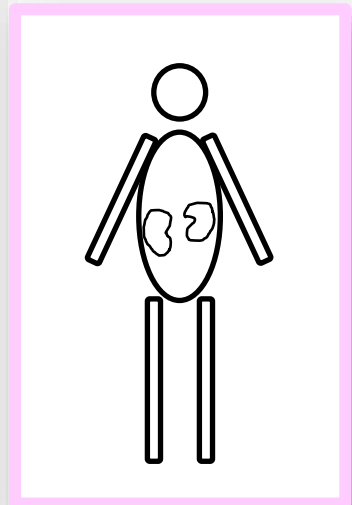
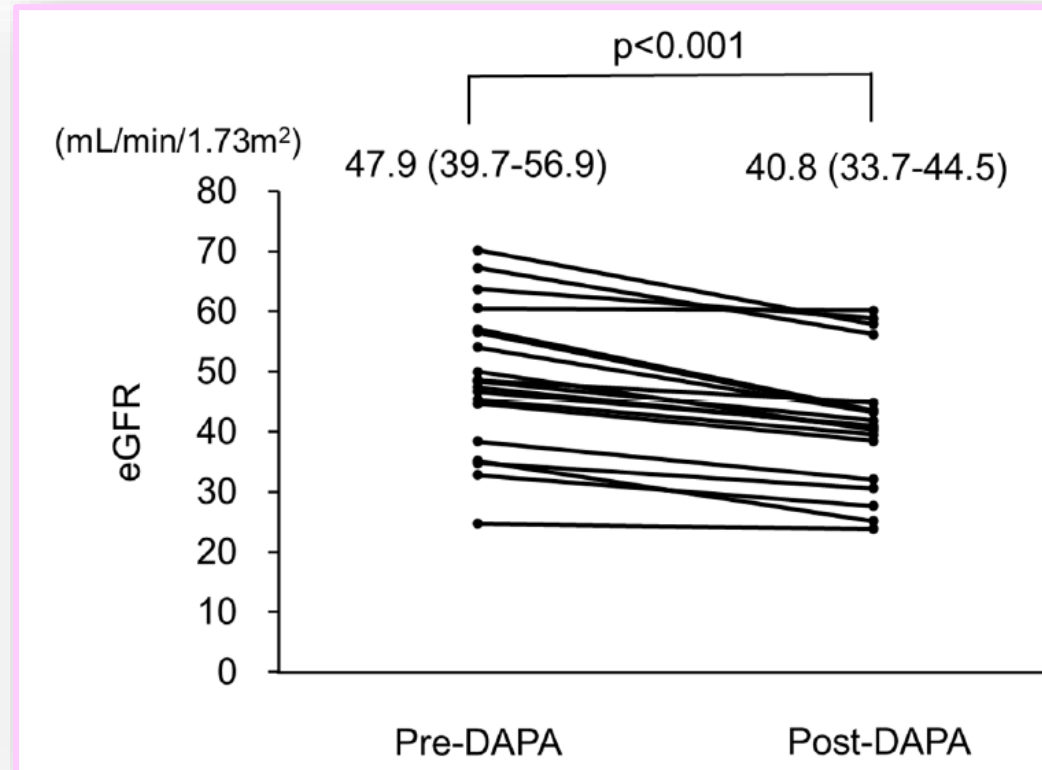
Auch von jungen Patient*innen vertragen

SGLT2 Inhibitoren

- Dapa-CKD und Empa-kidney: ADPKD ausgeschlossen
- erhöhtes zirkulierendes ADH unter SGLT2-I (PMID: 37021137)



Kein Effekt im PKD1 Mausmodell



SGLT2-I: Was ist gesichert? (5)

Nichts.

Nicht einsetzen ohne anderen Grund

Studie geplant (Prof. Müller, Köln)

