

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

**Kombinierte, sequenzielle und isolierte
Leber-Nieren-Transplantation bei
autosomal-rezessiver polyzystischer
Nierenerkrankung (ARPKD)**

—

Daten aus dem ARPKD Register ARegPKD

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Leonie Marie Wehn
aus Engelskirchen

promoviert am 29. Oktober 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. M. C. Liebau
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. R.-U. Müller

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau PD Dr. med. K. Burgmaier

Herr Universitätsprofessor Dr. med. M. C. Liebau

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in der Kinderklinik Köln – Pädiatrische Nephrologie von Herr Professor Dr. med. M. C. Liebau zur Verfügung gestellt. Der verwendete Datensatz wurde von mir selbst mittels SPSS Statistics 25 ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 15.08.2025

Unterschrift:

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. M.C. Liebau und meiner Betreuerin PD Dr. med. K. Burgmaier, die meine Arbeit von Anfang bis Ende begleitet haben. Ihr großes Engagement, ihre wissenschaftliche Expertise und ihre konstruktive Kritik mit wertvollen Anregungen waren unerlässlich für den Erfolg dieser Arbeit. Zudem möchte ich mich stets für ihr offenes Ohr bedanken.

Die Fertigstellung dieser Dissertation wäre ohne die Geduld, den Zuspruch und die beständige Unterstützung meines Partners Elias Tebroke nicht möglich gewesen. Dafür gebührt ihm mein herzlichster Dank. Ich möchte meinen Eltern ebenfalls für ihre Ermutigungen, ihre Fürsorge und ihre Motivation über die Jahre hinweg danken.

Ohne die Unterstützung und Ermutigung dieser Menschen wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Ihnen allen spreche ich meinen tief empfundenen Dank aus.

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 ARPKD — Polyzystische Nierenerkrankung	9
2.2 Transplantationsverfahren	11
2.3 Immunsuppression	12
2.3.1. Wirkmechanismen	12
2.3.2. Komplikationen der immunsuppressiven Therapie	14
2.4 Aktueller Stand der Forschung	14
2.5 Ziele und Perspektiven dieser Forschungsarbeit	16
3. MATERIAL UND METHODEN	17
3.1 Patientenkollektiv	17
3.2 Statistische Methoden	18
4. ERGEBNISSE	19
4.1 Patientencharakteristika einzelner Subgruppen	19
4.1.1. Alter bei Diagnose ARPKD	20
4.1.2. Alter zum Zeitpunkt erster Symptome durch ARPKD	22
4.2 Patientencharakteristika – Stratifizierung nach pränatalen Auffälligkeiten	22
4.2.1. Pränatale renale Auffälligkeiten	22
4.2.2. Pränatale hepatische und weitere Auffälligkeiten	23
4.3 Patientencharakteristika – Stratifizierung nach perinatalen Auffälligkeiten	24
4.3.1. Gestationsalter bei Geburt	24
4.3.2. Geburtsgewicht und Geburtslänge	25
4.3.3. APGAR-Wert	25
4.3.4. Klinische Probleme und Dysmorphien	27

4.4	Initiale Symptomatik	31
4.4.1.	Initialer Vorstellungsgrund	31
4.4.2.	Initiale Symptome	31
4.5	Nieren- und Leberauffälligkeiten bei Diagnosestellung	33
4.5.1.	Nierenphänotyp	33
4.5.2.	Leberphänotyp	34
4.6	Auswertung genetischer Befunde	36
4.7	Therapieverläufe	40
4.8	Kaplan-Meier-Kurven	41
4.9	eGFR-Verläufe	43
4.10	Medikamente	45
5.	DISKUSSION	47
5.1	Interpretation der Ergebnisse in Relation zu bestehender Forschung	47
5.1.1.	Patientencharakteristika	47
5.1.2.	Indikationen für KLNTx	48
5.1.3.	Genotyp-Phänotyp-Korrelation der <i>PKHD1</i> -Varianten	49
5.1.4.	Akute und chronische Abstoßungsreaktion	50
5.1.5.	Transplantatüberleben	52
5.1.6.	eGFR	53
5.1.7.	Immunsuppressive Kombinationen	53
5.2	Stärken und Limitationen	54
5.3	Ausblick	55
6.	LITERATURVERZEICHNIS	56
7.	ANHANG	66
7.1	Abbildungsverzeichnis	66
7.2	Tabellenverzeichnis	67
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	68

Abkürzungsverzeichnis

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
APGAR	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
ARegPKD	Multinationale europäische Beobachtungsstudie an Patienten mit ARPKD
ARPKD	Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung
CD	Cluster of Differentiation
CKD	Chronic kidney disease, chronische Niereninsuffizienz
CNI	Calcineurininhibitoren
CTG	Kardiotokogramm
ESPN/ERA-EDTA	European Society of Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
KALT	Kidney after liver transplantation, Nieren- nach Lebertransplantation
KF	Kidney failure, Nierenversagen
KLNTx	Kombinierte Leber- und Nierentransplantation
KRT	Kidney replacement therapy, Nierenersatzverfahren
LAKT	Liver after kidney transplantation, Leber- nach Nierentransplantation
MELD	Model of End-Stage Liver Disease
MHC1	Major Histocompatibility Complex Class 1
MMF	Mycophenolat-Mofetil
NF-kB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NK	Natürliche Killerzellen
NTx	Nierentransplantation
PELD	Pediatric End-Stage Liver Disease
PKHD1	Polycystic kidney and hepatic disease gene 1
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
SSW	Schwangerschaftswoche
VUS	Variante unklarer Signifikanz

1. Zusammenfassung

Die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) ist eine schwerwiegende hereditäre Erkrankung, die mit der Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung sowie einer kongenitalen hepatischen Fibrose mit der Folge einer portalen Hypertonie einhergeht. Die ARPKD stellt eine wesentliche Indikation für eine Nieren- und/oder Lebertransplantation im Kindes- und Jugendalter dar. Das Vorgehen zur Indikationsstellung für eine isolierte, kombinierte oder sequenzielle Transplantation eines Nieren- und/oder Lebertransplantats ist aktuell nicht einheitlich.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den prä- und postoperativen Verläufen, der Genetik, der Medikation sowie dem Langzeitüberleben des Transplantats der isolierten Nierentransplantation (NTx), der isolierten Lebertransplantation (LTx), der kombinierten Leber- und Nierentransplantation (KLNTx) und der sequenziellen Leber- und Nierentransplantation (SLNTx) bei Patienten mit ARPKD. Hierdurch sollen die jeweiligen Transplantationsverfahren miteinander verglichen, Indikationen etabliert und Komplikationen benannt werden. Es wurden die Datensätze von über 549 Patienten mit ARPKD aus der ARPKD Registerstudie ARegPKD herangezogen. Hiervon wurden 118 Patienten mit isolierter, kombinierter und sequenzieller Leber- und/oder Nierentransplantation anhand klinischer, sonographischer und laborchemischer Parameter ausgewertet.

Die teilnehmerstärkste Subgruppe waren hierbei die 79 Patienten mit isolierter NTx, die teilnehmerschwächste Subgruppe die fünf Patienten mit isolierter LTx. Die Subgruppe der KLNTx umfasste 26 und die der SLNTx acht Patienten. Patienten mit KLNTx bzw. SLNTx zeigten vergleichbare 10-Jahres-Überlebensraten der transplantierten Organe, mit 80 % für die Leber bei KLNTx und 75 % bei SLNTx. Das 10-Jahres-Transplantatüberleben der Niere lag sowohl bei Patienten mit KLNTx als auch bei Patienten mit SLNTx bei 88 %. Insbesondere im ersten halben Jahr nach Transplantation kam es zum Verlust des Transplantats bei Patienten mit KLNTx und SLNTx, anschließend blieb das Transplantatüberleben nahezu stabil. Das 10-Jahres-Transplantatüberleben bei Patienten mit isolierter NTx lag unterhalb der zuvor beschriebenen Subgruppen und betrug 72 %. Im Follow-up fünf Jahre nach Transplantation deutete die Entwicklung der Nierenfunktion, gemessen als eGFR-Wert, darauf hin, dass diese bei Patienten mit isolierter NTx möglicherweise stärker abnimmt als bei Patienten mit KLNTx. Als immunsuppressive Kombination wurde bei den Patienten mit KLNTx, SLNTx und isolierter NTx vorrangig eine Kombination aus Tacrolimus/MMF/Steroid verwendet.

Diese Arbeit vergleicht erstmalig alle vier zuvor genannten Subgruppen miteinander anhand einer insgesamt großen Kohorte von Patienten mit einer seltenen Grunderkrankung.

2. Einleitung

2.1 ARPKD — Polyzystische Nierenerkrankung

Bei der autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD) handelt es sich um eine hereditäre Erkrankung mit einer Inzidenz von ca. 1:20.000.¹ Aufgrund von Varianten v.a. im *PKHD1*-Gen (*Polycystic kidney and hepatic disease 1*) auf Chromosom 6p12 und der damit verbundenen Veränderung des Zilienproteins Fibrozystin, welches ein sehr großes Protein mit singulärer Transmembrandomäne darstellt, erfolgt eine übermäßige Proliferation mit Zystenbildung insbesondere im Bereich der Sammelrohre der Niere. Auf dem *PKHD1*-Gen liegen die Varianten verteilt vor, wobei ein erheblicher Anteil der klinisch relevanten Varianten in den kodierenden Regionen und an den Spleißstellen auftritt. Bei bisherigen Forschungsergebnissen existierte eine Korrelation zwischen zwei trunkierenden Mutationen und einer Häufung von schweren Verläufen mit perinatalem Versterben.²⁻⁴

Die klinische Spannbreite der Erkrankung sowie die phänotypische Variabilität sind bei der ARPKD ausgeprägt, sodass die Nierenbeteiligung von einem Harnkonzentrationsdefekt bei scheinbar normalen Nieren bis zu vergrößerten Zystennieren reicht (Abbildung 1).⁵ Bei der Mehrheit der betroffenen Patienten* liegen spindelförmig erweiterte Sammelrohre der Niere vor. Hierdurch kommt es zu einer fortschreitenden Nierenerkrankung und bei ca. 50 % der Patienten, die die Perinatalperiode überleben, zu einem Nierenversagen (kidney failure, KF) bis zum 20. Lebensjahr. Zudem treten renale Symptome wie Polyurie, Polydipsie, abdominelle Schmerzen, rezidivierende Harnwegsinfekte, Hämaturie, Proteinurie und arterielle Hypertonie auf.⁶⁻⁸ Im Verlauf dieser Erkrankung kommt es aufgrund der vorliegenden obligaten Leberbeteiligung in Form der kongenitalen hepatischen Fibrose auch zu hepatischen Symptomen wie portaler Hypertension und vermehrter hepatischer Zystenbildung (Abbildung 2). Hierbei liegt eine Malformation der Duktalplatte zugrunde, welche den Ausgangspunkt für die Gallengangs-entwicklung innerhalb der Leber darstellt. Eine daraus resultierende Fehlentwicklung der interlobulären Gallengänge sowie vermehrte Bildung von hepatischem Bindegewebe führen zu Zystenbildung.⁹ Es kommt zu proliferierten erweiterten und verzweigten Gallenwegen sowie zu hypoplastischen Portalvenenästen.^{10,11} Folglich kann das sogenannte Caroli-Syndrom entstehen. Als Caroli-Syndrom wird das Vorhandensein einer Gallengangsektasie sowie einer angeborenen Leberfibrose bezeichnet.^{12,13} Die Lebersynthese ist in der Regel nicht beeinträchtigt.¹⁴ Ein weiteres potenzielles Symptom der Leberbeteiligung bei der ARPKD ist die Splenomegalie mit Hypersplenismus als Folge der portalen Hypertension.¹⁵⁻¹⁹

* In dieser Arbeit wird der Begriff „Patienten“ verwendet, um sowohl weibliche als auch männliche Personen einzuschließen.

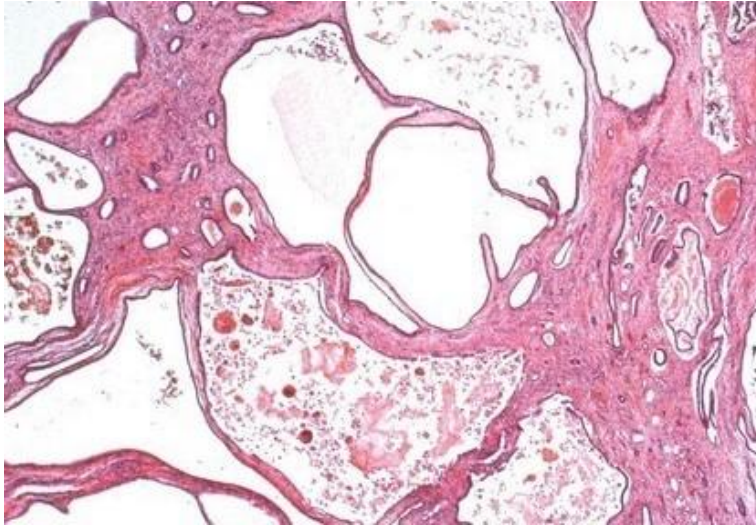


Abbildung 1: Histologische Darstellung der explantierten Niere mit fortgeschrittener multizystischer Malformation von Patienten mit ARPKD²⁰

© Verwendet mit Erlaubnis von Springer Nature BV, aus „Combined liver-kidney transplantation for children with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): indication and outcome“, von Brinkert F, Lehnhardt A, Montoya C, et al., Transplant International Vol. 26, Issue 6, 2013; Erlaubnis erteilt durch das Copyright Clearance Center (2024), Inc. Lizenznummer: 1516388-1

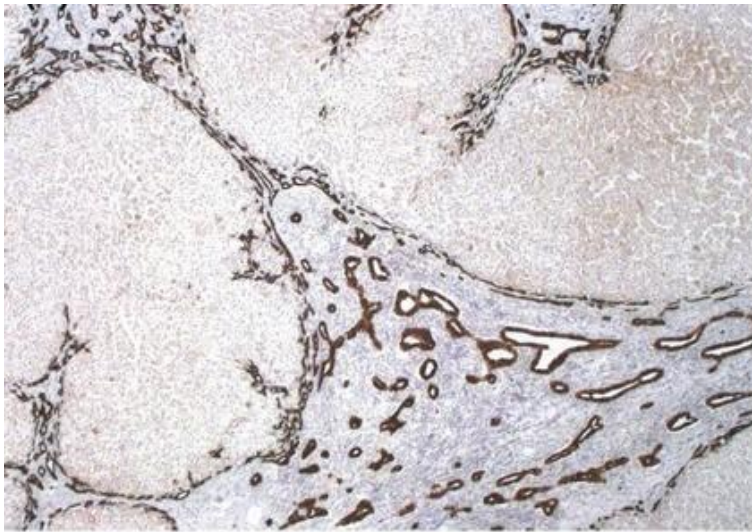


Abbildung 2: Histologische Darstellung des Leberexplantates mit fortgeschrittener Septumfibrose im Übergang zur Zirrhose bei Patienten mit ARPKD²⁰

© Verwendet mit Erlaubnis von Springer Nature BV, aus „Combined liver-kidney transplantation for children with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): indication and outcome“, von Brinkert F, Lehnhardt A, Montoya C, et al., Transplant International Vol. 26, Issue 6, 2013; Erlaubnis erteilt durch das Copyright Clearance Center (2024), Inc. Lizenznummer: 1516388-1

Bereits intrauterin kann es zu einem Oligohydramnion und einer daraus resultierenden pulmonalen Hypoplasie kommen, welche zu postnatalen Atemproblemen führen kann.¹⁵ Ursächlich für die sogenannte Potter-Sequenz und die damit assoziierten Fehlbildungen ist ebenfalls das intrauterin bestehende Oligohydramnion. Hierbei kommt es zu Fehlbildungen der Extremitäten, der Wirbelsäule sowie zu kraniofaszialen Dysmorphien, welche als Potter-Fazies

bezeichnet werden. Die Potter-Fazies umfasst das Auftreten von Mikrognathie, Hypertelorismus, Dysplasien der Ohrmuscheln und Epikanthus.^{21,22} Folglich zeichnet sich die Erkrankung ARPKD durch eine hohe Morbidität aus. Perinatal ist die Mortalität aufgrund der zuvor beschriebenen pulmonalen Hypoplasie und respiratorischen Insuffizienz innerhalb des ersten Lebensjahres am größten.^{23,24} Anschließend zeigt sich ein gutes Überleben.⁶ Zum jetzigen Zeitpunkt besteht keine kurative Therapie, sondern lediglich eine symptomatische Therapie und Kontrolle der Niereninsuffizienz sowie der arteriellen und portalvenösen Hypertonie.^{8,25}

2.2 Transplantationsverfahren

Die hepatorenale Beteiligung kann im Verlauf zur Notwendigkeit einer kombinierten Leber- und Nierentransplantation (KLNTx), einer sequenziellen Leber- und Nierentransplantation (SLNTx) oder zu einer isolierten Lebertransplantation (LTx) bzw. Nierentransplantation (NTx) führen.^{20,26–28} Aktuell sind der Zeitpunkt sowie die Auswahl einer kombinierten, sequenziellen oder isolierten Transplantation bei jedem Patienten eine Einzelfallentscheidung, welche von einem multidisziplinären Team individuell getroffen werden sollte. Dieses Team umfasst typischerweise pädiatrische Nephrologen, pädiatrische Gastroenterologen und die Fachdisziplinen der Viszeralchirurgie. Bedeutsam ist die enge Kooperation der einzelnen Fachrichtungen und die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum.^{2,29}

Die Folgeerscheinungen der portalen Hypertension und/oder der rezidivierenden Cholangitiden stellen meistens die Indikationen für eine Lebertransplantation bei Patienten mit ARPKD dar.³⁰ Patienten mit Nierenversagen oder mit fortgeschrittener Nierenerkrankung werden bei einer KLNTx simultan leber- und nierentransplantiert. Die Anzahl an KLNTx hat in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen.³¹ Bei Patienten mit SLNTx erfolgen beide Transplantationen mit zeitlich individuellem Abstand voneinander. Hierbei unterscheidet man zwischen zwei Verfahren, bei denen die Niere nach bzw. vor der Leber transplantiert wird. Die isolierte NTx bzw. LTx bezeichnet die ausschließliche Transplantation von Niere bzw. Leber.³²

Hinsichtlich der Auswahl eines Transplantationsverfahrens wird vermutet, dass das Lebertransplantat im Rahmen einer KLNTx einen protektiven Einfluss auf das Nierentransplantat hat. Es wird diskutiert, dass die Leber bei simultanen Transplantationen von Leber und Niere vor einer hyperakuten Abstoßung der Niere schützen sowie die akute Zellabstoßungsrate reduzieren könnte. Dabei scheint sowohl die Hemmung der Akutreaktion durch Zytokine als auch die Unterdrückung der antikörpervermittelten Alloimmunschädigung des Nierentransplantats bei KLNTx eine Rolle zu spielen. So wird vermutet, dass die Leber die Niere bei der KLNTx vor spenderspezifischen Antikörpern gegen Klasse-I-HLA-Antigene schützt. Hierbei spielen

insbesondere immunmodulatorische Effekte der Leber eine zentrale Rolle. Der genaue Pathomechanismus wird weiterhin erforscht.^{33–35}

Für die SLNTx bzw. für die isolierte NTx liegen folgende potenzielle Risiken vor: Insbesondere bei Patienten mit bekannter Leberbeteiligung wie dem Caroli-Syndrom besteht das Risiko einer aufsteigenden Cholangitis. Dieses Risiko wird durch die immunsuppressive Therapie nach NTx weiter erhöht. Hierdurch ergibt sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko einer Sepsis bedingten Sterblichkeit nach NTx. Die präemptive Lebertransplantation wird bei Patienten mit fortgeschrittenem Caroli-Syndrom in Zusammenhang mit einem kombinierten oder sequenziellen Vorgehen diskutiert.^{26,32,36,37}

2.3 Immunsuppression

2.3.1. Wirkmechanismen

Die immunsuppressive Therapie soll die Abstoßung von Alлотransplantaten im Anschluss an die Transplantationen verhindern.³⁸ Hierbei unterscheidet man drei verschiedene Formen der Abstoßung: Die hyperakute Abstoßung, welche unmittelbar nach der Transplantation erfolgt, basiert auf bereits bestehenden Antikörpern gegen Antigene des Transplantats. Bei der akuten Abstoßung erkennen CD8- und CD4-Zellen MHC1-Moleküle als körperfremd an, wodurch NK-Zellen aktiviert und Zytokine freigesetzt werden. Dies geschieht in einem Zeitraum von Tagen bis Wochen. Die dritte Form der Abstoßung ist die chronische Abstoßung, bei welcher antikörpervermittelt nach Jahren eine chronische Entzündung der Gefäße hervorgerufen wird.^{39,40}

Zur Vermeidung der zuvor genannten Formen der Abstoßung wird während und nach einer Transplantation eine zunächst hochdosierte immunsuppressive Therapie gestartet, welche im Verlauf reduziert werden kann. Hierbei unterscheidet man zwischen den drei klassischen Wirkmechanismen der immunsuppressiven Therapie: Hemmung der T-Zell-Aktivierung, Hemmung der B-Zell-Aktivierung und Antikörperproduktion sowie die Hemmung der Zellproliferation.⁴¹ Es existieren verschiedene Medikamentenschemata für die Induktionstherapie, welche an den jeweiligen Patienten angepasst werden. Die Induktionstherapie kann beispielsweise mit dem Interleukin-2 (IL-2) Rezeptor Antikörper Basiliximab eingeleitet werden. Hierbei wird der auf der Oberfläche des T-Lymphozyten liegende IL-2 Rezeptor inhibiert.^{42,43} Glukokortikoide haben zahlreiche Wirkmechanismen wie die antiinflammatorische Wirkung, welche durch die Bindung an den intrazellulär lokalisierten Glukokortikoid Rezeptor ausgelöst wird. Durch diese Bindung erfolgt u.a. eine Hemmung der Transkription proinflammatorischer Zytokine. Zentraler Bestandteil der immunsuppressiven Wirkung ist die Hemmung des spezifischen Transkriptionsfaktors NF-κB.^{44,45} Die Calcineurininhibitoren (CNI) wie Tacrolimus und Ciclosporin A inhibieren u.a. die Freisetzung von IL-2 aus T-Zellen. Mycophenolat-Mofetil (MMF), das den