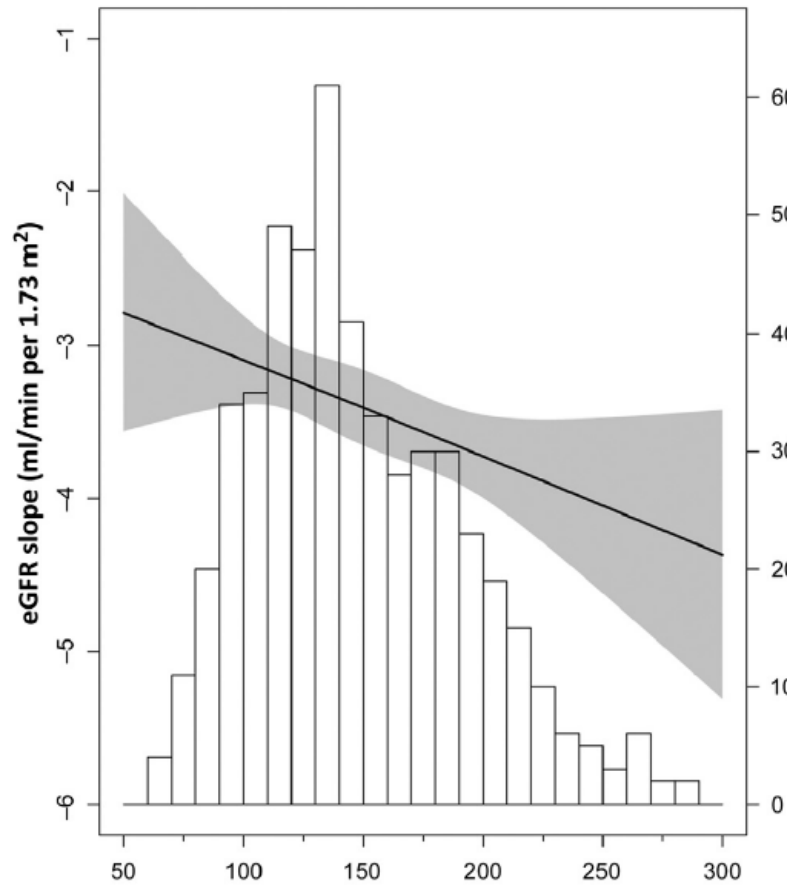
Ess- und Trinkverhalten



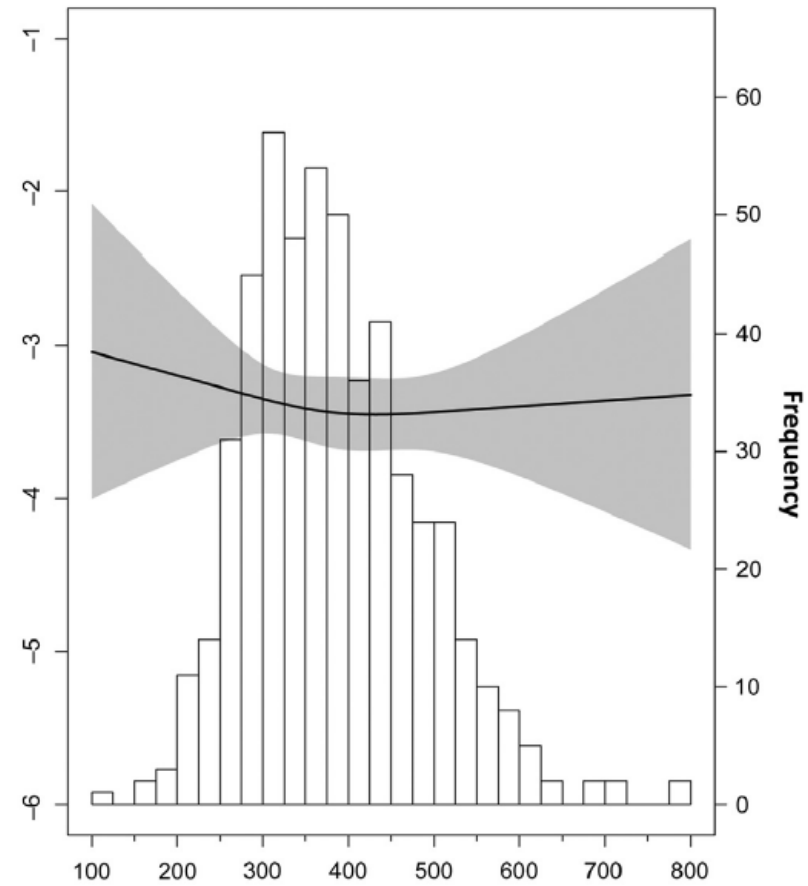
Salz- und Proteinaufnahme bei ADPKD

Kramers et al: Kidney Int 2020

- Kohortenstudie
- ca. 600 Patienten
- mediane Beobachtungsdauer 4 J.
- Salz und Harnstoffausscheidung in 24h
- Primärer Endpunkt: GFR



Salz



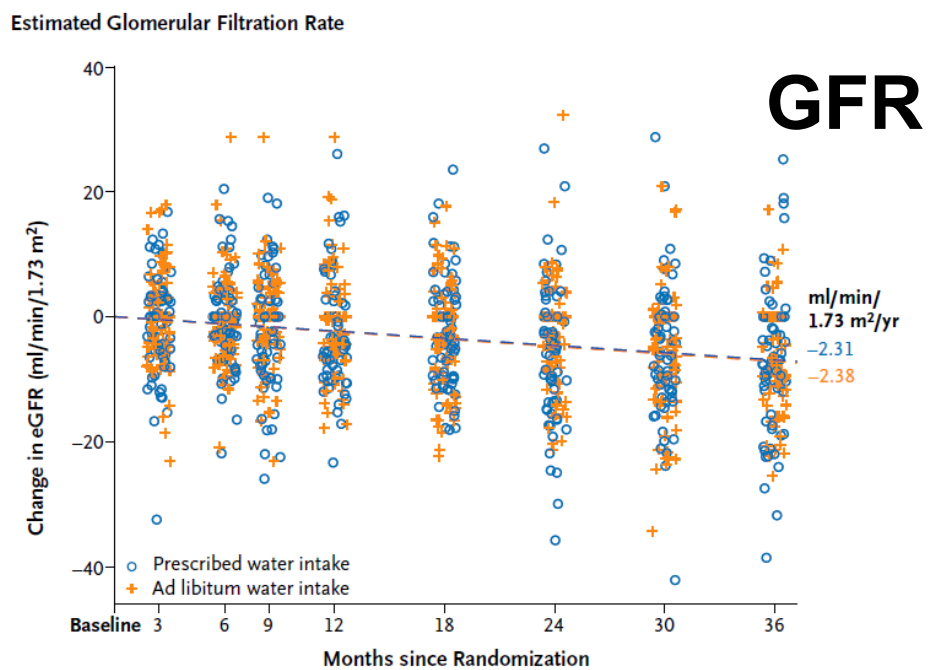
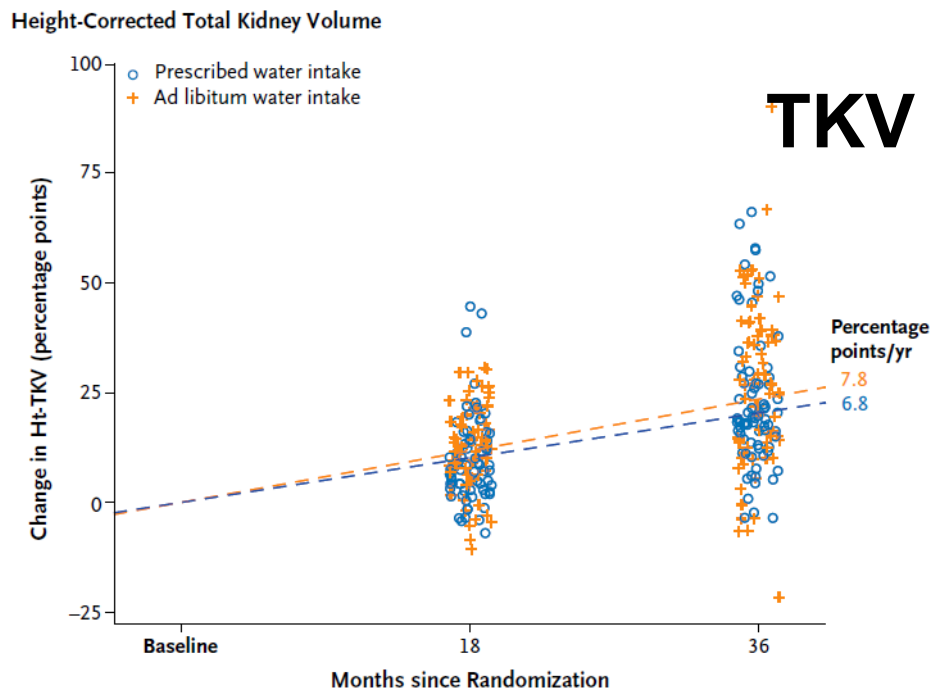