Purinsynthesehemmern zugeordnet wird, führt zu einer Proliferationshemmung. Dies erfolgt über die nichtkompetitive, reversible Hemmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase, welche die Purinsynthese von B- und T-Zellen beeinträchtigt.⁴⁶ Sirolimus sowie das dazugehörige Derivat Everolimus hemmen die Aktivierung und Proliferation der T-Zellen, indem sie den mTOR-Komplex blockieren und so zu einer Hemmung der Zytokin-vermittelten Signaltransduktion führen.^{46,47}

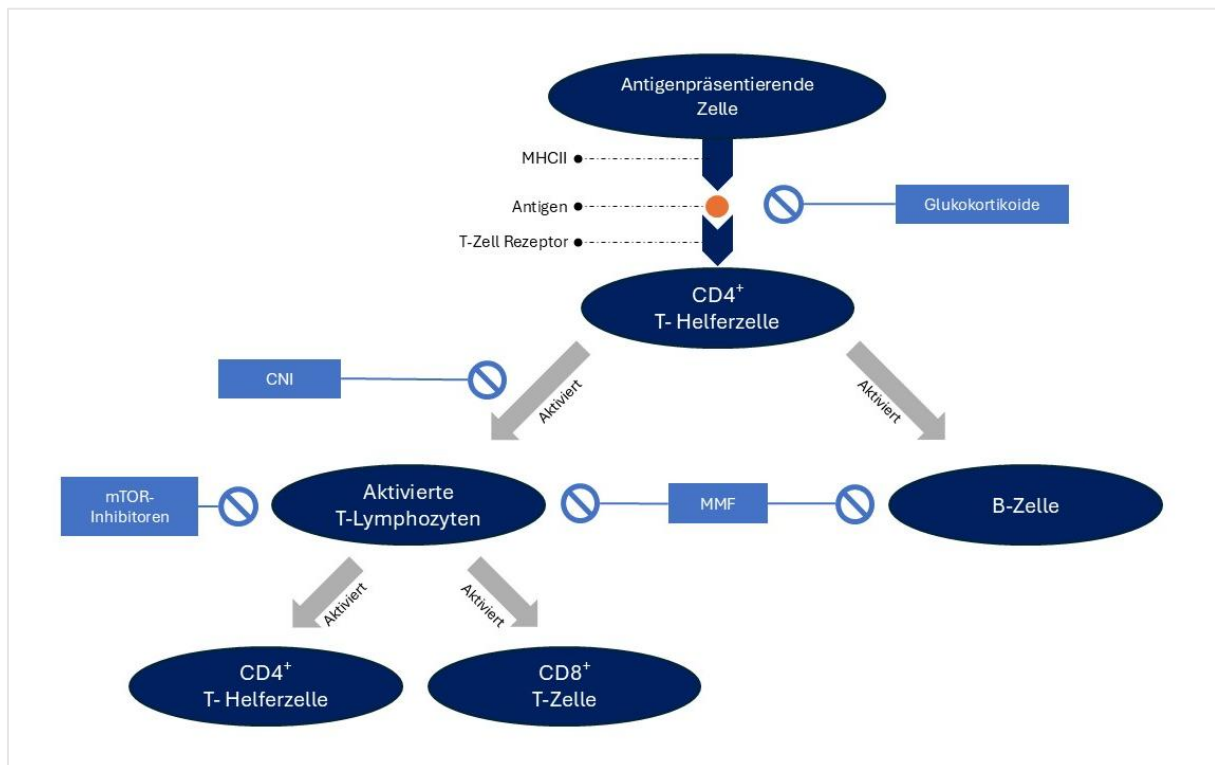


Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der Immunsuppressiva in Anlehnung an Dellas (2022)⁴⁸ und Seifert (2021)⁴⁹

Aktuell wird bei der Nierentransplantation häufig initial eine Kombination aus drei Medikamenten eingesetzt. Diese wird hinsichtlich der individuellen Nebenwirkungen der einzelnen Immunsuppressiva an den jeweiligen Patienten angepasst. Hierzu zählt ein Kortikosteroid kombiniert mit einem CNI (Cyclosporin A bzw. Tacrolimus) sowie einem Antiproliferativum (MMF) oder einem mTOR-Inhibitor (Sirolimus bzw. Everolimus). Die aktuell in Deutschland am häufigsten verwendete Dreierkombination umfasst einen CNI wie Cyclosporin A oder Tacrolimus, einen Proliferationshemmer wie MMF und ein Kortikosteroid.⁵⁰

Bei der Lebertransplantation wird ebenfalls häufig zunächst ein Dreier-Schema aus einem Kortikosteroid, einem CNI und einem Proliferationshemmer eingesetzt. Nach ungefähr drei bis sechs Monaten wird dann auf eine Immunsuppression umgestellt, bestehend aus minimal

dosierten Substanzklassen ohne Kortikosteroid.⁵¹ Die immunsuppressive Therapie ist abhängig vom jeweiligen behandelnden Zentrum.^{51,52}

2.3.2. Komplikationen der immunsuppressiven Therapie

Zu den Komplikationen einer immunsuppressiven Therapie gehören bspw. Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Knochenmarkserkrankungen sowie Infektionen, welche viral, bakteriell oder durch Pilze ausgelöst werden können.³⁰ Die Nephrotoxizität führt insbesondere bei Patienten mit isolierter LTx, welche unter einer bereits bestehenden Nierenfunktionseinschränkung leiden, zu Schwierigkeiten. Hierbei müssen besonders CNIs berücksichtigt werden, die zur Vaskokonstriktion, zur Schädigung der Myozyten und zur Ischämie der Niere führen können.^{53,54} Bei Patienten mit LTx wurde postoperativ eine Zunahme der bereits bestehenden Nierenerkrankung in Folge der immunsuppressiven nephrotoxischen Therapie festgestellt. Hieraus resultierte eine anschließende notwendige Nierentransplantation.⁵⁵

Es gibt verschiedene Strategien, um nephrotoxische CNIs nach vorangegangener Lebertransplantation zu reduzieren oder sogar zu vermeiden. Zhang und Fung trafen 2017 in ihrem Review die Annahme, dass eine Minimierung der CNIs sowie eine Umstellung auf nicht-nephrotoxische Immunsuppressiva zu einer besseren glomerulären Filtrationsrate bei den betroffenen Patienten führe.⁵⁶ Dies steht im Einklang zu den Ergebnissen der 2009 von Karie-Guigues et al. veröffentlichten TRY Studie, bei welcher die alleinige Therapie mit einem CNI und die kombinierte Therapie aus CNI und MMF verglichen wurden. Hier hatten Patienten, welche eine Kombination aus CNI, in Form von Tacrolimus und MMF erhielten, postoperativ niedrigere Tacrolimus Spiegel sowie ebenfalls niedrigere Tacrolimus Zielspiegel. Die Zielspiegel für Tacrolimus lagen bei Patienten mit alleiniger Therapie mit Tacrolimus bei 5–10 ng/ml sowie bei Patienten mit kombinierter Therapie von Tacrolimus mit MMF bei 3–5 ng/ml. Auch hier zeigte sich eine signifikant geringere Reduktion der eGFR (estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) innerhalb der Subgruppe, welche mit CNI und MMF therapiert wurde und folglich eine reduzierte Dosierung von CNIs erhielt.⁵⁷

2.4 Aktueller Stand der Forschung

Bereits in der Vergangenheit wurde das Outcome sowie das Risiko der unterschiedlichen Transplantationsformen bei ARPKD-Patienten in verschiedenen Studien eingehend analysiert. Im Jahr 2016 verglichen Mekahli et al. Patienten mit isolierter NTx mit Patienten mit KLNTx auf der Grundlage der Daten des ESPN/ERA-EDTA (European Society of Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Registers. Im Zeitraum von 1995 bis 2012 wurden hierbei 202 Patienten mit ARPKD erfasst, von denen 32 (16 %) kombiniert und 163 (81 %) isoliert transplantiert wurden. Das mediane Alter dieser

beobachteten Kohorte entsprach 9.0 (1. Quartil (Q1) bis 3. Quartil (Q3): 4.1–13.7) Jahre zum Transplantationszeitpunkt. Das 5-Jahresüberleben betrug bei Patienten mit KLNTx 87 %. Im Vergleich hierzu lag es bei Patienten mit isolierter NTx nach fünf Jahren bei 97 % und somit signifikant höher. Den Studien von Mekahli et al. zufolge war das alters- und geschlechtsadjustierte Sterberisiko nach KLNTx 6.7-fach höher als nach isolierter NTx. Insbesondere innerhalb der ersten sechs Monate nach Transplantation ergab sich eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit KLNTx. So betrug das 6-Monats-Transplantatüberleben 98 % für isolierte NTx und 93 % für KLNTx. Im Anschluss zeigte sich für beide Subgruppen ein vergleichbares um Todesfälle bereinigtes Transplantatüberleben.²⁷

Brinkert et al. veröffentlichten 2013 Studienergebnisse zum Leber- und Nierentransplantatüberleben bei Patienten mit KLNTx basierend auf einer retrospektiven Analyse.²⁰ Die Kohorte umfasste acht Patienten und ist damit deutlich kleiner als die zuvor beschriebene Kohorte des ESPN/ERA-EDTA Datenregisters.^{20,27} Diese Patienten waren zum Transplantationszeitpunkt im Median 10.1 (Q1–Q3: 1.7–16.0) Jahre alt und wurden im Median 4.6 (Q1–Q3: 1.1–8.9) Jahre lang nach Transplantation beobachtet. Somit sind sie hinsichtlich des Alters zum Transplantationszeitpunkt mit den zuvor dargelegten Auswertungen vergleichbar. In der retrospektiven Analyse von Brinkert et al. verstarb keiner der acht Patienten im individuellen Beobachtungszeitraum. Bei isolierter Betrachtung des Leber- bzw. Nierentransplantatüberlebens lag dieses nach fünf Jahren bei 72 % bzw. 88 %. Nach KLNTx kam es zudem zu einem signifikant besseren Körpergrößenwachstum für Patienten mit ARPKD.²⁰

2012 veröffentlichten Chapal et al. eine retrospektive multizentrische Beobachtungsstudie, welche 14 Patienten mit ARPKD umfasste. Hiervon erhielten initial elf Patienten eine isolierte NTx, zwei Patienten eine SLNTx und ein Patient eine KLNTx. Im Median lag die Beobachtungszeit nach Transplantation bei 7.8 (Q1–Q3: 1.0–25.0) Jahren. Ein Teil der Patienten musste im Verlauf erneut transplantiert werden. Das Nierentransplantatüberleben betrug nach erster Transplantation nach einem Jahr 92 %, nach fünf Jahren 78 % und nach zehn Jahren 14 %.²⁶ Nach fünf Jahren lag somit das Nierentransplantatüberleben bei Chapal et al. unter dem von Brinkert et al. zuvor beschriebenen.^{20,26} Hinzu kommt, dass drei der 14 Patienten (21 %) an infektiösen Komplikationen des schweren Caroli-Syndroms verstorben sind.²⁶

Eine im Jahr 2015 veröffentlichte Studie von Büscher et al. beschreibt, dass zwischen 1998 und 2013 bei sechs Patienten mit ARPKD eine KLNTx sowie bei weiteren 15 Patienten mit verschiedenen anderen Krankheitsbildern eine KLNTx oder KALT (Kidney after liver transplantation, Nieren- nach Lebertransplantation) durchgeführt wurde. Das 10-Jahresüberleben der 21 Patienten lag bei 78 %. Zwei Patienten verstarben an den postoperativen Komplikationen der KLNTx in Form einer Sepsis und/oder einer Cholangitis und vier weitere an thrombotischen

Leberkomplikationen. Insgesamt verstarben folglich sechs Patienten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraum von 15 Jahren. 13 der 21 Patienten (62 %) behielten eine stabile Leber- und Nierenfunktion bis ins Erwachsenenalter.²⁸

2.5 Ziele und Perspektiven dieser Forschungsarbeit

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, den Verlauf von Patienten mit KLNTx, SLNTx, isolierter NTx und isolierter LTx bei ARPKD zu beschreiben und zu vergleichen. Es soll ein Beitrag zur Identifikation möglicher Risikofaktoren sowie zur Etablierung klarer Indikationsstellungen für das jeweilige Transplantationsverfahren bei ARPKD geleistet werden. Hierbei werden insbesondere Transplantationserfolge aber auch Komplikationen berücksichtigt.

Innerhalb dieser Arbeit wird zwischen der KLNTx, der SLNTx, der isolierten NTx sowie der isolierten LTx unterschieden. Alle genannten Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile, sodass im Rahmen der statistischen Auswertung der bestmögliche Outcome für bestimmte Patientengruppen hinsichtlich des jeweiligen Leber- und Nierenphänotyps, den möglichen Komplikationen sowie dem transplantierten Spenderorgan hervorgehoben wird. Zusätzlich wird das Langzeitüberleben des jeweiligen Patienten berücksichtigt.

Die Verläufe der transplantierten Patienten werden anhand von klinischen Verläufen die Nieren- und Leberbeteiligung betreffend sowie anhand des Nierenfunktionsparameters Bedside eGFR beschrieben. Zusätzlich wird bei allen vier Subgruppen der genetische Status mit *PKHD1*-Varianten erfasst. Hierdurch soll die Entscheidungsfindung in Bezug auf die oben genannten Kriterien für das multidisziplinäre Team durch vorhandene Referenzwerte auf der Basis der weltweit größten ARPKD Kohorte erleichtert werden. Die Ergebnisse der Arbeit können folglich als Orientierungshilfe im klinischen Entscheidungsprozess dienen, keinesfalls als Handlungsanweisung.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In die Analyse wurden Patienten eingeschlossen, die in der Vergangenheit eine KLNTx, eine SLNTx, eine isolierte NTx oder eine isolierte LTx erhielten und in ARegPKD aufgenommen worden waren. Das Patientenkollektiv, welches insgesamt 118 Patienten beinhaltet, unterteilt sich in Patienten mit kombinierter (n=26), sequenzieller (n=8) oder isolierter Leber- (n=5) bzw. Nierentransplantation (n=79). Bei Patienten mit SLNTx wird nicht zwischen KALT und LAKT (Liver after kidney transplantation, Leber- nach Nierentransplantation) unterschieden. Der gesamte Datensatz besteht aus Patienten mit klinisch diagnostizierter ARPKD und wurde mit Hilfe des ARegPKD Registers dokumentiert. ARegPKD ist eine multinationale europäische Register- und Beobachtungsstudie an Patienten mit ARPKD.⁵⁸ Dieses Register umfasst zum Zeitpunkt der Datenerfassung 549 Patienten aus 129 europaweiten Zentren. Die in dieser Arbeit angefertigte statistische Auswertung basiert auf den bis zum 6. Mai 2019 erfassten Daten der ARPKD spezifischen Datenbank.

Die statistische Analyse schließt alle Patienten der ARegPKD Studie mit ein, bei welchen eine ARPKD anhand von Histologie, molekulargenetischen Untersuchungen sowie klinischen Kriterien, die auf der Grundlage von Zerres et al.⁵⁹ basieren, festgestellt wurde. Die Zerres Kriterien umfassen das Vorliegen einer typischen Veränderung der ARPKD in der Bildgebung sowie mindestens eins der folgenden Kriterien: klinische, radiologische oder laborchemische Zeichen einer hepatischen Fibrose; ein histologischer Nachweis einer Duktalplattenmalformation; eine zum autosomal-rezessiven Erbgang passende Familienanamnese; das Nichtvorliegen von Nierenvergrößerungen und/oder multipler Zysten bei Eltern und Großeltern sowie ein auf Pathologie basierender Nachweis von ARPKD bei einem Geschwisterkind.^{2,59} Ein weiteres Kriterium war eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten beziehungsweise des bevollmächtigten Elternteils oder des gesetzlichen Vertreters. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der ARegPKD Studie waren zystische Nierenerkrankungen, welche durch histologische, genetische und klinische Prüfung nicht der ARPKD zuzuordnen sind.⁵⁸

Das dem ARegPKD Register zugrunde liegende Studienprotokoll wurde vom Ethikkomitee der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln geprüft. Innerhalb der Datenbank fand eine Pseudonymisierung der Patientendaten durch hinreichend geschultes medizinisches Personal am jeweiligen Zentrum statt.⁵⁸ Bei den folgenden Auswertungen ist zu berücksichtigen, dass es aufgrund der Pseudonymisierung der Patientendaten mit Weglassen des eigentlichen Geburtstages im jeweiligen Monat zu Ungenauigkeiten kommen kann.

3.2 Statistische Methoden

Die Patientendaten wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2024 sowie des Statistikprogramms SPSS 25 zusammengefasst und ausgewertet. Zusätzlich wurde für die grafische Darstellung das Präsentationsprogramm Microsoft Powerpoint 2024 genutzt. Es erfolgte zunächst eine deskriptive Kohortenanalyse mit dem Ziel der Identifikation von Risikomarkern. Hierbei wurde die Kohorte zunächst in die vier Subgruppen KLNTx, SLNTx, isolierte LTx und isolierte NTx aufgeteilt.

Die jeweilige Kohorte wurde anhand der folgenden Merkmale beschrieben: Geschlecht, Größe, Gewicht, APGAR-Werte, Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Beobachtungszeitraum, Alter zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Visite sowie Transplantat- und Langzeitüberleben. Ein weiteres Merkmal war die Art der Erkrankung mit genetisch bestätigter Diagnose und die gleichzeitige Auswertung der *PKHD1*-Varianten und ihre jeweilige Funktionalität. Darüber hinaus wurde jeweils der Nieren- beziehungsweise Leberphänotyp mit pränatalen Auffälligkeiten sowie initialen und klinischen Symptomen dargestellt. Bei der Niere basierte die Klassifikation des Phänotyps auf dem jeweiligen Nierenersatzverfahren (Kidney replacement therapy, KRT) bzw. der Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz (Chronic kidney disease, CKD) anhand der eGFR. Hierfür wurde die Bedside eGFR mit Hilfe der Schwartz Formel berechnet: $eGFR \text{ [ml/min/1,73m}^2\text{]} \approx 0,413 \times \text{Körperlänge [cm]} / \text{Serumkreatinin [mg/dl]}$.^{60,61} Ebenfalls wurden sowohl für den Leber- als auch für den Nierenphänotyp Indikationen, postoperative immunsuppressive Medikationen sowie Komplikationen der jeweiligen Transplantation erfasst. Insgesamt beschäftigt sich die statistische Analyse mit den prä- und postoperativen Verläufen sowie dem Transplantatlangzeitüberleben im Vergleich zwischen den einzelnen Kohorten. Das Transplantatversagen von Niere oder Leber wurde hierbei als Beginn eines Ersatzverfahrens in Form von Dialyse oder Retransplantation sowie als Tod des Patienten definiert.

Diese statistische Analyse basierte auf Beschreibung sowie Berechnung von absoluten und relativen Häufigkeiten sowohl für quantitative als auch für qualitative Merkmale. Hinzu kam die Kalkulation folgender Parameter: Median, Mittelwert, Maximum, Minimum, Spannweite sowie Interquartilsabstand (IQR). Wenn innerhalb einer Subgruppe, insbesondere bei der LTx, nur zwei beziehungsweise drei Werte vorlagen, wurde statt des IQR der minimale sowie maximale Wert angegeben. Zur weiteren Veranschaulichung wurden die Ergebnisse in Form von Tabellen, Boxplots, Balken-, Linien- und Kreisdiagrammen grafisch dargestellt. Ergänzend wurden Kaplan-Meier-Kurven mit der Number at risk erstellt und Unterschiede zwischen den Subgruppen per Log-Rank-Test beurteilt. Zum Vergleich der postoperativen eGFR-Werte zwischen den Subgruppen der KLNTx und der isolierten NTx wurde der Wilcoxon-Test herangezogen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika einzelner Subgruppen

Zunächst wurde innerhalb der angefertigten Arbeit das ARPKD Patientenkollektiv mit dokumentierten Transplantationen, welches insgesamt 118 Patienten umfasst, in vier verschiedene Subgruppen eingeteilt: Die teilnehmerstärkste Subgruppe wurde von 79 Patienten mit isolierter NTx gebildet und die teilnehmerschwächste Subgruppe umfasste fünf Patienten mit isolierter LTx. Hinzu kamen 26 Patienten mit KLNTx und acht Patienten mit SLNTx.

Die 26 Patienten mit KLNTx wiesen ein medianes Alter von 6.5 (Q1–Q3: 4.8–12.5) Jahren bei Transplantation auf. Von den acht Patienten mit SLNTx erhielten fünf Patienten (63 %) zunächst eine Nieren- und später eine Lebertransplantation. Die anderen drei Patienten (38 %) erhielten zuerst eine Leber- und später eine Nierentransplantation. Das mediane Alter bei erster Tx betrug 3.8 (Q1–Q3: 1.6–8.6) und bei zweiter Tx 6.7 (Q1–Q3: 4.9–15.3) Jahre. Bei den 79 Patienten mit isolierter NTx fand die Transplantation in einem medianen Alter von 7.6 (Q1–Q3: 3.0–13.3) Jahren statt. Weitere fünf Patienten empfingen in einem medianen Alter von 9.3 (Q1–Q3: 8.5–16.1) Jahren eine isolierte LTx und waren somit im Vergleich zu den anderen Subgruppen bei der Transplantation am ältesten. Das mediane Alter bei KLNTx lag mit 6.5 Jahren ungefähr im gleichen medianen Altersbereich wie die zweite Transplantation bei Patienten mit SLNTx (6.7 Jahre). Hieraus folgt, dass das mediane Alter bei der ersten Transplantation der SLNTx mit 3.5 Jahren unter dem Referenzwert der verglichenen Subgruppen lag. Das Alter zum Transplantationszeitpunkt lag unabhängig der Subgruppe bei fast allen Patienten im Kindes- bzw. Jugendalter. Bezüglich der Geschlechterverteilung gab es keine systematischen Unterschiede in den vier Subgruppen (Details siehe Tabelle 1).

Die mediane Nachbeobachtungsdauer der Patienten mit KLNTx betrug 5.1 (Q1–Q3: 1.3–9.5) Jahre nach Tx. Nach isolierter LTx bzw. isolierter NTx lag der mediane Nachbeobachtungszeitraum bei 4.2 (Q1–Q3: 1.3–9.0) bzw. 5.6 (Q1–Q3: 1.9–7.8) Jahren. Die Patienten mit SLNTx wurden mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 9.6 Jahren nach erster Tx im Vergleich zu den anderen Subgruppen im Median fast doppelt so lange beobachtet.

Jeweils ein Patient mit KLNTx-, SLNTx- und isolierter NTx verstarb im Beobachtungszeitraum. Die Todesursache war bei zwei Patienten (1 KLNTx, 1 isolierte NTx) eine Sepsis und bei einem Patienten (1 SLNTx) eine Dialyse assoziierte Komplikation in Form einer postoperativen Blutung. Von den 26 Patienten mit KLNTx zeigten ein Patient (4 %) in Bezug auf die Niere und zwei Patienten (8 %) in Bezug auf die Leber ein Transplantatversagen. Einer der acht Patienten mit SLNTx (13 %) erlitt ein Transplantatversagen der Niere, zwei weitere (25 %)

zeigten ein Transplantatversagen der Leber. Von 79 Patienten mit isolierter NTx kam es bei 13 Patienten (16 %) zu einem Transplantatversagen. Bei den Patienten mit isolierter LTx kam es innerhalb des oben genannten Nachbeobachtungszeitraums weder zu einem Transplantatverlust noch zum Versterben eines Patienten. Bei 13 von 26 Patienten mit KLNTx (50 %) sowie bei sechs von acht Patienten mit SLNTx (75 %) wurde ein Nachweis mindestens einer *PKHD1*-Variante erbracht. Ebenso wiesen 27 von 79 Patienten mit isolierter NTx (34 %) und zwei von fünf Patienten mit isolierter LTx (40 %) eine *PKHD1*-Variante auf.

	KLNTx	SLNTx	Isolierte NTx	Isolierte LTx
Anzahl Patienten, n/n total (%)	26/549 (5)	8/549 (2)	79/549 (14)	5/549 (1)
Alter bei Tx in Jahren, Median (Q1–Q3)	6.5 (4.8–12.5)	Bei 1. Tx: 3.8 (1.6–8.6) Bei 2. Tx: 6.7 (4.9–15.3)	7.5 (2.9–13.3)	9.3 (8.5–16.1)
Geschlecht männlich, n/n total (%)	14/26 (54)	2/8 (25)	43/79 (54)	2/5 (40)
Geschlecht weiblich, n/n total (%)	12/26 (46)	6/8 (75)	36/79 (46)	3/5 (60)
Nachbeobachtung in Jahren, Median (Q1–Q3)	5.1 (1.3–9.5)	9.6 (5.2–11.9)	5.5 (1.9–7.9)	4.2 (1.3–8.9)
Transplantatversagen Niere, n/n total (%)	1/26 (4)	1/8 (13)	13/79 (16)	-
Transplantatversagen Leber, n/n total (%)	2/26 (8)	2/8 (25)	-	0/5
Verstorben, n/n total (%)	1/26 (4)	1/8 (13)	1/79 (1)	0/5
Todesursache	Sepsis	Dialyse assoziierte Komplikation	Leukämie, Sepsis	-
Patienten mit <i>PKHD1</i> -Variantennachweis, n/n total (%)	13/26 (50)	6/8 (75)	27/79 (34)	2/5 (40)

Tabelle 1: Patientencharakteristika der einzelnen Subgruppen

4.1.1. Alter bei Diagnose ARPKD

Betrachtet man das Alter der 26 Patienten mit KLNTx zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ARPKD, wurde bei 11 Patienten (43 %) die Diagnose innerhalb des ersten Lebensmonats gestellt. Jeweils drei Patienten (12 %) erhielten ihre Diagnose innerhalb des zweiten bis dritten Lebensmonats oder nach dem ersten Lebensjahr. Zudem wurde bei vier Patienten (15 %) die Diagnose ARPKD innerhalb des vierten bis zum vollendeten zwölften Lebensmonat gestellt. Zu den fünf weiteren Patienten (19 %) lagen keine Angaben vor (Abbildung 4).

Vergleicht man hierzu die acht Patienten mit SLNTx, wurde die Diagnose ARPKD bei dieser Subgruppe mit drei Patienten (38 %) ebenfalls am häufigsten innerhalb des ersten Lebensmonats gestellt. Zwei Patienten (25 %) erhielten die Diagnose bereits pränatal sowie ein Patient (13 %) nach dem vollendeten ersten Lebensjahr. Zwei weitere Patienten fehlten in dieser Auswertung, da für sie keine Angaben gemacht worden sind.

Die initiale Diagnose wurde bei den 79 Patienten mit isolierter NTx ebenfalls am häufigsten innerhalb des ersten Lebensmonats (38/79, 48 %) gestellt. Bei elf Patienten dieser Subgruppe (14 %) wurde die Erkrankung bereits pränatal diagnostiziert. Bei sieben von 79 Patienten (9 %) erfolgte die Erstdiagnose im Zeitraum zwischen dem zweiten und dritten Lebensmonat. Die Diagnose wurde bei zwölf Patienten (15 %) innerhalb des vierten bis zwölften Lebensmonats gestellt. Neun Patienten (11 %) erhielten die Diagnose erst nach dem vollendeten ersten Lebensjahr. Diese Patienten waren bei Diagnosestellung im Durchschnitt über fünf Jahre alt. Im Vergleich hierzu waren die Patienten mit KLNTx, welche nach dem ersten Lebensjahr ihre Diagnose erhielten, zwischen 1.5 und 2.5 Jahre alt.

Bei der Subgruppe mit isolierter LTx wurde die initiale Diagnose ARPKD bei drei der fünf Patienten (60 %) zwischen dem vierten und dem zwölften Lebensmonat festgestellt. Die Erkrankung eines Patienten (20 %) wurde erst nach zweieinhalb Jahren diagnostiziert und bei einem weiteren Patienten fehlen die Angaben. Folglich wurde die Erkrankung bei Patienten mit isolierter LTx im Vergleich zu den anderen Subgruppen i.d.R. später diagnostiziert.

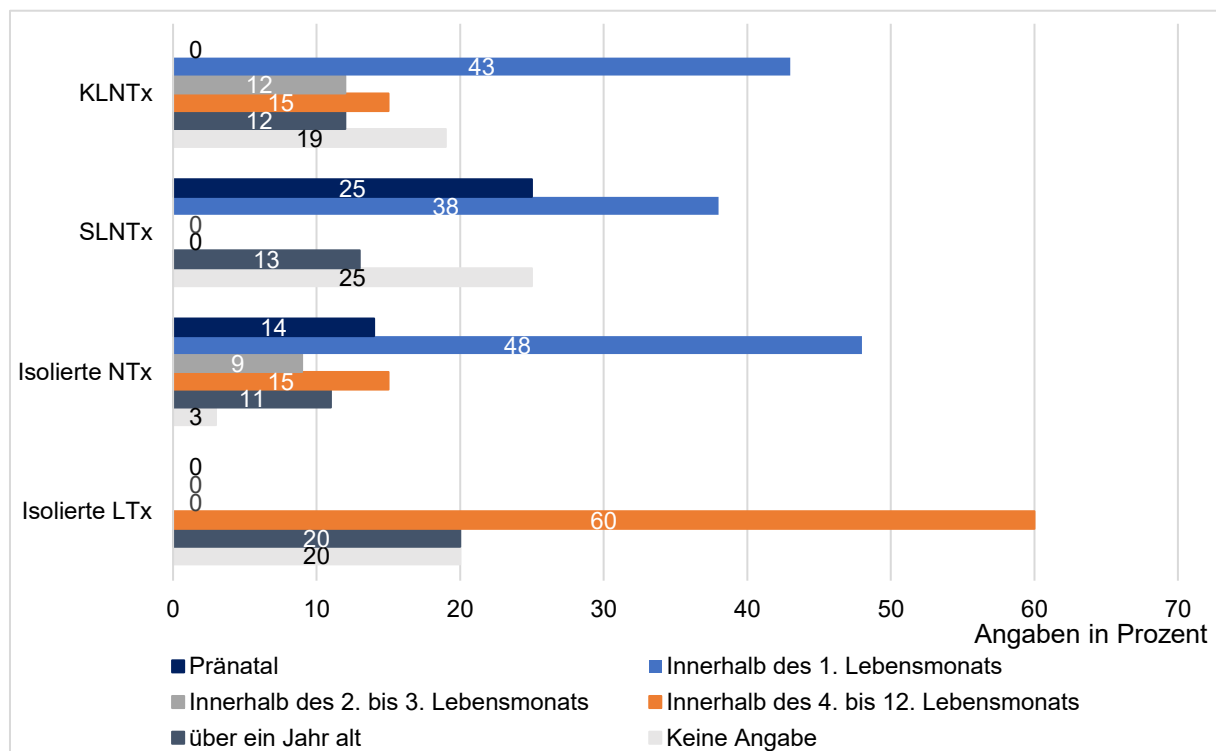


Abbildung 4: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ARPKD

4.1.2. Alter zum Zeitpunkt erster Symptome durch ARPKD

Die ersten mit ARPKD assoziierten Symptome traten sowohl bei Patienten mit KLNTx mit 42 % (11/26) als auch bei Patienten mit SLNTx mit 63 % (5/8) am häufigsten bereits pränatal oder perinatal auf.

Die Mehrheit der Patienten mit isolierter NTx präsentierte erste Symptome ebenfalls pränatal (30 %, 24/79), zum Zeitpunkt der Geburt (10 %, 8/79) und im ersten Lebensmonat (20 %, 16/79). Nur bei einem geringen Teil der Patienten (6 %, 5/79) manifestierten sich die Symptome erst nach dem ersten Lebensjahr. Diese Patienten waren beim Auftreten erster Symptome durchschnittlich 4.9 Jahre alt.

Innerhalb der Subgruppe der isolierten LTx zeigten sich initiale Symptome pränatal nur bei einem der fünf Patienten (20 %). Sowohl die initiale Diagnose als auch die initialen Symptome wurden bei Patienten mit isolierter LTx in Relation zu den verglichenen Subgruppen später festgestellt.

4.2 Patientencharakteristika – Stratifizierung nach pränatalen Auffälligkeiten

4.2.1. Pränatale renale Auffälligkeiten

Von den 26 Patienten mit KLNTx wurden bei zehn Patienten (39 %) pränatale Auffälligkeiten in verschiedener Ausprägung festgestellt. Die häufigste Form hierbei war das Oligohydramnion, welches mit weniger als 500 ml Fruchtwasser innerhalb einer Gravidität definiert wird.^{62,63} Diese klinische Symptomatik wurde bei acht von 26 Schwangerschaften (31 %) pränatal festgestellt und wurde im Verlauf bei einer Schwangerschaft (1/8, 13 %) mit Amnioninfusionen behandelt. Sieben Patienten (27 %) wiesen renale Zysten und vier Patienten (15 %) eine erhöhte renale Echogenität auf (Abbildung 5).

Innerhalb der Subgruppe der SLNTx konnten bei sechs der acht Patienten (75 %) pränatale Auffälligkeiten beobachtet werden. Bei allen Patienten mit Auffälligkeiten konnte auch ein Oligohydramnion nachgewiesen werden, welches bei einem Patienten (1/6, 17 %) wiederum mit Amnioninfusionen therapiert wurde. Bei vier Patienten (50 %) manifestierten sich renale Zysten beziehungsweise eine Nierenhyperplasie. Eine erhöhte Nierenechogenität wurde bei drei Patienten (38 %) dokumentiert.

In der Subgruppe der isolierten NTx zeigten 46 von 79 Patienten (58 %) pränatale Auffälligkeiten: Bei 38 Patienten (48 %) wurde ein Oligohydramnion dokumentiert, welches bei fünf Patienten (13 %) mittels Amnioninfusion therapiert wurde. Bereits vor der Geburt konnte mit Hilfe der sonographischen Kontrollen bei 20 Patienten (25 %) eine renale Hyperplasie und bei 22

Patienten (28 %) renale Zysten festgestellt werden. Darüber hinaus zeigte sich im Rahmen der sonographischen Untersuchungen bei 18 Patienten (23 %) eine erhöhte renale Echogenität.

Betrachtet man die Subgruppe der isolierten LTx hinsichtlich pränataler Auffälligkeiten, so wurden bei einem Patienten (20 %) sowohl ein Oligohydramnion als auch eine erhöhte renale Echogenität beschrieben.

Wie in Abbildung 5 erkennbar waren die häufigsten pränatalen Auffälligkeiten Subgruppen unabhängig das Oligohydramnion und die renalen Zysten. Darauf folgten eine erhöhte renale Echogenität und eine renale Hyperplasie. Der größte prozentuale Anteil an pränatalen Auffälligkeiten wurde bei Patienten mit SLNTx beobachtet, gefolgt von Patienten mit isolierter NTx und KLNTx.

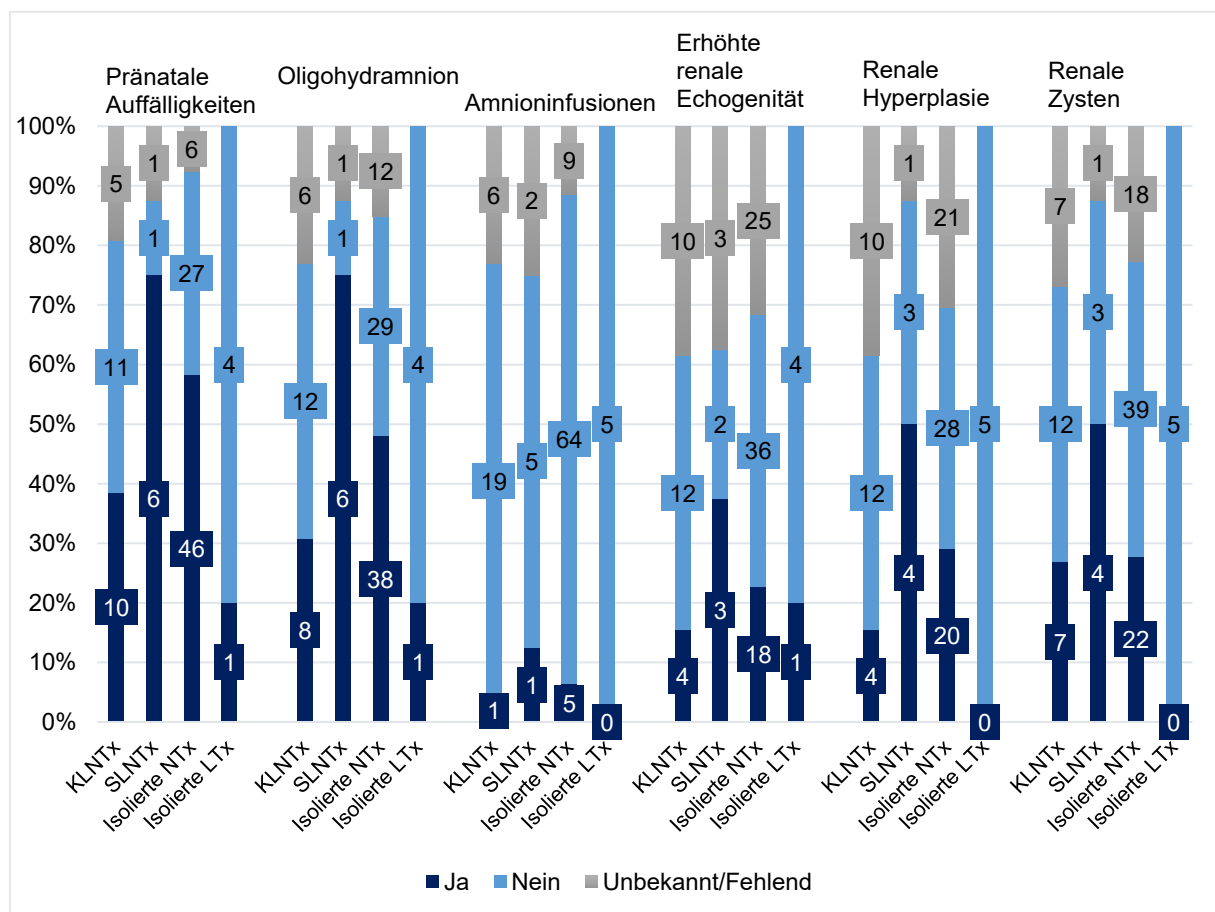


Abbildung 5: Pränatale Auffälligkeiten

4.2.2. Pränatale hepatische und weitere Auffälligkeiten

Weitere renale und hepatische Auffälligkeiten sowie eine bestehende pränatale Behandlung lagen unabhängig von der Subgruppe im Vergleich zu den in Abbildung 5 dargestellten

pränatalen Auffälligkeiten seltener vor. Hepatische Auffälligkeiten traten lediglich bei zwei der 79 Patienten mit isolierter NTx (3 %) auf und wurden nicht genauer spezifiziert. Des Weiteren kam es nicht zu hepatischen Auffälligkeiten innerhalb der anderen Subgruppen, auch nicht bei jener der isolierten LTx. Verschiedene weitere Auffälligkeiten in Form von intrauteriner Wachstumsretardierung, Ventrikulomegalie, hypertropher Kardiomyopathie und Auffälligkeiten der Atemwege sowie der Harnblase wurden vereinzelt dokumentiert.

	KLNTx	SLNTx	Isolierte NTx	Isolierte LTx
Pränatale Auffälligkeiten, n/n total (%)	10/26 (39)	6/8 (75)	46/79 (58)	1/5 (20)
Oligohydramnion, n/n total (%)	8/26 (31)	6/8 (75)	38/79 (48)	1/5 (20)
Erhöhte renale Echogenität, n/n total (%)	4/26 (15)	3/8 (38)	18/79 (23)	1/5 (20)
Nierenhyperplasie, n/n total (%)	4/26 (15)	4/8 (50)	20/79 (25)	0/5
Renale Zysten, n/n total (%)	7/26 (27)	4/8 (50)	22/79 (28)	0/5
Andere renale Auffälligkeiten, n/n total (%)	1/26 (4)	1/8 (13)	3/79 (4)	0/5
Hepatische Auffälligkeiten, n/n total (%)	0/26	0/8	2/79 (3)	0/5
Weitere Auffälligkeiten, n/n total (%)	1/26 (4)	2/8 (25)	7/79 (9)	0/5
Amnioninfusion, n/n total (%)	1/26 (4)	1/8 (13)	5/79 (6)	0/5
Weitere Behandlungen, n/n total (%)	0/26	1/8 (13)	1/79 (1)	0/5

Tabelle 2: Patientencharakteristika – pränatale Auffälligkeiten

4.3 Patientencharakteristika – Stratifizierung nach perinatalen Auffälligkeiten

4.3.1. Gestationsalter bei Geburt

Zehn der 26 Patienten mit KLNTx (38 %) und 28 der 79 Patienten mit isolierter NTx (35 %) waren Frühgeburten. Frühgeburtlichkeit ist hierbei als Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) (37+0) definiert.⁶⁴ Das mediane Gestationsalter bei Geburt betrug sowohl bei den Patienten mit isolierter NTx als auch mit KLNTx 37.0 SSW. Im Vergleich hierzu waren vier der acht Patienten mit SLNTx (50 %) Frühgeborene. Das mediane Gestationsalter bei Geburt dieser Patienten betrug 35.5 SSW. Innerhalb der Subgruppe der isolierten LTx lag keine Frühgeburtlichkeit vor. Das mediane Gestationsalter bei Geburt war mit 38.0 SSW in dieser Subgruppe am höchsten.

4.3.2. Geburtsgewicht und Geburtslänge

Obwohl die Subgruppe der isolierten NTx im Median nicht die längste Schwangerschaftsdauer umfasste, wies sie mit 3055.0 g (Q1–Q3: 2710.0–3450.0 g) das höchste mediane Geburtsgewicht auf. Die Patienten mit SLNTx hatten im Median mit 2660.0 g (Q1–Q3: 2542.5–3180.0 g) das geringste Geburtsgewicht. Innerhalb der Subgruppe der KLNTx lag das mediane Geburtsgewicht bei 2860 g (Q1–Q3: 2227.5–3415.0 g). Lediglich für drei der fünf Patienten mit isolierter LTx lag ein Geburtsgewicht vor. Dieses betrug im Median 2750 g. Die mediane Körperlänge war bei allen Subgruppen zwischen 48.5 cm und 50 cm.

Bei 14 der 26 Patienten mit KLNTx (54 %) und bei drei der acht Patienten mit SLNTx (38 %) erfolgte ein Spontanpartus. In den Subgruppen der isolierten NTx und der isolierten LTx wurden 40 % der Patienten (32/79, 2/5) spontan entbunden.

4.3.3. APGAR-Wert

Der APGAR-Wert, welcher unmittelbar nach der Geburt sowie fünf und zehn Minuten postnatal erfasst wird, dient der Klassifikation der Anpassung eines Neugeborenen an das extrauterine Leben. Hierbei werden für die Atmung, den Puls, den Grundtonus, das Aussehen und die Reflexe zwischen null und zwei Punkte verteilt, sodass der maximale Wert bei 10 Punkten liegt.^{65,66}

Für 14 der 26 Patienten mit KLNTx existierte eine Datengrundlage hinsichtlich des APGAR-Wertes. Bei Betrachtung des medianen APGAR-Wertes lag dieser nach einer Minute bei 7.5 (Q1–Q3: 4.8–8.3), nach fünf Minuten bei 8.0 (Q1–Q3: 7.0–9.0) sowie nach zehn Minuten bei 8.0 (Q1–Q3: 8.0–9.3). Innerhalb der ersten fünf Minuten konnten zehn der 14 Patienten (71 %) ihren APGAR-Wert verbessern. Die weiteren vier Patienten blieben in ihrem Wert konstant. Von der fünften bis zur zehnten Minute kam es bei sechs der 14 Patienten (43 %) zu einer Verbesserung ihres Ausgangswertes (Abbildung 6).