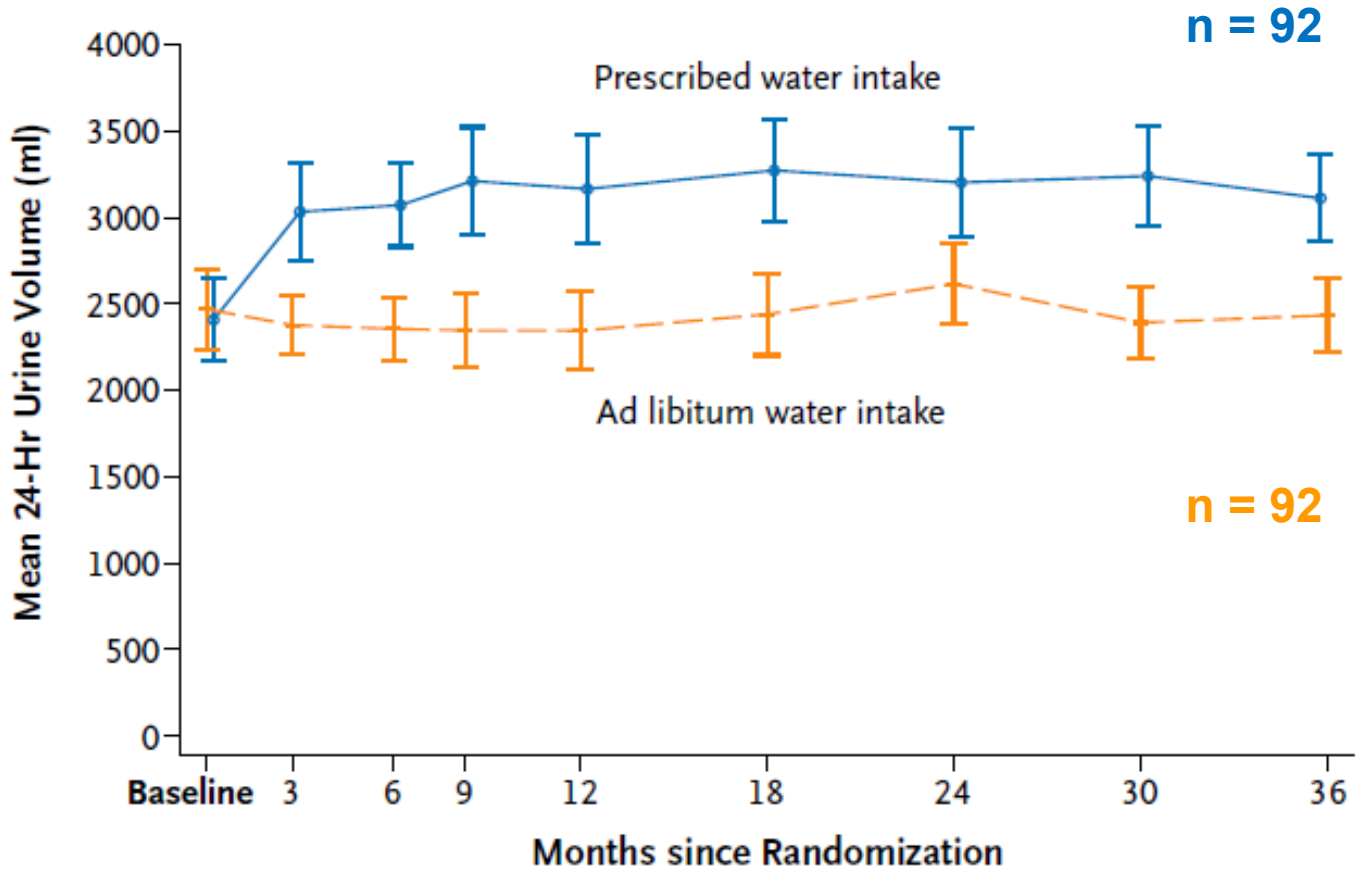
Eiweiss