Bei sechs der acht Patienten mit SLNTx lagen APGAR-Werte vor. Für diese Patienten umfasste der erste mediane APGAR-Wert 5.5 (Q1–Q3: 1.0–7.5). Im Verlauf stieg dieser bei Minute fünf auf 7.5 (Q1–Q3: 4.0–8.0) und bei Minute zehn auf 8.0 (Q1–Q3: 7.0–8.3). Vier der sechs Patienten (67 %) verbesserten sich zwischen der ersten und der zweiten Messung. Jeweils ein Patient blieb in seinem APGAR-Wert konstant und einer verschlechterte sich. Zwischen der zweiten und der dritten APGAR-Messung verbesserten sich 50 % der Patienten, die anderen 50 % blieben in ihrem Wert konstant.

Bei 41 der 79 Patienten mit isolierter NTx lagen APGAR-Werte vor. Der mediane APGAR-Wert entsprach nach der ersten Minute 7.0 (Q1–Q3: 5.5–8.0), nach der fünften Minute 8.0 (Q1–Q3:

7.0–9.0) und nach der zehn Minute ebenfalls 8.0 (Q1–Q3: 8.0–10.0). Zwischen der unmittelbaren Messung und der Messung fünf Minuten nach Geburt verbesserten sich 23 der 41 Patienten (56 %) in ihrem APGAR-Wert. Weitere 16 Patienten (39 %) blieben konstant und bei zwei Patienten (5 %) verschlechterte sich der jeweilige APGAR-Wert. Innerhalb der Zeitspanne fünf und zehn Minuten nach Geburt konnten sich weitere elf Patienten (31 %) in ihrem APGAR-Wert verbessern. 27 Patienten (67 %) stabilisierten sich weiter und bei einem Patienten (3 %) kam es zu einer Verschlechterung des vorangegangenen Wertes.

Bei allen beschriebenen Subgruppen stieg der mediane APGAR-Wert zwischen den einzelnen Zeiteinheiten an oder persistierte bei dem vorangegangenen Wert. Bei den Patienten mit KLNTx kam es zu keiner Verschlechterung des APGAR-Wertes im zeitlichen Verlauf. Bei den Patienten mit SLNTx fällt dies bei einem Patienten auf. In der Subgruppe der Patienten mit isolierter NTx verschlechterten sich drei Patienten in ihrem APGAR-Wert nach der ersten Messung. Die Patienten mit SLNTx wiesen im Median die niedrigsten APGAR-Werte auf. Für die Patienten mit isolierter LTx lag keine ausreichende Datengrundlage vor.

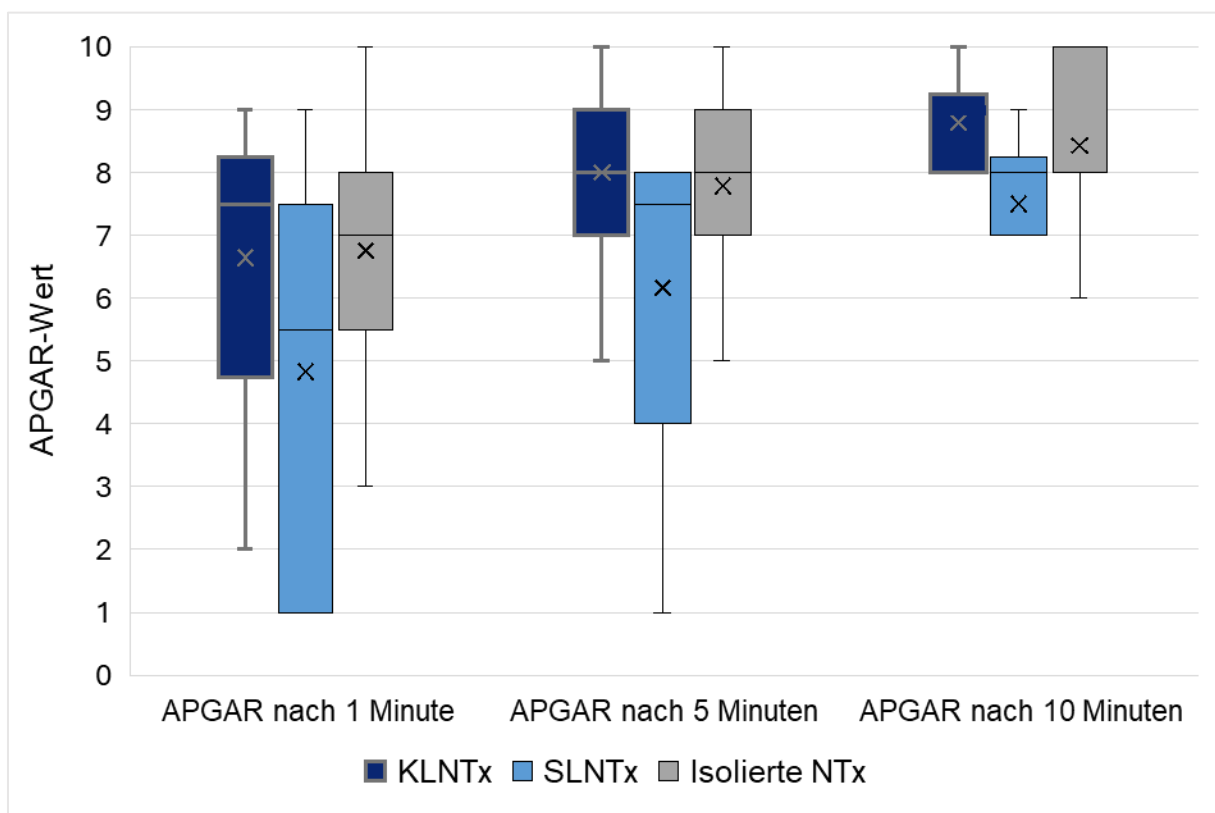


Abbildung 6: APGAR-Verläufe

4.3.4. Klinische Probleme und Dysmorphien

Allgemeine perinatale klinische Probleme und Dysmorphien, welche initial nicht näher definiert wurden, traten bei zwölf der 26 Patienten mit KLNTx (46 %), bei fünf der acht Patienten mit SLNTx (63 %) und bei 41 der 79 Patienten mit isolierter NTx (52 %) auf (Abbildung 7).

Fünf der acht Patienten mit SLNTx (63 %) wurden unmittelbar nach der Geburt auf die neonatale Intensivstation aufgenommen. Im Vergleich hierzu mussten lediglich neun der 26 Patienten mit KLNTx (35 %) und 31 der 79 Patienten mit isolierter NTx (39 %) unmittelbar postnatal auf diese verlegt werden. Eine weitere perinatale Auffälligkeit war die postnatale Anpassungsstörung, welche bei fünf der acht Patienten mit SLNTx (63 %) vorlag. Ebenfalls zeigte sich diese Anpassungsstörung bei neun der 26 Patienten mit KLNTx (35 %) und bei 29 der 79 Patienten mit isolierter NTx (37 %). Sowohl ein Patient mit KLNTx (4 %) als auch einer mit SLNTx (13 %) erhielten eine Induktion der Lungenreifung. Eine solche Induktion erhielten neun Patienten mit isolierter NTx (11 %).

Die zuvor genannten perinatalen Auffälligkeiten traten in der Subgruppe der SLNTx im Vergleich zu den anderen Subgruppen prozentual am häufigsten auf. Hieraus ergibt sich, dass die Patienten mit SLNTx im perinatalen Zeitraum vulnerabler waren und mehr medizinische Unterstützung benötigten. Perinatale Auffälligkeiten wurden innerhalb der Subgruppe der isolierten NTx insgesamt häufiger als innerhalb der Subgruppe der KLNTx beobachtet. Die zuvor beschriebenen perinatalen Auffälligkeiten traten bei keinem Patienten mit isolierter LTx auf.

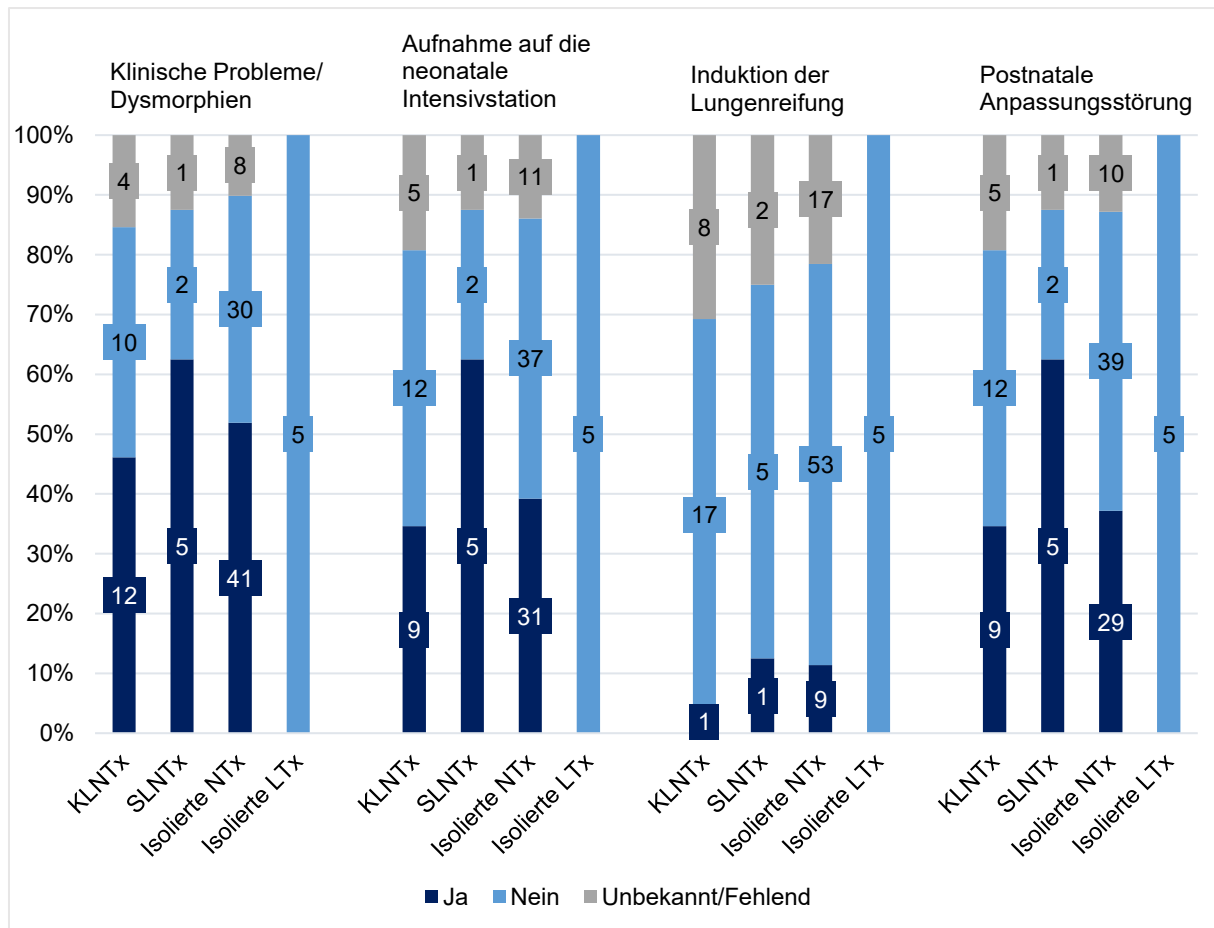


Abbildung 7: Perinatale Auffälligkeiten

Ungefähr je ein Drittel der Patienten mit KLNTx (8/26, 31 %) und mit isolierter NTx (28/79, 35 %) und ca. zwei Drittel der Patienten mit SLNTx (5/8, 63 %) benötigten eine perinatale Atemunterstützung und/oder Beatmung. Hierbei war die konventionelle Beatmung bei Patienten mit KLNTx (3/8, 38 %) das am meisten genutzte Verfahren. Zwei der acht Patienten mit KLNTx (25 %) erhielten eine perinatale Atemunterstützung in Form einer CPAP-Therapie. Weitere zwei Patienten (25 %) wurden mit einer Hochfrequenzbeatmung mit Stickstoffmonoxid therapiert. Die Hochfrequenzbeatmung wurde insgesamt bei zwölf der 28 Patienten mit isolierter NTx (43 %) genutzt. Weitere elf Patienten mit isolierter NTx (39 %) erhielten eine konventionelle Beatmung, wovon ein Patient zusätzlich Stickstoffmonoxid (NO) verabreicht bekam. Ein Patient (4 %) erhielt eine CPAP-Therapie. Von den fünf beatmeten Patienten mit SLNTx erhielten zwei (40 %) eine CPAP-Therapie sowie jeweils ein Patient (20 %) eine konventionelle Beatmung oder eine Hochfrequenzbeatmung mit NO. Zu einem weiteren Patienten lagen keine Daten vor. Der Anteil der perinatal beatmeten Patienten überwog in der Subgruppe der SLNTx. Innerhalb der Subgruppe der isolierten LTx benötigte kein Patient eine perinatale Atemunterstützung (Abbildung 8).

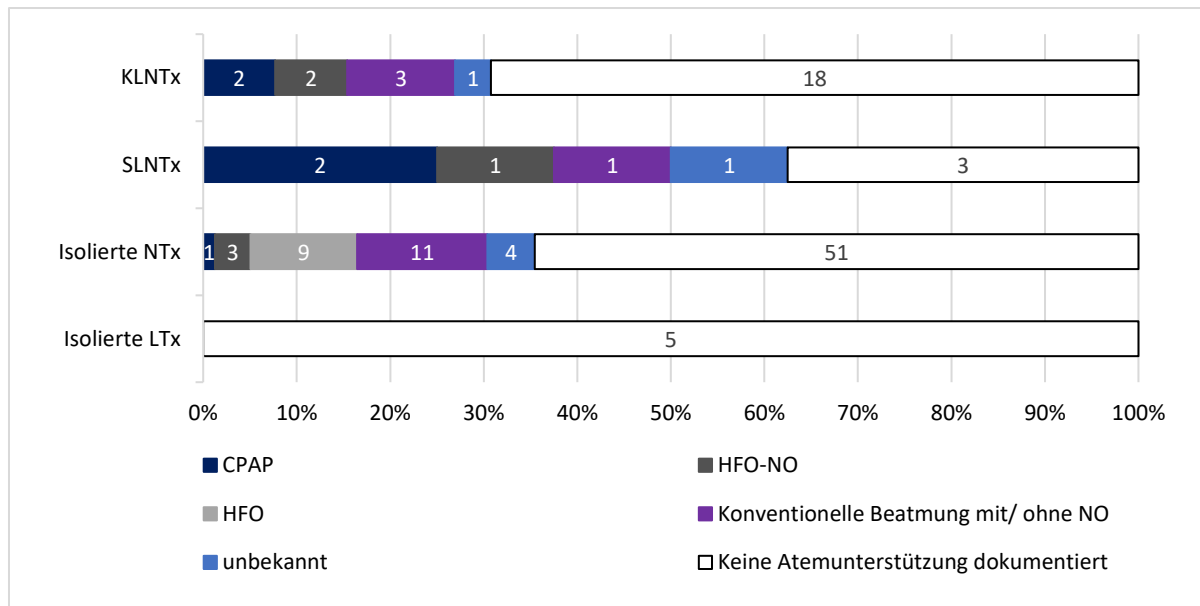


Abbildung 8: Perinatale Atemunterstützung eingeteilt nach Subgruppen

Unter Fehlbildungen im Gesicht in Form der sogenannten Potter-Facies litten ausschließlich Patienten mit SLNTx (1/8, 13 %) und isolierter NTx (7/79, 9 %). Eine pulmonale Hypertonie trat bei fünf der 26 Patienten mit KLNTx (19 %) und neun der 79 Patienten mit isolierter NTx (11 %) auf. Innerhalb der Subgruppe der SLNTx lag bei keinem Patienten eine pulmonale Hypertonie vor.

	KLNTx	SLNTx	Isolierte NTx	Isolierte LTx
Gestationsalter bei Geburt in Wochen, Median (Q1–Q3), n/n total	37.0 (35.0–39.0) 22/26	35.5 (34.8–37.3) 6/8	37.0 (35.0–38.8) 64/79	38.0 (37.0–39.9) 4/5
Anteil an Frühgeborenen, n/n total (%)	10/26 (38)	4/8 (50)	28/79 (35)	0/5
Geburtsgewicht in Gramm, Median (Q1–Q3), n/n total	2860.0 (2227.5–3415.0) 17/26	2660.0 (2542.5–3180.0) 5/8	3055.0 (2710.0–3450.0) 63/79	2750.0 (Min.= 2550, Max.= 3200) 3/5
Geburtslänge in cm, Median (Q1–Q3), n/n total	48.5 (44.1–53.0) 14/26	49.0 (45.0–51.0) 5/8	50.0 (46.3–52.8) 44/79	49.0 (Min.= 47, Max.= 51) 2/5
Spontanpartus, n/n total (%)	14/26 (54)	3/8 (38)	31/79 (39)	2/5 (40)
APGAR 1 min, Median (Q1–Q3), n/n total	7.5 (4.8–8.3) 14/26	5.5 (1–7.5) 6/8	7.0 (5.5–8.0) 41/79	10 1/5
APGAR 5 min, Median (Q1–Q3), n/n total	8.0 (7.0–9.0) 14/26	7.5 (4.0–8.0) 6/8	8.0 (7.0–9.0) 42/79	10 1/5
APGAR 10 min, Median (Q1–Q3), n/n total	8.0 (8.0–9.3) 14/26	8.0 (7.0–8.3) 6/8	8.0 (8.0–10.0) 37/79	10 1/5
Klinische Probleme oder Dysmorphien, n/n total (%)	12/26 (46)	5/8 (63)	41/79 (52)	0
Aufnahme auf die neonatale Intensivstation, n/n total (%)	9/26 (35)	5/8 (63)	31/79 (39)	0
Induktion der Lungenreifeung, n/n total (%)	1/26 (4)	1/8 (13)	9/79 (11)	0
Postnatale Anpassungsstörung, n/n total (%)	9/26 (35)	5/8 (63)	29/79 (37)	0
Atemunterstützung, n/n total (%)	8/26 (31)	5/8 (63)	28/79 (35)	0
Potter-Facies, n/n total (%)	0/26	1/8 (13)	7/79 (9)	0
Pulmonale Hypertonie, n/n total (%)	5/26 (19)	0/8	9/79 (11)	0

Tabelle 3: Patientencharakteristika – perinatale Auffälligkeiten

4.4 Initiale Symptomatik

4.4.1. Initialer Vorstellungsgrund

Der überwiegende Grund für eine initiale ärztliche Vorstellung bei Patienten mit KLNTx, SLNTx und isolierter NTx war ein auffälliger pränataler Ultraschallbefund. Dieser wurde bei sieben der acht Patienten mit SLNTx (88 %) und bei 39 der 79 Patienten mit isolierter NTx (49 %) dokumentiert. Bei der Subgruppe der KLNTx wurde ein auffälliger pränataler Ultraschall bei neun der 26 Patienten (35 %) nachgewiesen. Dieser wurde im Median nach 26.0 (Q1–Q3: 22.0–32.0) SSW durchgeführt. Der Zeitpunkt des pränatalen Ultraschalls lag bei Patienten mit isolierter NTx im Median nach 31.0 (Q1–Q3: 25.0–33.0) und bei Patienten mit SLNTx im Median nach 28.5 (Q1–Q3: 27.0–34.0) SSW. Bei 21 der 79 Patienten mit isolierter NTx (27 %) und vier der 26 Patienten mit KLNTx (15 %) wurde ein postpartaler Zufallsbefund als initialer Vorstellungsgrund angegeben. Für jeweils einen Patienten mit KLNTx (4 %), SLNTx (13 %) und isolierter LTx (20 %) sowie für drei Patienten mit isolierter NTx (4 %) wurde angegeben, dass die initiale Vorstellung im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung erfolgte. Weitere Gründe für eine initiale Vorstellung waren in einzelnen Fällen eine neu aufgetretene Hypertonie, Harnwegsinfektionen, Atemwegserkrankungen, ein akutes Nierenversagen, tastbare Tumore oder eine Vergrößerung des Abdomens.

4.4.2. Initiale Symptome

Die initialen Symptome, welche mit der Erstdiagnose ARPKD einhergingen, waren vielfältig. Zu den häufigsten Symptomen unabhängig von der jeweiligen Subgruppe gehörten postnatal eine arterielle Hypertonie, ein ausladendes Abdomen sowie ein tastbarer Tumor. Während bei Patienten mit SLNTx das ausladende Abdomen als initiales Symptom mit 75 % (6/8) am häufigsten vorlag, war bei den weiteren drei Subgruppen die arterielle Hypertonie am häufigsten vorhanden. Es litten 73 % der Patienten mit KLNTx (19/26) an arterieller Hypertonie. Innerhalb der drei anderen Subgruppen lag der Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie bei ungefähr 60 % (Abbildung 9).

Für die Subgruppen der KLNTx, der isolierten NTx und der isolierten LTx lag der Anteil an Patienten mit ausladendem Abdomen zum Zeitpunkt der initialen Diagnose jeweils bei etwa 60 %. Folglich traten beide Symptome bei mehr als der Hälfte aller Patienten auf. Ein tastbarer Tumor konnte bei vier der acht Patienten mit SLNTx (50 %) nachgewiesen werden. Für Patienten mit KLNTx (10/26), isolierter NTx (34/79) und isolierter LTx (2/5) entsprach der Anteil an diesem Symptom ungefähr 40 %.

Ein weiteres initiales Symptom war die Gedeihstörung. Diese trat bei den Subgruppen der KLNTx (10/26), der SLNTx (3/8) und der isolierten NTx (32/79) mit einer vergleichbaren relativen Häufigkeit von etwa 40 % bei Erstdiagnose auf. Eine Gedeihstörung trat nur bei einem der fünf Patienten mit isolierter LTx auf (20 %).

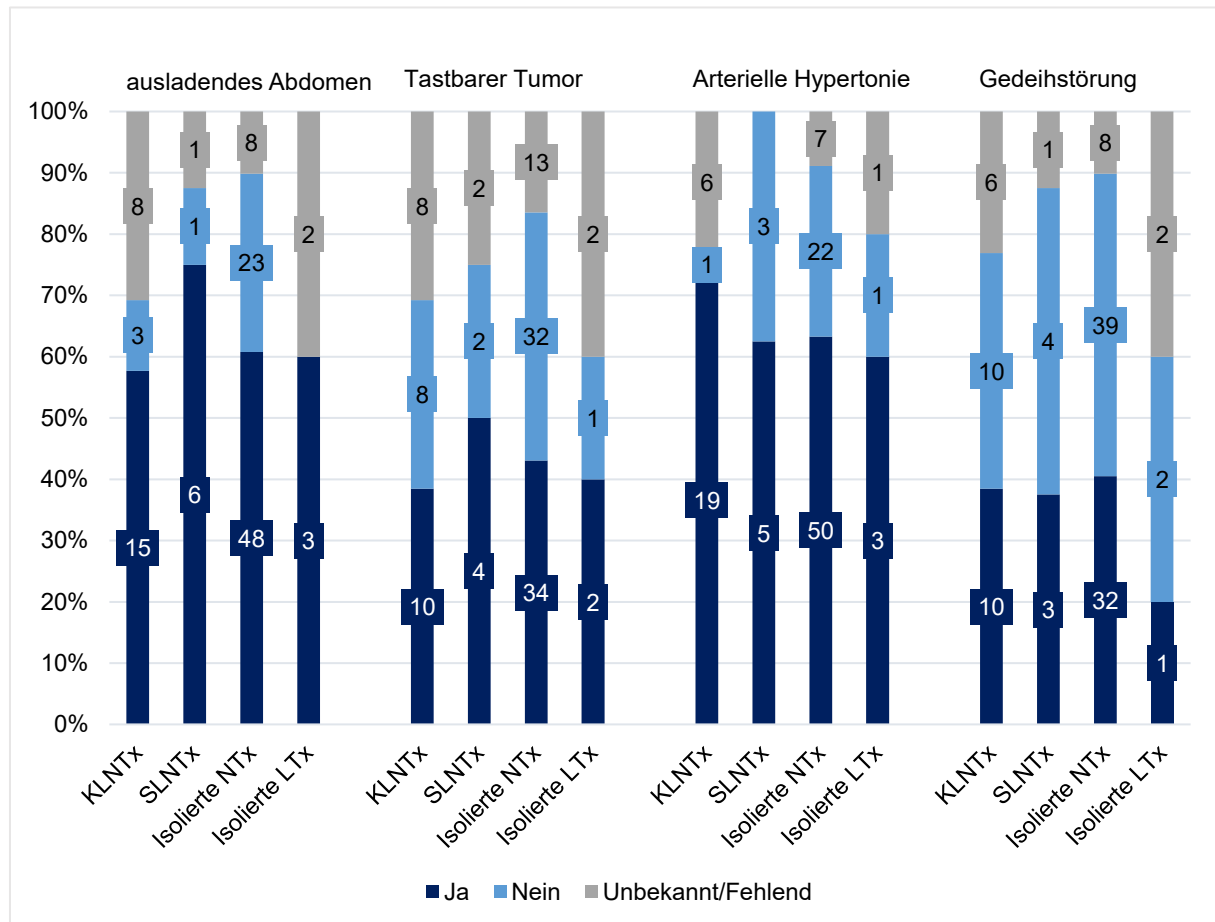


Abbildung 9: Initiale Symptome I

Im Gegensatz hierzu lagen gastrointestinale Blutungen, Cholangitiden, Polyurie und Polydipsie nur vereinzelt bei Patienten als initiales Symptom vor. Lediglich innerhalb der Subgruppe der isolierten NTx litten sieben der 79 Patienten (9 %) an Polyurie und sechs Patienten (8 %) an Polydipsie. 14 Patienten mit isolierter NTx (18 %) litten als initiales Symptom an wiederkehrenden pulmonalen Infektionen. Harnwegsinfektionen (HWI), insbesondere wiederkehrende, traten bei 21 Patienten dieser Subgruppe (27 %) auf. HWIs wurden innerhalb der Subgruppe der isolierten NTx häufiger als bei den Referenzgruppen diagnostiziert. Pulmonale Infektionen tauchten bei einem der acht Patienten mit SLNTx (13 %) und einem der fünf Patienten mit isolierter LTx (20 %) auf. Für drei der 26 Patienten mit KLNTx (12 %) wurden wiederkehrende pulmonale Infektionen und für vier Patienten (15 %) HWIs angegeben (Abbildung 10).

Betrachtet man die prozentuale Verteilung der initialen Symptome auf die einzelnen Subgruppen, wird deutlich, dass sich diese bei den meisten untersuchten initialen Symptomen zunächst nur geringfügig unterschieden. Besonders die Subgruppen der KLNTx, SLNTx und isolierten NTx spiegeln oft eine ähnliche prozentuale Verteilung wider.

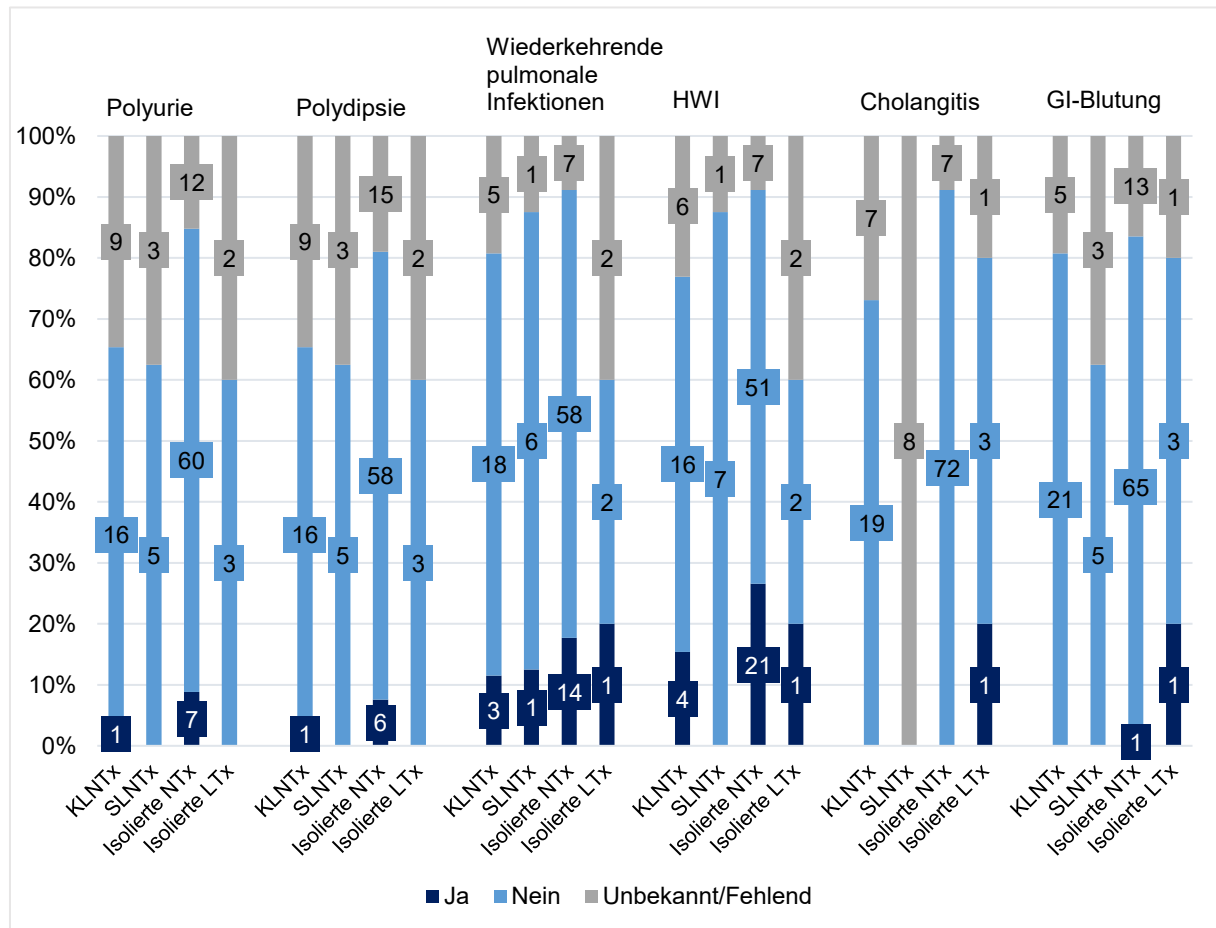


Abbildung 10: Initiale Symptome II

Es stellt sich die Frage, inwieweit sich die Patienten der einzelnen Subgruppen bereits zum Zeitpunkt der ersten Symptome und der Diagnosestellung in ihren Krankheitsverläufen und ihrer klinischen Symptomatik unterschieden.

4.5 Nieren- und Leberauffälligkeiten bei Diagnosestellung

4.5.1. Nierenphänotyp

Im Weiteren wurden die spezifischen Auffälligkeiten der Organsysteme Niere und Leber zum Zeitpunkt der initialen Diagnose erfasst. Bei der Mehrheit aller erfassten Patienten zeigten sich bei Erstdiagnose sowohl vergrößerte Nieren als auch bilaterale renale Zysten. Vor allem bei Patienten mit isolierter NTx dominierten diese Auffälligkeiten, sodass bei 62 der 79 Patienten

(78 %) bilaterale Nierenzysten und bei 70 Patienten (89 %) vergrößerte Nieren dokumentiert wurden. Bilaterale renale Zysten wurden ebenfalls bei 20 der 26 Patienten mit KLNTx (77 %) festgestellt. Ungefähr zwei Drittel der Patienten mit SLNTx (5/8) und mit isolierter LTx (3/5) zeigten beidseitige renale Zysten. Hinsichtlich der Patienten mit vergrößerten Nieren lagen die Subgruppen der KLNTx und der SLNTx mit 73 % (19/26) beziehungsweise 75 % (6/8) nah beieinander (Abbildung 11).

Das sogenannte für die ARPKD typische „Salz-und-Pfeffer“-Muster⁶⁷ in der Sonographie konnte bei neun der 26 Patienten mit KLNTx (35 %) relativ am häufigsten dargestellt werden. Darauf folgten die Subgruppen der SLNTx (2/8) und der isolierten NTx (20/79) mit jeweils ca. 25 %.

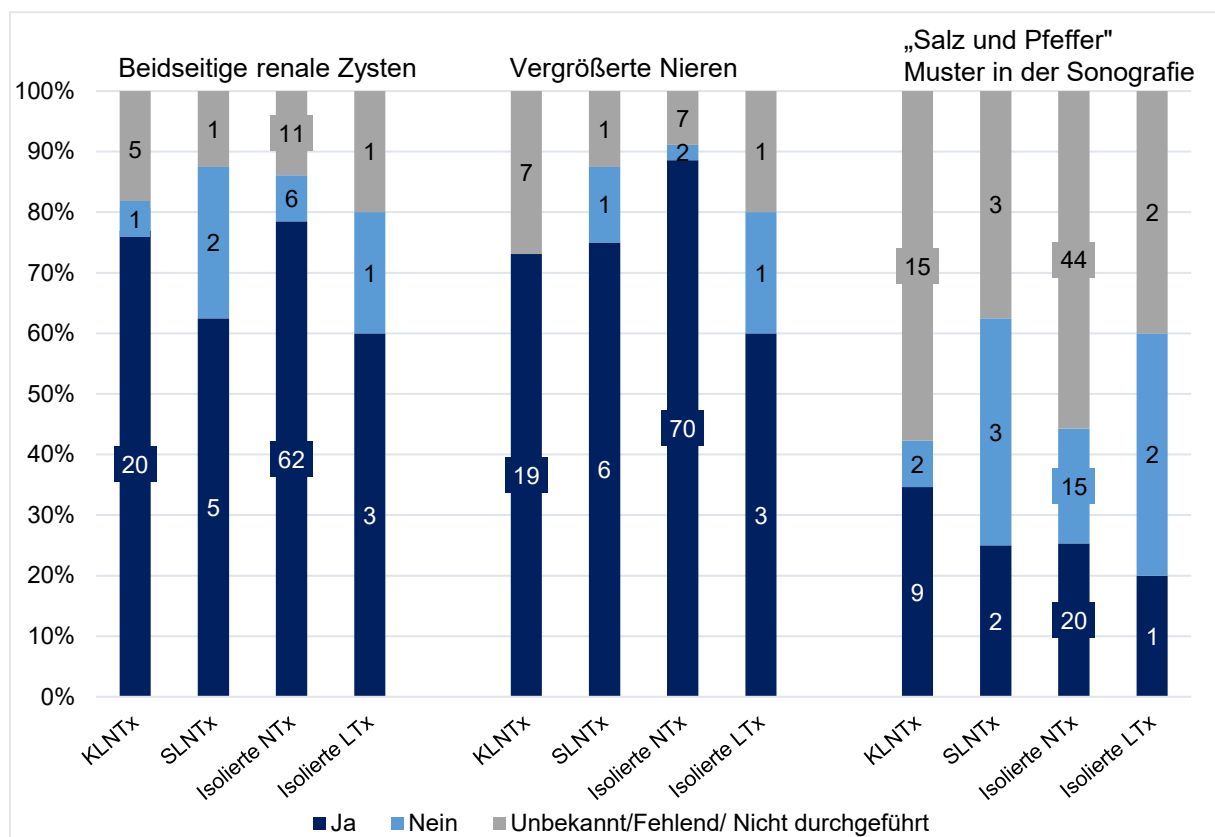


Abbildung 11: Nierenauffälligkeiten bei Diagnoseerstellung

4.5.2. Leberphänotyp

Der Leberphänotyp wurde mit den Symptomen Leberzysten, sonographische Zeichen einer hepatischen Fibrose und Leberbiopsie mit duktaler Malformation beschrieben. Bei Betrachtung der spezifischen Lebersymptome fiel auf, dass drei der fünf Patienten mit isolierter LTx (60 %) Zeichen einer hepatischen Fibrose und eine Leberbiopsie mit duktaler Malformation aufwiesen.

Obwohl der prozentuale Anteil innerhalb dieser Subgruppe sehr hoch war, muss berücksichtigt werden, dass diese Kohorte nur fünf Patienten umfasste.

Ein geringer Anteil der Patienten mit isolierter NTx zeigte Leberauffälligkeiten, so wurden bei zehn der 79 Patienten (13 %) Leberzysten und bei neun Patienten (11 %) sonographische Zeichen einer hepatischen Fibrose diagnostiziert. Acht der 26 Patienten mit KLNTx (31 %) hatten Leberzysten und sonographische Zeichen einer hepatischen Fibrose. Innerhalb der Subgruppe der SLNTx wurden bei keinem der acht Patienten bei initialer Diagnose Leberzysten festgestellt. Dafür zeigten zwei Patienten dieser Subgruppe (25 %) sonographische Zeichen einer hepatischen Fibrose. Eine Leberbiopsie wurde insgesamt eher selten durchgeführt. Wenn sie dokumentiert wurde, so konnte eine duktale Malformation als klassischer Befund bei ARPKD nachgewiesen werden (Tabelle 4).

	KLNTx	SLNTx	Isolierte NTx	Isolierte LTx
Bilaterale renale Zysten, n/n total (%)	20/26 (77)	5/8 (63)	62/79 (78)	3/5 (60)
„Salz und Pfeffer“ Muster in der Sonografie, n/n total (%)	9/26 (35)	2/8 (25)	20/79 (25)	1/5 (20)
Vergrößerte Nieren, n/n total (%)	19/26 (73)	6/8 (75)	70/79 (89)	3/5 (60)
Leberzysten, n/n total (%)	8/26 (31)	0	10/79 (13)	1/5 (20)
Sonographische Zeichen einer hepatischen Fibrose, n/n total (%)	8/26 (31)	2/8 (25)	9/79 (11)	3/5 (60)
Leberbiopsie mit duktaler Malformation, n/n total (%)	3/26 (12)	1/8 (13)	5/79 (6)	3/5 (60)

Tabelle 4: Nieren- und Leberauffälligkeiten bei Diagnosestellung

Insgesamt waren die oben genannten Nierenauffälligkeiten bei allen Subgruppen vorhanden. Bei Patienten mit isolierter LTx traten sie jedoch im Vergleich zu den weiteren Subgruppen mit einem geringeren prozentualen Anteil auf. Hinsichtlich der Leberauffälligkeiten dominierte die Subgruppe der isolierten LTx prozentual. Patienten mit KLNTx, SLNTx und isolierter NTx zeigten nur in geringem Umfang Leberauffälligkeiten bei Erstdiagnose.

4.6 Auswertung genetischer Befunde

Im Rahmen der molekulargenetischen Diagnostik erfolgte eine Untersuchung des *PKHD1*-Gens, welches für die ARPKD relevant ist. Hierbei wurde das Klassifizierungssystem des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) von benigne bis pathogen zur Einteilung von Sequenzvarianten für mendelsche Erkrankungen genutzt. Anhand der genetischen Testung wurde die diagnostische Sicherheit entsprechend des ACMG wie folgt eingeteilt: Bei einer „bestätigten Diagnose“ konnte die Diagnose durch die genetische Untersuchung anhand von mindestens zwei Varianten des *PKHD1*-Gens eindeutig nachgewiesen werden. Hierbei mussten mindestens zwei Varianten als pathogen oder wahrscheinlich pathogen eingestuft werden. Eine „wahrscheinliche Bestätigung der Diagnose“ bedeutet, dass mindestens zwei Varianten des *PKHD1*-Gens vorlagen, wovon lediglich eine als pathogen oder wahrscheinlich pathogen identifiziert wurde. Bei einer „unbekannten Diagnose“ lagen entweder mindestens zwei Varianten des *PKHD1*-Gens mit unbekannter klinischer Bedeutung vor oder nur eine Variante des *PKHD1*-Gens, die als unbekannt, wahrscheinlich pathogen oder pathogen eingestuft wurde.⁶⁸

Innerhalb der Subgruppe der KLNTx wurde bei 17 der 26 Patienten (65 %) eine molekulare genetische Testung inklusive Untersuchung des *PKHD1*-Gens durchgeführt. Die Diagnose ARPKD konnte mit Hilfe der molekular genetischen Testung bei sechs dieser 17 Patienten (35 %) bestätigt werden. Bei 14 der 17 Patienten (82 %) konnten Varianten nachgewiesen werden. Bei zwei dieser 14 Patienten (14 %) wurden drei genetische Varianten nachgewiesen, wovon die dritte Variante jeweils als gutartig eingeschätzt wurde. Sechs der 14 Patienten (43 %) zeigten zwei Varianten des *PKHD1*-Gens und sechs weitere Patienten (43 %) zeigten eine Variante dieses Gens. Einige Varianten traten besonders häufig auf. Hierzu zählte die Variante **c.107C>T**, welche einer pathogenen Missense-Mutation entspricht und die häufigste Variante in *PKHD1* darstellt. Diese Mutation wurde im Exon 3 mit dem Proteincode p.Thr36Met lokalisiert.^{4,69} Die Variante wurde bei fünf der 14 Patienten (36 %) gefunden, wovon sie bei jeweils zwei Patienten die einzige Variante oder eine von drei angegebenen Varianten war. Bei einem Patienten lag sie als eine der zwei angegebenen Varianten vor. Die Variante **c.10444C>T** wurde bei drei Patienten (21 %) nachgewiesen. Wie bei der zuvor beschriebenen Variante lag auch hier eine gesicherte pathogene Missense-Mutation vor.⁷⁰ Bei zwei Patienten wurden folgende Mutationen als homozygote Varianten nachgewiesen: Die erste homozygote Mutation war **c.602+5G>T** mit der Klassifikation Variante unklarer Signifikanz (VUS), für welche ein Effekt auf mRNA Splicing vorhergesagt wurde.⁷⁰ Die zweite homozygote Mutation **c.1260delC** wurde als trunkierende pathogene Mutation identifiziert (Tabelle 5).^{71,72}

Eine genetische Testung des *PKHD1*-Gens erfolgte auch bei sechs der acht Patienten mit SLNTx (75 %). Bei allen genetisch getesteten Patienten dieser Subgruppe zeigten sich Varianten in *PKHD1*. Bei fünf der sechs Patienten (83 %) traten zwei Varianten und bei einem Patienten (17 %) nur eine Variante in diesem Gen auf. Die Diagnose ARPKD wurde durch die genetische Testung bei zwei Patienten (33 %) sicher bestätigt, bei drei Patienten (50 %) wahrscheinlich bestätigt und war bei einem Patienten (17 %) unbekannt. Die häufigste *PKHD1*-Variante dieser Subgruppe war **c.107C>T**. Bei dieser handelte es sich wie bereits zuvor beschrieben um eine Missense-Mutation, welche als gesichert pathogen eingestuft wurde.^{4,69} Diese Variante lag bei insgesamt drei der sechs getesteten Patienten mit SLNTx (50 %) vor (Tabelle 6).

Eine molekulare genetische Testung wurde bei 40 der 79 Patienten mit isolierter NTx (51 %) durchgeführt. Bei 24 dieser 40 Patienten (60 %) wurde eine vorliegende *PKHD1*-Variante angegeben. Bei 15 der 24 Patienten (63 %) wurde die genetische Diagnose bestätigt. Bei fünf Patienten (21 %) war eine genetische Bestätigung der Diagnose wahrscheinlich und bei vier weiteren Patienten (16 %) unbekannt. Die Variante **c.107C>T** wurde bei sieben der 24 Patienten (29 %) genetisch nachgewiesen und war folglich die häufigste Variante innerhalb der betrachteten Subgruppe. Die folgenden vier Mutationen lagen als homozygote Varianten vor: **c.274C>G**, **c.9370C>T**, **c.1418T>G** und **c.107C>T**. Bei den Varianten **c.274C>G**, **c.9370C>T** und **c.1418T>G** handelte es sich ebenfalls um Missense-Varianten. Hierbei kam es durch den Basenaustausch zu einer Veränderung des Kodons (Tabelle 7).^{73–75}

Zwei der fünf Patienten mit isolierter LTx wurden genetisch getestet, wovon bei einem Patienten (50 %) die Diagnose genetisch bestätigt wurde. Beide Patienten hatten zwei Varianten des *PKHD1*-Gens (Tabelle 8).

Pat-ID	1. PKHD1-Variante und Funktionalität	2. PKHD1-Variante und Funktionalität	3. PKHD1-Variante und Funktionalität	Genetische Bestätigung der Diagnose
KLNTx1	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 4= wahrscheinlich pathogen		Bestätigung
KLNTx2	ACMG: 3= VUS	ACMG: 3= VUS		Unbekannt
KLNTx3	ACMG: 3= VUS	ACMG: 3= VUS		Unbekannt
KLNTx4	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 4= wahrscheinlich pathogen		Bestätigung
KLNTx5	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 5= pathogen		Bestätigung
KLNTx6	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 5= pathogen		Bestätigung
KLNTx7	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 1=benigne	Bestätigung
KLNTx8	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 1=benigne	Bestätigung
KLNTx9	ACMG: 5= pathogen			Unbekannt
KLNTx10	ACMG: 5= pathogen			Unbekannt
KLNTx11	ACMG: 5= pathogen			Unbekannt
KLNTx12	ACMG: 5= pathogen			Unbekannt
KLNTx13	ACMG: 5= pathogen			Unbekannt
KLNTx14	ACMG: 5= pathogen			Unbekannt

Tabelle 5: KLNTx – Auswertung PKHD1-Varianten

Pat-ID	1. PKHD1-Variante und Funktionalität	2. PKHD1-Variante und Funktionalität	3. PKHD1-Variante und Funktionalität	Genetische Bestätigung der Diagnose
SLNTx1	ACMG: 3= VUS	ACMG: 5= pathogen		Wahrscheinlich Bestätigung
SLNTx2	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 3= VUS		Wahrscheinlich Bestätigung
SLNTx3	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 5= pathogen		Bestätigung
SLNTx4	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 5= pathogen		Bestätigung
SLNTx5	ACMG: 3= VUS	ACMG: 5= pathogen		Wahrscheinlich Bestätigung
SLNTx6	ACMG: 5= pathogen			Unbekannt

Tabelle 6: SLNTx – Auswertung PKHD1-Varianten

Pat-ID	1. PKHD1-Variante und Funktionalität	2. PKHD1-Variante und Funktionalität	3. PKHD1-Variante und Funktionalität	Genetische Bestätigung der Diagnose
NTx1	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 5= pathogen		Bestätigung
NTx2	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 5= pathogen		Bestätigung
NTx3	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 3= VUS		Wahrscheinlich Bestätigung
NTx4	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 4= wahrscheinlich pathogen		Bestätigung
NTx5	ACMG: 3= VUS	ACMG: 3= VUS		Unbekannt
NTx6	ACMG: 3= VUS	ACMG: 5= pathogen		Wahrscheinlich Bestätigung
NTx7	ACMG: 4= wahrscheinlich pathogen	ACMG: 4= wahrscheinlich pathogen		Bestätigung
NTx8	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 5= pathogen		Bestätigung
NTx9	ACMG: 4= wahrscheinlich pathogen	ACMG: 5= pathogen		Bestätigung
NTx10	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 5= pathogen		Bestätigung
NTx11	ACMG: 4= wahrscheinlich pathogen	ACMG: 5= pathogen		Bestätigung
NTx12	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 5= pathogen		Bestätigung
NTx13	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 3= VUS		Wahrscheinlich Bestätigung
NTx14	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 3= VUS		Wahrscheinlich Bestätigung
NTx15	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 4= wahrscheinlich pathogen		Bestätigung
NTx16	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 5= pathogen		Bestätigung
NTx17	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 4= wahrscheinlich pathogen		Bestätigung
NTx18	ACMG: 4= wahrscheinlich pathogen	ACMG: 5= pathogen		Bestätigung
NTx19	ACMG: 4= wahrscheinlich pathogen	ACMG: 4= wahrscheinlich pathogen		Bestätigung
NTx20	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 3= VUS		Wahrscheinlich Bestätigung
NTx21	ACMG:	ACMG:		Bestätigung

	5=pathogen	4= wahrscheinlich pathogen		
NTx22	ACMG: 5=pathogen			Unbekannt
NTx23	ACMG: 4= wahrscheinlich pathogen			Unbekannt
NTx24	ACMG: 3= VUS			Unbekannt

Tabelle 7: Isolierte NTx – Auswertung PKHD1-Varianten

Pat-ID	1. PKHD1-Variante und Funktionalität	2. PKHD1-Variante und Funktionalität	3. PKHD1-Variante und Funktionalität	Genetische Bestätigung der Diagnose
LTx1	ACMG: 5= pathogen	ACMG: 5=pathogen		Bestätigung
LTx2	ACMG: 3= VUS	ACMG: 3= VUS		Unbekannt

Tabelle 8: Isolierte LTx – Auswertung PKHD1-Varianten

4.7 Therapieverläufe

Vor der KLNTx wurde bei elf der 26 Patienten (42 %) eine Dialyse durchgeführt. Hierbei wurde bei jeweils vier Patienten (36 %) eine Peritonealdialyse bzw. eine Hämodialyse eingesetzt. Bei drei Patienten (27 %) wurden beide Dialyseverfahren angewendet. Nach der kombinierten Transplantation erhielten drei der 26 Patienten (12 %) eine Hämodialyse. Bei einem weiteren Patienten (4 %) wurde nach durchgeführter KLNTx ein weiteres Mal eine Niere transplantiert. Weitere drei Patienten (12 %) erhielten vor der KLNTx eine NTx. Hiervon erhielt ein Patient nach der KLNTx eine erneute NTx. Sowohl bei der NTx als auch bei der LTx wurde bei 25 Transplantationen eine postmortale Organspende genutzt. Dies umfasste 83 % aller NTx und 93 % aller LTx. Hierbei waren Retransplantationen miteingeschlossen.

Von den acht Patienten mit SLNTx wurden fünf (63 %) zuerst nieren- und drei (38 %) zuerst lebertransplantiert. Ein Patient wurde innerhalb kürzester Zeit nach SLNTx erneut lebertransplantiert. Bei der NTx handelte es sich bei sechs Patienten (75 %) um eine postmortale Organspende sowie bei jeweils einem Patienten (13 %) um eine Lebendspende mit bzw. ohne Beziehung zum Spender. Die Transplantation der Leber basierte bei sieben Patienten (78 %) auf einer postmortalen Organspende sowie bei zwei Patienten (22 %) auf einer Lebendspende mit Beziehung zum Spender. Rezidivierende Cholangitiden (56 %) bildeten die Hauptindikation für eine Lebertransplantation. Drei Viertel der Patienten (6/8, 75 %) wurden vor der NTx dialysiert. Hierbei wurden bei 33 % die Peritonealdialyse, bei 17 % die Hämodialyse und bei 50 % beide Dialyseverfahren eingesetzt.

Innerhalb der Subgruppe der isolierten NTx fanden 88 Nierentransplantationen bei 79 Patienten statt. Bei sieben Patienten kam es ein- oder mehrmals zum Verlust der transplantierten Niere und damit einhergehend zu einer erneuten Transplantation. Ursächlich hierfür waren in 46 % der Fälle eine akute Abstoßungsreaktion, in 18 % eine chronische Abstoßungsreaktion und in 36 % eine Infektion. Bei den transplantierten Organen handelte es sich mit 67 % mehrheitlich um postmortale Organspenden. Weitere 29 % basierten auf Lebendspenden mit Beziehung und 3 % auf Lebendspenden ohne Beziehung zum Empfänger. 55 der 79 Patienten mit isolierter NTx (70 %) wurden vor der Transplantation dialysiert. Hiervon erhielten ungefähr 50 % der Patienten eine Peritonealdialyse und jeweils 25 % eine Hämodialyse bzw. beide Dialyseverfahren. Nach der NTx erfolgte wiederum bei 11 der 79 Patienten (14 %) eine Dialyse. Bei sieben dieser elf Patienten (64 %) wurden die Hämo-, bei einem Patienten (9 %) die Peritonealdialyse und bei drei Patienten (27 %) beide Verfahren genutzt.

4.8 Kaplan-Meier-Kurven

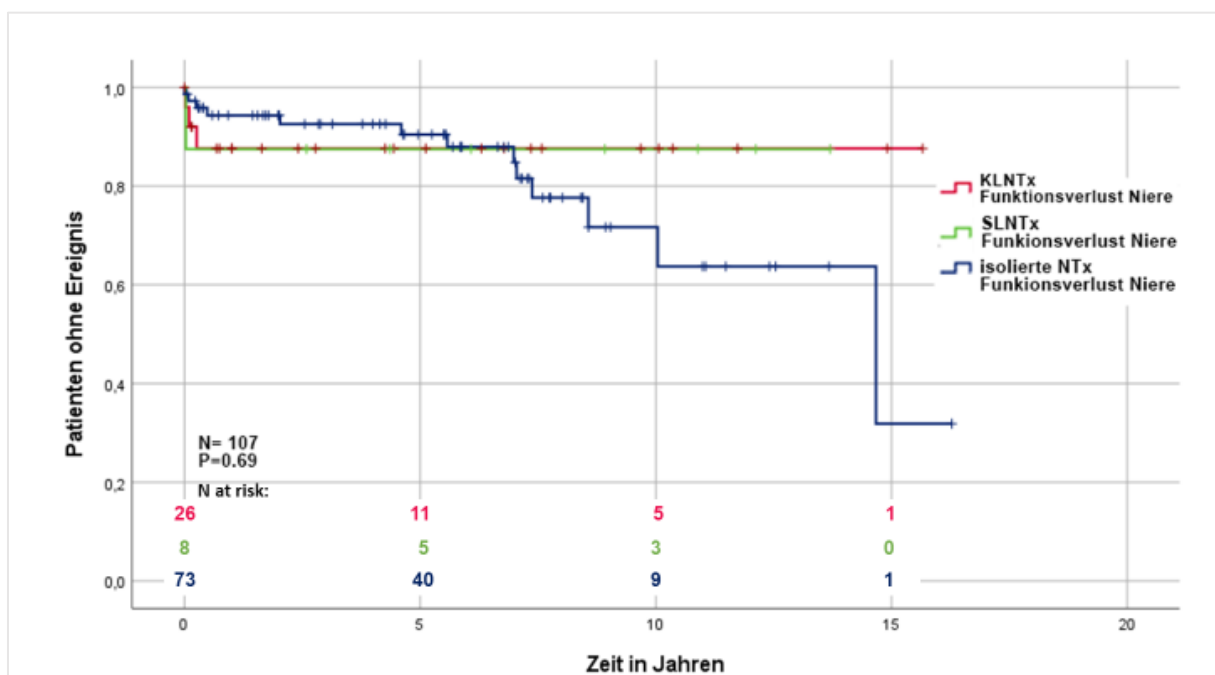


Abbildung 12: Überleben des Nierentransplantats ohne Transplantatversagen oder Tod

In Abbildung 12 wird das Transplantatüberleben der Niere zwischen den Subgruppen der KLNTx, der SLNTx und der isolierten NTx verglichen. Als Ereignisse wurden hierbei erneute Transplantationen, Nierenersatzverfahren und der Tod definiert. Auffällig ist, dass Patienten mit KLNTx bzw. SLNTx vergleichbare 10-Jahresüberlebensraten der transplantierten Niere zeigten. So lag das 10-Jahres-Transplantatüberleben bei beiden Subgruppen für die Niere bei 88 %. Fälle mit Transplantatverlust innerhalb der beiden Subgruppen wurden postoperativ

bereits innerhalb der ersten sechs Monate beobachtet. Im weiteren Verlauf blieben die Transplantate stabil. Im Gegensatz hierzu wurde für das Nierentransplantat der Subgruppe der isolierten NTx ein 1-Jahresüberleben von 94 %, ein 5-Jahresüberleben von 90 % und ein 10-Jahresüberleben von 71 % dokumentiert. Die Kaplan-Meier-Kurve dieser Subgruppe verdeutlicht, dass es im weiteren Zeitverlauf zu einem gehäuften Transplantatversagen kam.

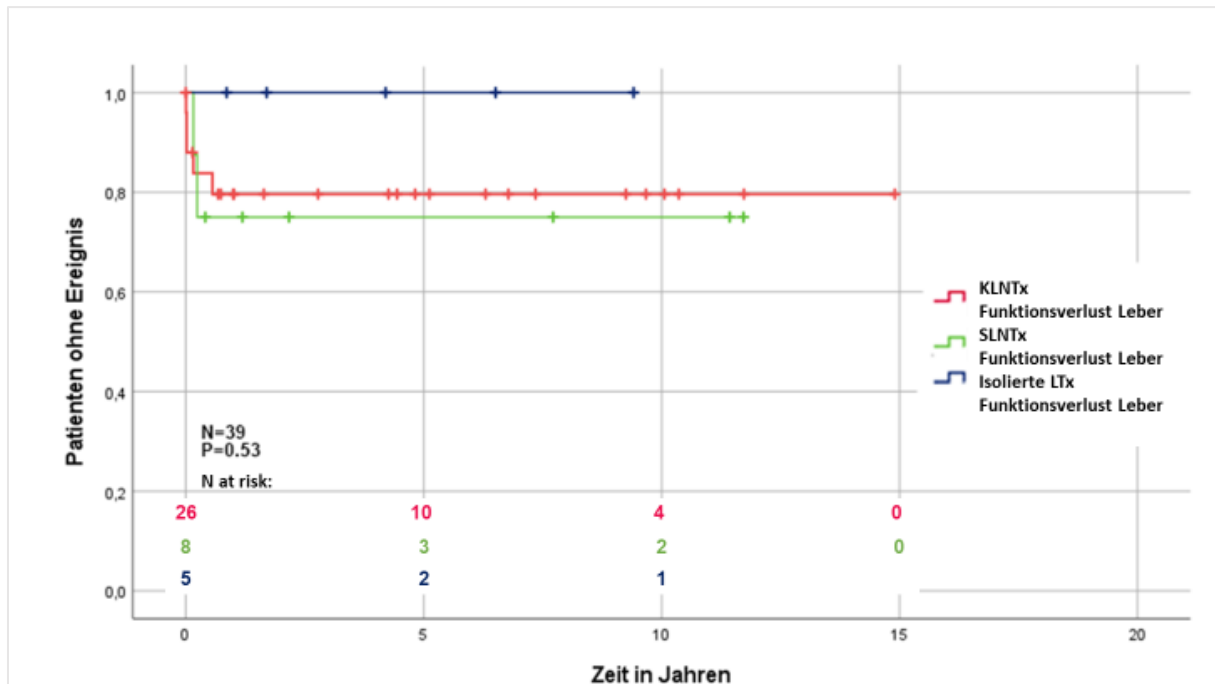


Abbildung 13: Überleben des Lebertransplantats ohne Transplantatversagen oder Tod

Abbildung 13 illustriert das Transplantatüberleben der Leber ohne erneute Lebertransplantation, Leberersatzverfahren oder Versterben der Patienten mit KLNTx, SLNTx und isolierter LTx. Für die KLNTx lag ein 10-Jahres-Transplantatüberleben der Leber von 80 % und für die SLNTx von 75 % vor. Es zeigte sich wiederum, dass es insbesondere bei diesen zwei Subgruppen zeitnah nach der Transplantation zu einem Transplantatversagen kam und sich das Transplantatüberleben im weiteren Verlauf stabilisierte. Es ergaben sich folglich sowohl für die Nieren- als auch für die Leberfunktion vergleichbare 10-Jahresüberlebensraten. Bei den fünf Patienten mit isolierter LTx wurde kein Funktionsverlust des transplantierten Organs beobachtet.

Abbildung 12 umfasst 107 Patienten und der p-Wert liegt bei 0.69. Die Anzahl der Patienten ist mit 39 in Abbildung 13 kleiner. Hier entspricht der p-Wert 0.53. Die erhobenen Daten in den beiden Darstellungen zeigen folglich keinen signifikanten Unterschied.

4.9 eGFR-Verläufe

Zum Zweck der Annäherung an die Frage, ob die Nierenfunktion nach KLNTx besser ist als nach isolierter NTx, erfolgte eine Auftragung von eGFR-Werten über die Zeit von jeweils gematchten Patientenpaaren.

Zur Schätzung der glomerulären Filtrationsrate aus Serumkreatinin bei Kindern wurde die Bed-side-Schwartz-Gleichung mit der folgenden Formel angewendet: $eGFR [ml/min/1,73m^2] \approx 0,413 \times \text{Körperlänge [cm]} / \text{Serumkreatinin [mg/dl]}$.^{60,61} Im Weiteren konnte eine Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankungen anhand der eGFR erfolgen. Insgesamt wurde Subgruppen unabhängig ein deutlicher Anstieg der eGFR nach der jeweiligen Nierentransplantation erfasst.

Die eGFR-Verläufe von 24 Patienten mit mindestens fünfjährigem Follow-up nach Transplantation wurden anhand von zwölf Paaren aus je einem Patienten mit KLNTx und einem Patienten mit isolierter NTx verglichen. Die gebildeten Paare hatten zum Zeitpunkt der Transplantation ein ähnliches Alter mit einer maximalen Abweichung von einem Jahr. Der Nachbeobachtungszeitraum nach Transplantation umfasste mindestens fünf Jahre, teilweise auch länger. Initial lag bei der ersten postoperativen eGFR kein gemeinsamer Ausgangswert bei den zugeordneten Paaren vor. Zehn der zwölf Paare (83 %) hatten das gleiche Geschlecht, wovon acht Paare (80 %) männlich und zwei Paare (20 %) weiblich waren. Insgesamt lag der Anteil an männlichen Patienten mit 18 von 24 (75 %) deutlich über den weiblichen Patienten (6/24, 25 %). Bei der Mehrheit der Patienten kam es innerhalb der fünf Jahre zu einem Absinken der eGFR. Die eGFR-Verläufe der Paare waren weitgehend vergleichbar, ohne dass sich systematische Unterschiede zeigten. In Einzelfällen variierte die Nierenfunktion nach Transplantation zwischen dem Patienten mit isolierter NTx und dem Patienten mit KLNTx, jedoch ohne erkennbaren systematischen Trend.

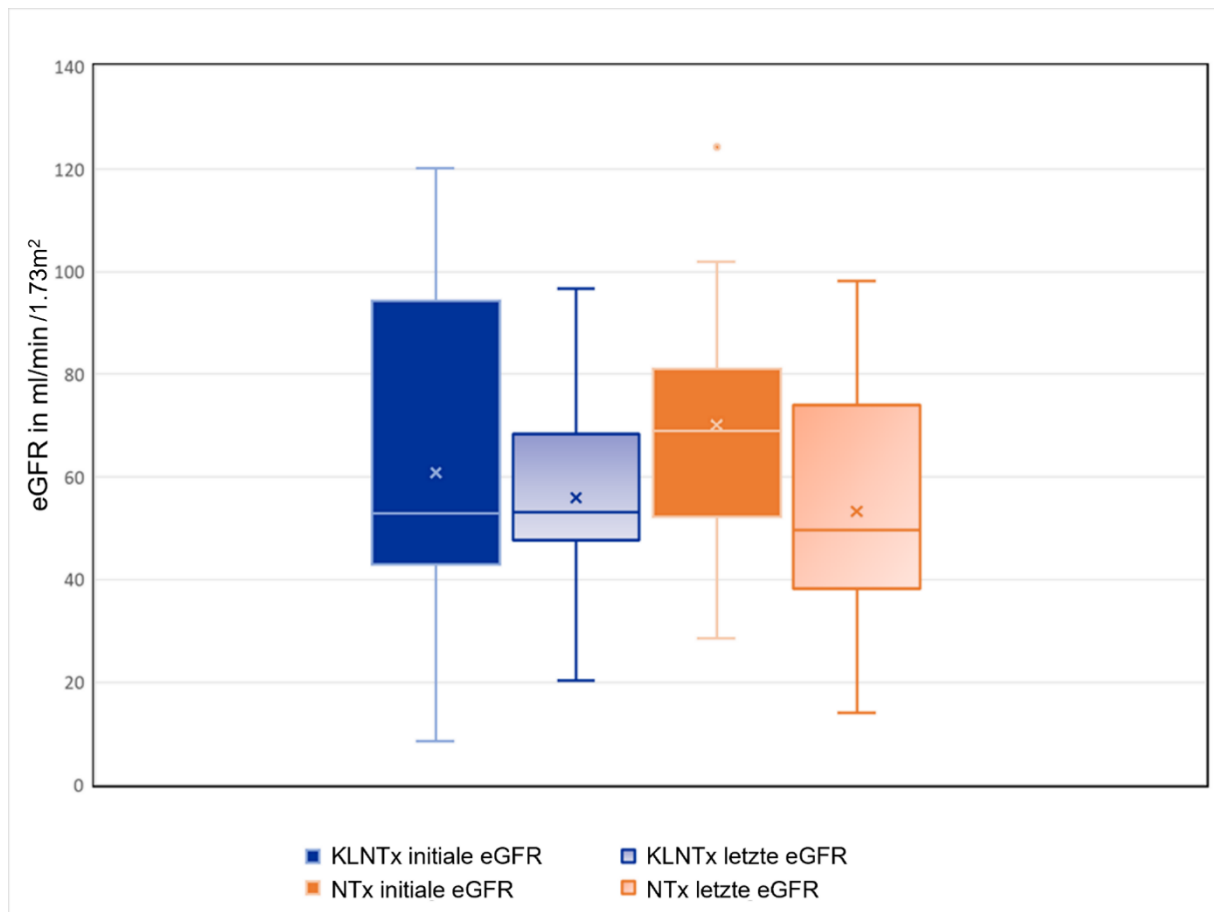


Abbildung 14: Boxplot-Darstellung der postoperativen eGFR der Patienten mit KLNTx und isolierter NTx im Vergleich

In Abbildung 14 wurde der initiale eGFR-Wert mit dem letzten eGFR-Wert nach Transplantation verglichen. Dieser Vergleich basiert auf den jeweils 12 Patienten aus den Subgruppen der KLNTx und isolierten NTx, die zuvor beschrieben wurden. Hierbei war der Beobachtungszeitraum zwischen der ersten und letzten eGFR im Median 7.0 (Q1–Q3: 5.1–8.7) Jahre. Zusätzlich lag ein Follow-up dieser Patienten von mindestens fünf Jahren nach Transplantation vor. Bei den Patienten mit KLNTx lag der Median bei der initialen postoperativen Schätzung bei 52.8 (Q1–Q3: 42.9–94.2) ml/min/1.73m² und bei Patienten mit isolierter NTx bei 68.9 (Q1–Q3: 52.3–81.0) ml/min/1.73m². Die eGFR blieb bei Patienten mit KLNTx über den Zeitraum mit einer letzten medianen eGFR von 53.1 (Q1–Q3: 47.7–68.3) ml/min/1.73m² stabil. Betrachtet man hingegen den Mittelwert zwischen initialer und letzter eGFR dieser Subgruppe zeigte sich ein Abfall von 60.9 auf 55.9 ml/min/1.73m². Der Median bei der letzten eGFR bei Patienten mit isolierter NTx sank auf 49.5 (Q1–Q3: 38.1–74.0) ml/min/1.73m². Der IQR verkleinerte sich bei Patienten mit KLNTx zwischen der initialen und der letzten geschätzten eGFR, blieb jedoch innerhalb der initial geschätzten Range. Im Vergleich hierzu vergrößerte sich der IQR bei Patienten mit isolierter NTx von der initialen zur letzten eGFR und sank unterhalb des initial

geschätzten ersten Quartils. Der Wilcoxon-Test⁷⁶ zeigte für die Subgruppe der KLNTx einen p-Wert von 0.39 und für die Subgruppe der isolierten NTx einen p-Wert von 0.04, sodass sich nur bei der Subgruppe der isolierten NTx ein signifikanter Unterschied zwischen der initialen und der letzten eGFR zeigte (p-Wert <0.05). Die eGFR bei Patienten mit isolierter NTx sank mit einem durchschnittlichen jährlichen Verlust von 2.6 ml/min/1.73m² stärker ab als bei Patienten mit KLNTx, bei denen der durchschnittliche jährliche Verlust 1.1 ml/min/1,73m² betrug. Der jährliche eGFR-Verlust zwischen den beiden Subgruppen ist nicht signifikant (p-Wert >0.05). Dies lässt sich möglicherweise durch die geringe Fallzahl und eine hohe interindividuelle Streuung der eGFR-Veränderungen erklären. Trotz der Unterschiede in Median und Mittelwert konnten in Bezug auf den eGFR-Verlust keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt werden.

4.10 Medikamente

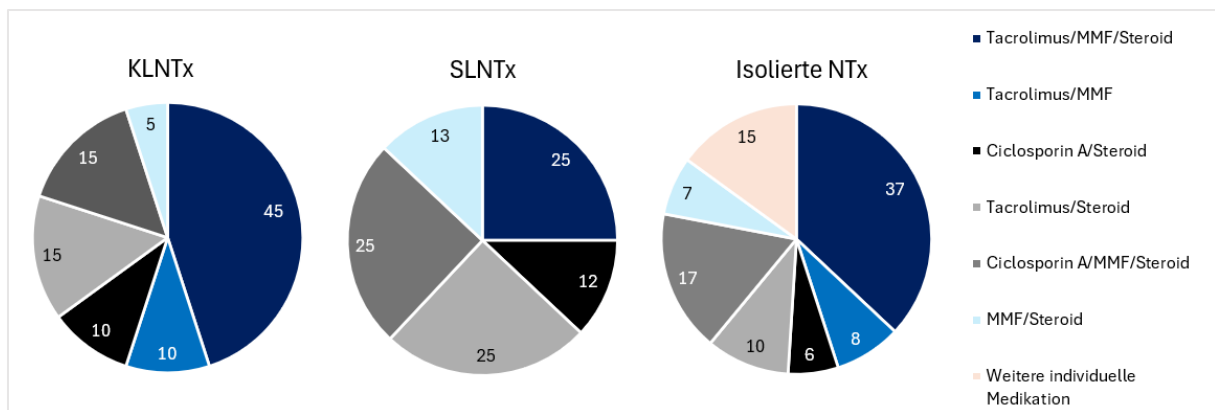


Abbildung 15: Initiale Medikation der Immunsuppressiva

Die ARPKD Patienten erhielten unmittelbar zum Zeitpunkt ihrer individuellen Transplantation eine ausgewählte immunsuppressive Therapie. Bei Betrachtung dieser initialen Medikation wurde zwischen den folgenden verschiedenen immunsuppressiven Medikamentenkombinationen unterschieden: Tacrolimus/MMF/Steroid, MMF/Tacrolimus, Ciclosporin A/Steroid, Tacrolimus/Steroid, MMF/Ciclosporin A/Steroid und MMF/Steroid.

Die am häufigsten verwendete initiale immunsuppressive Kombination war in den Subgruppen der KLNTx, SLNTx und isolierten NTx Tacrolimus, MMF und ein Steroid. Diese Kombination lag bei 45 % der Patienten mit KLNTx, bei 25 % der Patienten mit SLNTX und bei 37 % der Patienten mit isolierter NTx vor. Patienten mit KLNTx erhielten mit jeweils 15 % entweder die Kombination Ciclosporin A/MMF/Steroid oder die Kombination Tacrolimus/Steroid. Bei Patienten mit SLNTx betrug der prozentuale Anteil für diese Kombinationen jeweils 25 %. Patienten mit isolierter NTx erhielten die Kombination Ciclosporin A/MMF/Steroid mit 17 % am

zweithäufigsten. Die immunsuppressive Therapie Tacrolimus/Steroid wurde bei 10 % der Patienten mit isolierter NTx genutzt. Während die Kombination Tacrolimus/MMF bei 10 % der Patienten mit KLNTx und bei 8 % der Patienten mit isolierter NTx genutzt wurde, fand sie bei Patienten mit SLNTx keine Anwendung. Ciclosporin A/Steroid wurde je nach Subgruppe bei 6 % bis 12 % der Patienten eingesetzt. MMF/Steroid wurde am häufigsten bei Patienten mit SLNTx (13 %) angewendet, aber auch bei 5 % der Patienten mit KLNTx und bei 7 % der Patienten mit isolierter NTx. Insbesondere bei Patienten mit isolierter NTx wurden weitere individuelle Kombinationen an Medikamenten verabreicht (15 %) (Abbildung 15).

5. Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse in Relation zu bestehender Forschung

5.1.1. Patientencharakteristika

Die Patienten mit SLNTx waren insbesondere im prä- und perinatalen Verlauf sehr vulnerabel, so lagen hier am häufigsten pränatale Auffälligkeiten sowie perinatale klinische Probleme vor. Dies zeigte sich in einem hohen Anteil an Frühgeburtlichkeit, geringem Geburtsgewicht, niedrigen medianen APGAR-Werten und daraus resultierender postnataler intensiver Betreuung und Beatmung. Zudem gab es in dieser Subgruppe am häufigsten einen pränatal diagnostizierten auffälligen Ultraschallbefund. In der Studie von Burgmaier et al. (2018) wurde ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein pränataler sonographischer Auffälligkeiten und einer frühen Dialysepflicht im ersten Lebensjahr aufgezeigt.⁵ Die Patienten mit SLNTx unserer Kohorte zeigten einen hohen Anteil an pränatalen sonographischen Anomalien wie Oligohydramnien und Nierenzysten, niedrige APGAR-Werte und die Notwendigkeit einer postnatalen Atemunterstützung, die von Burgmaier et al. als Risikofaktoren identifiziert wurden.⁵ Insgesamt erhielten sechs der acht Patienten mit SLNTx (75 %) vor ihrer Transplantation eine Dialyse, drei Patienten (3/6, 50 %) davon innerhalb des ersten Lebensjahres.

Patienten mit KLNTx wurden mehrheitlich bereits zu einem frühen Zeitpunkt symptomatisch und als ARPKD diagnostiziert. Auch in dieser Subgruppe traten sowohl pränatale als auch perinatale Auffälligkeiten auf, jedoch zu einem geringeren Anteil als bei den Patienten mit SLNTx.

Hinsichtlich des prä- und perinatalen Verlaufs stellten sich bei Patienten der KLNTx und der isolierten NTx vergleichbare Verläufe dar. Zudem zeigten sich bei diesen Patienten ähnliche Werte hinsichtlich des medianen Nachbeobachtungszeitraums, des medianen Transplantationsalters, des Gestationsalters bei Geburt sowie des Anteils an Frühgeburtlichkeit.

Der Anteil an Frühgeborenen lag sowohl bei Patienten mit KLNTx (38 %), SLNTx (50 %) als auch bei Patienten mit isolierter NTx (35 %) deutlich über dem Durchschnitt der Frühgeburtlichkeit in Deutschland, welcher für 2023 bei 6.2 % lag.⁷⁷ Klaassen et al. (2007) erläuterten den Zusammenhang zwischen einer kongenitalen Niereninsuffizienz – wie sie auch bei ARPKD Patienten vorliegen kann – und dem damit verbundenen Risiko eines Oligohydramnions, welches wiederum ursächlich für eine Frühgeburt sein kann.⁷⁸ Bei der Subgruppe der SLNTx lag hierzu übereinstimmend der höchste prozentuelle Anteil für eine Frühgeburtlichkeit (4/8, 50 %) sowie für ein Oligohydramnion (6/8, 75 %) vor.

Alle vier Subgruppen zeigten einen niedrigeren Anteil an Spontanpartus im Vergleich zur Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2023, welcher bei 69.1 % lag.⁷⁹ Es gibt verschiedene fetale Indikationen, die eine Sectio notwendig machen. Dazu zählen beispielsweise ein pathologisches/suspektes Kardiotokogramm (CTG), fetale Fehlbildungen oder fetale Makrosomie.⁸⁰ Eine pränatal diagnostizierte ARPKD stellt keine generelle Empfehlung für eine Sectio dar. Bei dem Vorliegen eines Anhydramnions sowie eines massiv vergrößerten fetalen Abdomens durch Nephromegalie kann eine Sectio erwogen werden.⁸¹ Bei einigen Patienten mit KLNTx, SLNTx und isolierter NTx unserer Kohorte zeigte sich pränatal ebenfalls ein Oligo-/Anhydramnion sowie eine renale Hyperplasie (Abbildung 5). Ob dies ursächlich für die Entscheidung zur Sectio war, ließ sich anhand des Datensatzes nicht eindeutig nachvollziehen.

Innerhalb der Subgruppe der isolierten LTx kam es erst spät zu ersten Symptomen sowie zur Diagnosestellung. Während bei Patienten mit isolierter NTx die pränatalen renalen Auffälligkeiten überwogen, zeigten sich bei Patienten mit isolierter LTx pränatal kaum hepatische oder renale Auffälligkeiten. Zudem lagen keine perinatalen Auffälligkeiten vor. Dies stand im Einklang zu einem medianen Transplantationsalter von 9.3 Jahren und somit zum durchschnittlich ältesten Transplantationszeitpunkt.

Auch in weiteren Forschungsarbeiten wurde beschrieben, dass sich Lebersymptome erst spät manifestierten. So resümierten Haumann et al. (2018), dass die hepatozelluläre Funktion bei der ARPKD initial erhalten bleibt, sodass es in der Regel nicht oder erst sehr spät zu einer wesentlichen Erhöhung der Leberwerte kommt.⁸ Gunay-Aygun et al. (2013) erläuterten, dass eine portale Hypertonie bereits im frühen Lebensalter beginnt und mit der Zeit fortschreitet, jedoch initial nicht immer diagnostiziert wird. Folglich wurden Patienten mit leichter Nierenerkrankung erst im späten Kindes- oder Erwachsenenalter diagnostiziert, wenn die portale Hypertonie bereits symptomatisch in Form von z.B. Splenomegalie oder Thrombozytopenie wurde.¹⁷ Dies könnte insbesondere bei den Patienten mit isolierter LTx unserer Kohorte ursächlich für ein spätes Transplantationsalter gewesen sein.

Es zeigten sich subgruppenabhängige Unterschiede im prä- und perinatalen Verlauf, jedoch kaum bei den initialen Symptomen. Wie zu erwarten, traten die Nierenauffälligkeiten bei Diagnosestellung vorrangig bei Patienten mit KLNTx, SLNTx und isolierter NTx auf. Hingegen überwogen die Leberauffälligkeiten bei Patienten mit isolierter LTx, gefolgt von den Patienten mit KLNTx.

5.1.2. Indikationen für KLNTx

Die Indikationen für eine KLNTx mitsamt ihrer Entscheidungsparameter wurden in der Vergangenheit bereits intensiv diskutiert. Hierbei müssen insbesondere der hepatische Phänotyp

sowie die Komplikationen der Lebererkrankungen bei Patienten mit ARPKD berücksichtigt werden. So beschrieben Telega et al. (2013), dass die KLNTx für Patienten mit rezidivierender Cholangitis oder Komplikationen wie einer portalen Hypertension in Betracht gezogen werden sollte. Niedrigere PELD/MELD-Scores könnten toleriert werden, um von den Vorteilen einer KLNTx im Vergleich zu einer isolierten NTx zu profitieren.³⁰ Brinkert et al. (2013) benannten ebenfalls klinische Symptome wie terminale Niereninsuffizienz und schwere portale Hypertonie mit blutenden Varizen als Indikationen für eine KLNTx.²⁰

Die häufigsten Indikationen für eine KLNTx waren in unserer Subgruppe rezidivierende Cholangitiden (23 %), Leberfibrose (23 %), nicht kontrollierbare Varizenblutungen (19 %) und portale Hypertonie (15 %). Diese stehen im Einklang zu den zuvor genannten Indikationen von Telega et al. und Brinkert et al.^{20,30} Für Büscher et al. ist die Indikation zur KLNTx eine Einzelfallentscheidung, welche von einem multidisziplinären Team getroffen werden sollte. Hierbei blieb der optimale Transplantationszeitpunkt undefiniert.²⁸ Auch nach unserer Auswertung ist weiterhin fraglich, inwieweit das Auftreten der oben beschriebenen klinischen Symptome den Zeitpunkt für die Transplantation absehbar macht.

5.1.3. Genotyp-Phänotyp-Korrelation der *PKHD1*-Varianten

Vergleicht man die Subgruppen hinsichtlich ihrer genetischen Testung, wurden innerhalb der Subgruppe der isolierten LTx mit 40 % am wenigsten Patienten getestet. Auch in der Subgruppe der isolierten NTx war der Anteil mit 51 % vergleichsweise gering. Bemerkenswert ist, dass Patienten mit isolierter NTx trotz des höchsten Anteils genetisch bestätigter Diagnosen (63 %) gleichzeitig mit 60 % den niedrigsten Anteil nachgewiesener *PKHD1*-Varianten aufwiesen. Im Vergleich hierzu lag der Anteil an vorliegenden *PKHD1*-Varianten bei Patienten mit KLNTx bei 82 % und bei Patienten mit SLNTx und isolierter LTx bei jeweils 100 %.

Burgmaier et al. (2021) analysierten Genotyp-Phänotyp-Korrelationen an einer aus 304 ARPKD Patienten bestehenden Kohorte, wobei der Schwerpunkt auf den *PKHD1*-Varianten lag. Die Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen Missense-Varianten im *PKHD1*-Gen und dem Auftreten von weniger schweren klinischen Verläufen. Im Gegensatz hierzu führten Null-Varianten im *PKHD1*-Gen zu schweren Krankheitsverläufen, welche bereits früh auftraten und bis hin zur Niereninsuffizienz führten. Patienten mit zwei Null-Varianten zeigten im Vergleich die schlechtesten Leber- und Nierenergebnisse. Beim Vorliegen der Kombination aus einer Null- und einer Missense-Variante zeigten sich keine schlechteren Ergebnisse, sodass vermutet wurde, dass die Missense-Variante den Phänotypen dominieren könnte.⁷¹

Jeweils ein Patient aus den Subgruppen der KLNTx (7 %, 1/14), der SLNTx (17 %, 1/6) und der isolierten NTx (4 %, 1/24) unserer Kohorte besaß zwei Null-Varianten. Obwohl diese

Anteile gering sind, könnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von zwei Null-Varianten, dem damit verbundenen schweren Krankheitsverlauf und einem früheren Transplantationszeitpunkt auch bei diesen drei Subgruppen vermutet werden. Für die Patienten mit isolierter LTx, welche im Vergleich durchschnittlich zu einem späteren Zeitpunkt transplantiert wurden, konnten bei keinem Patienten zwei Null-Varianten festgestellt werden. Ein Patient (50 %) wies die Kombination aus einer Missense- und einer Null-Variante auf und einer (50 %) zeigte zwei Missense-Varianten. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Beobachtungen an unserer Kohorte aufgrund der geringen Fallzahlen lediglich als Tendenz zu interpretieren sind.

5.1.4. Akute und chronische Abstoßungsreaktion

Bisher wurde in verschiedenen Studien bereits die These aufgestellt, dass Patienten mit KLNTx im Vergleich zu Patienten mit SLNTx bzw. isolierter NTx eine geringere Inzidenz an akuter Nierenabstoßung und Transplantatverlust aufzeigen.^{82,83} Es zeigte sich beispielsweise bei einer retrospektiven Studie von Creput et al. (2003), dass bei 4 % der Erwachsenen mit KLNTx (2/45 Patienten) und bei 33 % der Erwachsenen mit isolierter NTx (28/86 Patienten) eine akute Abstoßung auftrat.⁸³ Im Jahr 2001 veröffentlichten Rogers et al. pädiatrische Ergebnisse zur KLNTx und SLNTx. Es zeigte sich auch hier bei Patienten mit KLNTx (2/8, 25 %) weniger wahrscheinlich eine akute Abstoßungsreaktion als bei Patienten mit SLNTx (6/7, 86 %).⁸²

Eine mögliche Erklärung hierfür ist der immunprotektive Effekt eines Leberallotransplantats auf die simultan transplantierte Niere.⁸⁴ Dies wurde u.a. bereits von Baan und Weimar (2011) untersucht.³⁵ Sie begründeten dies mit der sogenannten „Schwammtheorie“: Als Schutzmechanismus für die Niere werden von der Leber die Antikörper gegen menschliche Leukozyten Antigene aufgenommen. Zusätzlich kommt es innerhalb der Leber zu einer Immunaktivierung, die durch die Freisetzung von Zytokinen wie Interleukin-1, Tumornekrosefaktor-alpha und Interleukin-6 ausgelöst wird. Diese Zytokine fungieren als chemotaktische Signalstoffe, die eine Migration verschiedener Immunzellen ins Lebergewebe anregen. Zu diesen Immunzellen gehören regulatorische T-Zellen wie die CD3+T-Zellen, die durch Einschränkung der Autoimmunität eine Abstoßungsreaktion des Transplantats verhindern können. Die Immunzellen sind für die Toleranz gegenüber einem Transplantat von zentraler Bedeutung. Hinzu kommen Makrophagen wie die CD68* Makrophagen, welche für die Phagozytose von abgestorbenem Gewebe und Mikroorganismen zuständig sind und so zur Gewebeheilung beitragen. Über den Faktor NF-KB, welcher in Makrophagen aktiviert wird, erfolgt eine Produktion von entzündungshemmenden Molekülen, sodass die Entzündungsreaktion reguliert werden kann. Es wurde festgestellt, dass es innerhalb der Leber zu einer vermehrten Produktion des Enzyms Indolamin-2,3-Dioxygenase kam, wodurch vermehrt Tryptophan abgebaut wurde. Der Abbau

von Tryptophan führt zur Hemmung der T-Zell-Proliferation und somit zur Hemmung einer weiteren Immunantwort.^{35,85,86} Es handelt sich folglich möglicherweise um einen wichtigen immunprotektiven Mechanismus, der die Leber als Schutzorgan etabliert. Da diese Vorgänge innerhalb der Leber ablaufen, wird die Niere und ihre Funktion geschützt.^{35,85}

Bei einem der 26 Patienten mit KLNTx (4 %) unserer Kohorte kam es zu einem Verlust des Nierentransplantats. Ursächlich hierfür war eine akute Abstoßungsreaktion. Der Verlust des Nierentransplantats erfolgte bereits sieben Tage nach Transplantation und somit zu einem sehr frühen Zeitpunkt. Ähnlich frühe Transplantatverluste wurden bei Patienten mit KLNTx in der Studie von Mekahli et al. (2016) sowie im UNOS-Bericht von La Cerda et al. (2010) beobachtet. Insbesondere innerhalb der ersten sechs Monate nach Transplantation wurde ein Verlust des Nierentransplantats bei Patienten mit KLNTx dokumentiert.^{27,87} Studienübergreifend wurde der frühe Transplantatverlust auf operative Komplikationen, die mit der hohen Komplexität der Operation bei jüngeren Patienten einhergehen, und auf postoperative Infektionen zurückgeführt (siehe 5.1.5).^{88,89} Anders als bei dem Patienten mit KLNTx unserer Kohorte handelte es sich hier also nicht um eine akute Abstoßungsreaktion. Der Zeitraum des Nierentransplantatverlusts stimmte bei den oben genannten Studien mit unserer Kohorte überein, jedoch unterscheiden sich die ursächlichen Faktoren des Verlusts.

In der vorliegenden Auswertung zeigte sich bei 13 der 79 Patienten mit isolierter NTx (16 %) ein Verlust des Transplantats. Die häufigste Ursache war hierbei die akute Abstoßung, die bei sechs der 13 Patienten (46 %) auftrat. Somit trat eine akute Abstoßung bei Patienten mit KLNTx (4 %) seltener auf als bei Patienten mit isolierter NTx (8 %). Dies steht im Einklang zu den Ergebnissen der zuvor genannten Studien und dem immunprotektiven Effekt, der bei KLNTx vermutet wird.^{35,85}

Bei zwei der 13 Patienten mit isolierter NTx (18 %) war eine chronische Abstoßungsreaktion der Grund für den Transplantatverlust. In allen anderen Subgruppen lag keine chronische Abstoßungsreaktion vor. Eine aus dem Jahr 2006 von Simpson et al. veröffentlichte Studie, die auf der UNOS-Datenbank basiert, zeigte eine erhöhte Inzidenz chronischer Abstoßungsreaktionen bei Patienten mit KALT im Vergleich zu Patienten mit KLNTx. Die Abstoßungsrate lag bei Patienten mit KALT sowohl nach sechs Monaten als auch nach einem Jahr nach Transplantation höher als bei Patienten mit KLNTx.⁸⁴ Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Leber bei gleichzeitiger Transplantation auch hinsichtlich einer chronischen Abstoßungsreaktion eine spezifische immunologische Wirkung auf das Nierentransplantat haben könnte.³³ Diese These lässt sich nicht vollständig durch unsere Auswertung stützen, da lediglich in einer Subgruppe mit einer geringen Fallzahl eine chronische Abstoßungsreaktion auftrat.

Ein Patient mit SLNTx unserer Kohorte (13 %) erlitt ein Transplantatverlust der Niere, hier jedoch aufgrund eines abdominellen Kompartments. Sowohl bei Patienten mit KLNTx als auch mit SLNTx kam es in jeweils zwei Fällen zu einem Verlust des Lebertransplantats. Dies erfolgte jedoch nicht unmittelbar perioperativ, sondern bei allen vier Patienten im Zeitraum der ersten drei Monate nach Transplantation. Der Anteil der Lebertransplantatverluste überwog innerhalb der Subgruppe der SLNTx mit 25 % die Subgruppe der KLNTx mit 8 %.

5.1.5. Transplantatüberleben

Vergleicht man die vorliegende Arbeit hinsichtlich des Transplantatüberlebens sowie des Sterberisikos mit den beiden Veröffentlichungen von Brinkert et al. (2013) und Mekahli et al. (2016), zeigen sich folgende Unterschiede: Während sich bei Mekahli et al. eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit KLNTx im Vergleich zu Patienten mit isolierter NTx zeigte²⁷, konnte dies in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte für Patienten nach KLNTx im Vergleich zu Patienten nach isolierter NTx einen nicht signifikanten Trend zu besserem Überleben ohne Nierentransplantatverlust oder Tod (Abbildung 12). Im AReg-PKD Register wurden zwar auch Informationen zum Versterben von Patienten erfasst, allerdings waren die Nachverfolgungszeiten variabel. Patienten, die nach einer Transplantation verstorben sind, wurden womöglich seltener retrospektiv eingeschlossen als Patienten mit einem stabileren Verlauf. In der von Brinkert et al. veröffentlichten Studie wurden Patienten mit KLNTx über einen Zeitraum von etwa fünf Jahren (Median 4.6 Jahre) nach Transplantation beobachtet. Das Lebertransplantatüberleben lag bei 72 % und das Nierentransplantatüberleben bei 88 %.²⁰ Im Vergleich dazu zeigte die Subgruppe der KLNTx der vorliegenden Kohorte nach zehn Jahren mit 80 % ein etwas höheres Überleben des Lebertransplantats, während das Nierentransplantatüberleben mit 88 % dem Ergebnis von Brinkert et al. entsprach.

Die Patienten mit SLNTx und die Patienten mit KLNTx unserer Kohorte wiesen nach zehn Jahren mit 88 % ein übereinstimmendes Transplantatüberleben der Niere auf. Im Gegensatz dazu lag das 10-Jahres-Transplantatüberleben bei Patienten mit isolierter NTx mit 72 % darunter. Opelz et al. (2002) berichten in der internationalen Collaborative Transplant Study (CTS), die zwischen 1985 und 2000 durchgeführt wurde, von vergleichbaren Ergebnissen. Die CTS wurde an Erwachsenen mit verschiedenen Krankheitsbildern durchgeführt, dazu zählten primäre Oxalose, chronische Glomerulonephritis und polyzystische Erkrankungen. Hierbei zeigte sich im ersten Jahr ein signifikant niedrigeres Überleben der Nierentransplantate und ein höheres Risiko für Mortalität der Patienten mit KLNTx. Anschließend zeigten sich jedoch verbesserte langfristige Überlebensraten der transplantierten Nieren sowie ein verbessertes Gesamtüberleben der Patienten mit KLNTx im Vergleich zu den Patienten mit isolierter NTx.⁹⁰

Auch in der vorliegenden Auswertung kam es insbesondere im ersten Jahr zum Verlust des Transplantats der Patienten mit KLNTx, anschließend blieb es weitestgehend stabil.

Die Diskrepanz zwischen dem Transplantatverlust im ersten halben Jahr postoperativ und den vielversprechenden Langzeitergebnissen könnte auf Folgendes zurückgeführt werden: Bei der KLNTx liegt im Vergleich zur isolierten NTx bzw. SLNTx ein größerer Eingriff mit erhöhter operativer und postoperativer Komplexität vor. Zu operativen Komplikationen zählen vaskuläre Komplikationen wie Thrombosen oder Blutungen, Anastomosen Leckagen und Komplikationen der Gallenwege.^{87,88} Dies geht mit technischen Herausforderungen einher, welche insbesondere bei kleinen Kindern aufgrund von beengtem Platz und kleinen anatomischen Strukturen vorliegen. Diese technischen Herausforderungen der KLNTx wurden bei Mekahli et al. als einer der Gründe für eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit KLNTx genannt.²⁷ Zudem stellt sich die Frage, ob Patienten, die eine KLNTx erhalten, aufgrund der bestehenden Leberbeteiligung und daraus resultierenden Lebererkrankungen wie beispielsweise einer portalen Hypertonie, einer Cholangitis oder dem Caroli-Syndrom, bereits präoperativ in einem schwereren Krankheitszustand sind. Dies könnte sich ebenfalls auf die postoperative Mortalität und das Risiko eines frühen Transplantatverlusts auswirken.³⁰ Auch wenn in der vorliegenden Studie anders als bei Mekahli et al.²⁷ langfristig keine erhöhte Mortalität bei Patienten mit KLNTx vorlag, müssen die zuvor genannten Komplikationen einer kombinierten Transplantation auch in Zukunft weiterhin berücksichtigt werden. Dies erfordert eine intensive postoperative Überwachung sowie einen interdisziplinären Austausch.^{29,89}

5.1.6. eGFR

Jalanko et al. (2014) veröffentlichten in ihrer Studie, dass die im Zentrum des Kinderkrankenhauses Helsinki langfristige eGFR bei Patienten mit KLNTx im Durchschnitt 23 % höher war als bei Patienten mit isolierter NTx.⁵² Dies spiegelt sich nicht in den vorliegenden Ergebnissen wider. Im Durchschnitt lag die letzte eGFR nach Transplantation bei den Subgruppen der KLNTx bzw. isolierten NTx auf einem vergleichbaren Niveau (55.9 bzw. 53.2 ml/min/1.73m²). Patienten mit isolierter NTx hatten im Durchschnitt einen stärkeren negativen eGFR-Slope als Patienten mit KLNTx, (2.6 bzw. 1.1 ml/min/1.73m²). Folglich sank die Nierenfunktion nach isolierter NTx im Verlauf stärker ab als nach KLNTx.

5.1.7. Immunsuppressive Kombinationen

Unabhängig von der Subgruppe ist die am häufigsten verwendete immunsuppressive Kombination bei unserer Kohorte Tacrolimus, MMF und ein Steroid. Die zweithäufigste immunsuppressive Therapie ist ebenfalls eine Dreierkombination bestehend aus Ciclosporin A, MMF und einem Steroid. Bei beiden Kombinationen handelt es sich um häufig angewendete

Medikationen zur Immunsuppression, insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko für eine Abstoßung.^{42,50} Wie eingangs beschrieben, besteht die Annahme, dass bei der Kombination aus CNI und MMF eine Reduktion der CNI Dosis zu einer Verringerung der Inzidenz an Nephrotoxizität führen kann.^{56,57,91} In allen Subgruppen wurde für mindestens 50 % der Patienten eine der beiden zuvor genannten Dreierkombination gewählt. Ob die mögliche geringere Inzidenz an Nephrotoxizität zur individuellen Wahl der Immunsuppression geführt hat, lässt sich anhand der Daten nicht erkennen. Hinzu kommt, dass in allen Subgruppen unabhängig von der Kombination der Immunsuppressiva Tacrolimus häufiger als Ciclosporin A eingesetzt wurde. Hierfür könnte ebenfalls die geringere Nephrotoxizität von Tacrolimus im Vergleich zu Ciclosporin A ursächlich gewesen sein.^{92,93} Die Auswahl der initialen immunsuppressiven Therapie nach der jeweiligen Transplantation bleibt eine individuelle Entscheidung, welche vom Abstoßungsrisiko, der Nierenfunktion und den medikamentösen Nebenwirkungen abhängt.

5.2 Stärken und Limitationen

Im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Veröffentlichungen von Brinkert et al.²⁰, Büscher et al.²⁸ und Chapal et al.²⁶ umfasste unsere Auswertung 118 Patienten mit mindestens einer Nieren- und/-oder Lebertransplantation und war folglich teilnehmerstärker. Zwar umfasste die Veröffentlichung von Mekahli et al. 202 Patienten und war somit teilnehmerstärker als die vorliegende Auswertung, hier wurden jedoch nur die Transplantationsformen der isolierten NTx und der KLNTx miteinander verglichen.²⁷ In unserer Auswertung wurden erstmals Patienten mit KLNTx, SLNTx, isolierter NTx und isolierter LTx miteinander verglichen. Zudem wurde für die Leber- und Nierenfunktion das 10-Jahres-Transplantatüberleben angegeben, welches mit weiteren Forschungsergebnissen verglichen werden kann. Grundlage hierfür war das ARegPKD Register, das zu multizentrischen Studien geführt hat. Hierdurch konnten detailliertere Längsschnittdaten zu klinischen ARPKD Verläufen gesammelt werden. Insbesondere wurden detaillierte Daten für den prä- und perinatalen Zeitraum sowie für die Klinik erfasst.⁵⁸

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf. Eine wesentliche Limitation ist, dass sie auf retrospektiven Daten basiert. Dies birgt Risiken wie unvollständige Daten sowie Informations- und Selektionsbiases, welche im Weiteren genauer beschrieben werden. Die Kohorte umfasste insgesamt 118 Patienten, jedoch waren hiervon lediglich acht Patienten der Subgruppe der SLNTx und fünf Patienten der Subgruppe der isolierten LTx zuzuordnen. Deutlich unterschiedliche und teils sehr kleine Gruppengrößen erschweren die Testung von Gruppenunterschieden. Da die ARegPKD Teilnehmer nur teilweise genotypisiert wurden, stellte dies eine weitere Limitation hinsichtlich der nicht vollständigen genetischen Auswertung dar. Ein weiteres Defizit ist, dass alle Patienten unterschiedliche individuelle Beobachtungszeiträume hatten, was sich negativ auf die Vergleichbarkeit auswirkt. Ebenfalls führte die begrenzte

Beobachtungsdauer zu fehlenden Daten. Das Vorliegen unterschiedlicher Nachsorgestandards je nach behandelndem Zentrum reduzierte die Vergleichbarkeit der Daten zusätzlich. Es besteht grundsätzlich eine Abhängigkeit des Ergebnisses des jeweiligen Transplantationsverfahrens vom klinischen Zustand des Patienten vor Operation, welcher im Rahmen dieser retrospektiven Registerstudie nur sehr eingeschränkt wiedergegeben werden konnte.

5.3 Ausblick

Im ARegPKD Register wurden erstmals Daten zu über 500 Patienten mit ARPKD erfasst. Die im Verlauf der Studiendauer kontinuierlich steigende Teilnehmerzahl ermöglichte die Analyse größerer Subgruppen. Hierdurch konnte eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Patienten mit KLNTx, SLNTx, isolierter NTx und isolierter LTx geschaffen werden. Zukünftig wären weitere multizentrische Studien wünschenswert, um die gewonnenen Erkenntnisse zu bestätigen und zu erweitern.

Das Vorgehen für eine Indikationsstellung für KLNTx, SLNTx, isolierte NTx oder isolierte LTx ist aktuell nicht einheitlich und variiert je nach Zentrum und individueller Patientensituation. Anhand dieser statistischen Auswertung wurden die Patientenverläufe mit ihren jeweiligen Transplantationsverfahren auf Basis der weltweit größten ARPKD Kohorte dargestellt. Diese Ergebnisse können zukünftig als Referenzwerte für die interdisziplinäre Entscheidungsfindung herangezogen werden. Gleichzeitig ist zu betonen, dass es sich hierbei nicht um eine Handlungsanweisung handelt. Stattdessen sollen die gewonnen Erkenntnisse als Grundlage für weitere Studien und als Unterstützung für individualisierte Therapieentscheidungen dienen. Ein Ziel zukünftiger Forschungsarbeiten sollte die Standardisierung der Indikationskriterien für die verschiedenen Transplantationsverfahren bei ARPKD Patienten sein.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Steinkamm C, Becker J, Mücher G. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Mol Med (Berl)* 1998; **76**: 303–09.
<https://doi.org/10.1007/s001090050221>
- 2 Ebner K, Liebau MC. Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung. *Nephrologe* 2014; **9**: 312–18. <https://doi.org/10.1007/s11560-014-0887-8>
- 3 Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol* 2015; **30**: 15–30.
<https://doi.org/10.1007/s00467-013-2706-2>
- 4 Bergmann C, Senderek J, Sedlacek B, et al. Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1). *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 76–89. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000039578.55705.6e>
- 5 Burgmaier K, Kunzmann K, Ariceta G, et al. Risk Factors for Early Dialysis Dependency in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *J Pediatr* 2018; **199**: 22-28.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.052>
- 6 Bergmann C, Senderek J, Windelen E, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005; **67**: 829–48. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00148.x>
- 7 Burgmaier K, Kilian S, Arbeiter K, et al. A risk score to predict kidney survival in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease at the age of two months. *Kidney Int* 2025; **107**: 903–15. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.01.023>
- 8 Haumann S, Burgmaier K, Bergmann C, Müller RU, Liebau MC. Erbliche Zystennierenerkrankungen: Autosomal-dominante und autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD und ARPKD). *Medizinische Genetik* 2018; **30**: 422–28.
<https://doi.org/10.1007/s11825-018-0224-0>
- 9 Dettmer A. Polyzystische Lebererkrankungen. eMedpedia - DGIM Innere Medizin. Berlin/Heidelberg. Springer Medizin. https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/dgim-innere-medicin/polyzystische-lebererkrankungen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_149 (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).

- 10 Pschyrembel Online. Kongenitale hepatische Fibrose. Berlin. Walter de Gruyter GmbH. <https://www.pschyrembel.de/Kongenitale%20hepatische%20Fibrose/K07S0> (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).
- 11 Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF). *Pediatr Radiol* 2009; **39**: 100–11. <https://doi.org/10.1007/s00247-008-1064-x>
- 12 Caroli L, Soupalt R, Kosswakowski J, Plocker L, Paradowska. La dilatation polykystique congénitale des voies biliaires intra-hépatiques; essai de classification. *Sem Hop* 1958; **34**: 488-95/SP.
- 13 Ananthakrishnan AN, Saeian K. Caroli's disease: identification and treatment strategy. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; **9**: 151–55. <https://doi.org/10.1007/s11894-007-0010-7>
- 14 Kyalwazi B, Kudaravalli P, John S. Caroli Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513307/?utm_source=chatgpt.com#article-18956.r14 (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).
- 15 Burgmaier K, Gimpel C, Schaefer F, Liebau M. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease - PKHD1. 2001. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, ed. GeneReviews®. Seattle (WA), 1993-2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1326/> (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).
- 16 Patil A, Sweeney WE, Avner ED, Pan C. Childhood Polycystic Kidney Disease. In: Li X, ed. Polycystic Kidney Disease. Brisbane (AU), 2015: 21–60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK373381/> (zuletzt abgerufen am 18.05.2025). <https://doi.org/10.15586/codon.pkd.2015.ch2>
- 17 Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, et al. Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Gastroenterology* 2013; **144**: 112-121.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.056>
- 18 Burgmaier K, Kilian S, Bammens B, et al. Clinical courses and complications of young adults with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). *Sci Rep* 2019; **9**: 7919. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43488-w>
- 19 Abdul Majeed N, Font-Montgomery E, Lukose L, et al. Prospective evaluation of kidney and liver disease in autosomal recessive polycystic kidney disease-congenital hepatic

fibrosis. *Mol Genet Metab* 2020; **131**: 267–76.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.08.006>

- 20 Brinkert F, Lehnhardt A, Montoya C, et al. Combined liver-kidney transplantation for children with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): indication and outcome. *Transpl Int* 2013; **26**: 640–50. <https://doi.org/10.1111/tri.12098>
- 21 Shastry SM, Kolte SS, Sanagapati PR. Potter's Sequence. *J Clin Neonatol* 2012; **1**: 157–59. <https://doi.org/10.4103/2249-4847.101705>
- 22 Potter E. Facial characteristics of infants with bilateral renal agenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1946; **51**: 885–88. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)39968-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)39968-9)
- 23 Liebau MC. Early clinical management of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021; **36**: 3561–70. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04970-8>
- 24 Alzarka B, Morizono H, Bollman JW, Kim D, Guay-Woodford LM. Design and Implementation of the Hepatorenal Fibrocystic Disease Core Center Clinical Database: A Centralized Resource for Characterizing Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Other Hepatorenal Fibrocystic Diseases. *Front Pediatr* 2017; **5**: 80.
<https://doi.org/10.3389/fped.2017.00080>
- 25 Gimpel C, Avni FE, Bergmann C, et al. Perinatal Diagnosis, Management, and Follow-up of Cystic Renal Diseases: A Clinical Practice Recommendation With Systematic Literature Reviews. *JAMA Pediatr* 2018; **172**: 74–86. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3938>
- 26 Chapal M, Debout A, Dufay A, et al. Kidney and liver transplantation in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease: a multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27**: 2083–88. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr588>
- 27 Mekahli D, van Stralen KJ, Bonthuis M, et al. Kidney Versus Combined Kidney and Liver Transplantation in Young People With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Data From the European Society for Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant (ESPN/ERA-EDTA) Registry. *Am J Kidney Dis* 2016; **68**: 782–88. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.06.019>
- 28 Büscher R, Büscher AK, Cetiner M, et al. Combined liver and kidney transplantation and kidney after liver transplantation in children: Indication, postoperative outcome, and long-term results. *Pediatr Transplant* 2015; **19**: 858–65. <https://doi.org/10.1111/petr.12595>

- 29 Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, et al. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *J Pediatr* 2014; **165**: 611–17.
- 30 Telega G, Cronin D, Avner ED. New approaches to the autosomal recessive polycystic kidney disease patient with dual kidney-liver complications. *Pediatr Transplant* 2013; **17**: 328–35. <https://doi.org/10.1111/petr.12076>
- 31 Seckinger J, Tönshoff B, Stremmel W, Zeier M, Schmidt J. Die kombinierte und sequentielle Leber-Nieren-Transplantation. *Dtsch med Wochenschr* 2010; **135**: 2333. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248660>
- 32 Grenda R, Kaliciński P. Combined and sequential liver-kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2018; **33**: 2227–37. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3880-4>
- 33 Taner T, Heimbach JK, Rosen CB, Nyberg SL, Park WD, Stegall MD. Decreased chronic cellular and antibody-mediated injury in the kidney following simultaneous liver-kidney transplantation. *Kidney Int* 2016; **89**: 909–17. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.10.016>
- 34 Fung J, Makowka L, Tzakis A, et al. Combined liver-kidney transplantation: analysis of patients with preformed lymphocytotoxic antibodies. *Transplantation proceedings* 1988; **20**: 88–91.
- 35 Baan CC, Weimar W. How does auxiliary liver transplantation regulate alloreactivity in sensitized kidney transplant patients? *Transplantation* 2011; **91**: 823–24. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182100f9a>
- 36 Davis ID, Ho M, Hupertz V, Avner ED. Survival of childhood polycystic kidney disease following renal transplantation: the impact of advanced hepatobiliary disease. *Pediatr Transplant* 2003; **7**: 364–69. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3046.2003.00094.x>
- 37 Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp HL, Matas AJ, Chavers BM. Morbidity from congenital hepatic fibrosis after renal transplantation for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Transplant* 2002; **2**: 360–65. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20412.x>
- 38 McDonald RA. Nierentransplantation bei Kindern: Immunsuppression. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-children-immunosuppression?search=immunosuppression-in-renal-transplantation-inchildren&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).

- 39 Cornell LD, Smith RN, Colvin RB. Kidney transplantation: mechanisms of rejection and acceptance. *Annu Rev Pathol* 2008; **3**: 189–220. <https://doi.org/10.1146/annurev.path-mechdis.3.121806.151508>
- 40 Horina JH, Horina G, Holzer H. Transplantatabstoßung und Möglichkeiten der Abstoßungstherapie. In: Lenz K, Laggner AN, Kleinberger G, Ritz R, Schuster H-P, Stockenhuber F, eds. *Transplantation*, vol 8. Vienna: Springer Vienna, 1995: 165–71. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-7678-8_20
- 41 Schrezenmeier E, Dörner T, Halleck F, Budde K. Cellular Immunobiology and Molecular Mechanisms in Alloimmunity-Pathways of Immunosuppression. *Transplantation* 2024; **108**: 148–60. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004646>
- 42 Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren Nordrhein-Westfalens, Korrespondenz-Autorin Prof. Dr. med. Barbara Suwelack. Manual zur Vereinheitlichung der Evaluation vor Nierentransplantation und Nierenlebendspende, der Wartelistenführung vor Nierentransplantation und zur Nachsorge nach Nierentransplantation und Nierenlebendspende. https://www.d-t-g-online.de/images/Downloads/Manual_Nierentransplantation_10-2018.pdf (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).
- 43 Lichtenstern C, Müller M, Schmidt J, Mayer K, Weigand MA. Intensivtherapie nach Transplantation solider Organe. *Anaesthesist* 2010; **59**: 1135-52; quiz 1153-4. <https://doi.org/10.1007/s00101-010-1822-7>
- 44 Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 1995; **270**: 286–90. <https://doi.org/10.1126/science.270.5234.286>
- 45 Bamberger CM, Schulte HM. Glukokortikoide — Teil I Wirkmechanismen und Nebenwirkungen. *Internist* 1997; **38**: 366–70. <https://doi.org/10.1007/PL00002641>
- 46 Mayer K, Müller M, Schmidt J, Weigand MA. Intensivbehandlung nach Transplantation solider Organe. *Die Intensivmedizin* 2014: 1219–43. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54953-3_90
- 47 Klawitter J, Nashan B, Christians U. Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different. *