Zusammenhang:

Trinken bei ADPKD?





Rangan et al. NEJM Evid. 2022

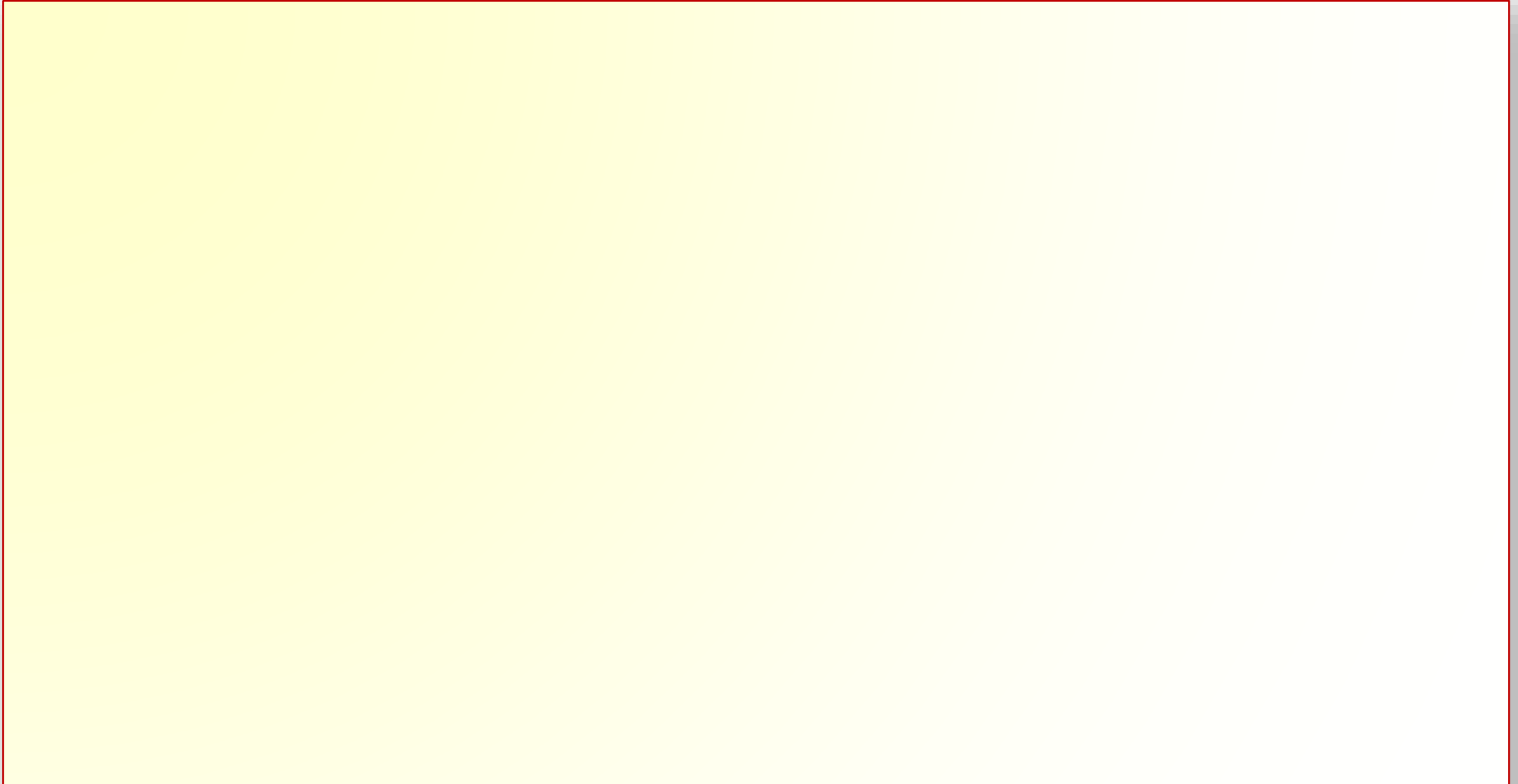
Nahrung: Was ist gesichert? (6)

Je höher die Salzaufnahme, desto schneller fällt die GFR

Wahrschl. kein Einfluss von Eiweissaufnahme

Wahrschl. kein Einfluss von Trinkmenge

ADPKD Progression - Was ist gesichert?



ADPKD Progression - Was ist gesichert?

Die Nierengröße bestimmt die Progression

(Mayo Clinic Klassifizierung vornehmen)

ADPKD Progression - Was ist gesichert?

Die Nierengrösse bestimmt die Progression
(Mayo Clinic Klassifizierung vornehmen)

Strenge Blutdruckeinstellung wirksam und sicher

(< 110/75 bei GFR >60 ml/min, < 120/80 mmHg darunter)

ADPKD Progression - Was ist gesichert?

Die Nierengrösse bestimmt die Progression
(Mayo Clinic Klassifizierung vornehmen)

Strenge Blutdruckeinstellung wirksam und sicher
(< 110/75 bei GFR >60 ml/min, < 120/80 mmHg darunter)

Tolvaptan verlangsamt den Verlauf

(v.a. bei Mayo 1C – E)

ADPKD Progression - Was ist gesichert?

Die Nierengrösse bestimmt die Progression
(Mayo Clinic Klassifizierung vornehmen)

Strenge Blutdruckeinstellung wirksam und sicher
(< 110/75 bei GFR >60 ml/min, < 120/80 mmHg darunter)

Tolvaptan verlangsamt den Verlauf
(v.a. bei Mayo 1C – E)

Statin erwägen: Einfluss auf die Progression

ADPKD Progression - Was ist gesichert?

Die Nierengrösse bestimmt die Progression
(Mayo Clinic Klassifizierung vornehmen)

Strenge Blutdruckeinstellung wirksam und sicher
(< 110/75 bei GFR >60 ml/min, < 120/80 mmHg darunter)

Tolvaptan verlangsamt den Verlauf
(v.a. bei Mayo 1C – E)

Statin erwägen: Einfluss auf die Progression

Wichtigste diätetische Massnahme: Salz vermeiden



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Mayo-Klasse und Genetik:

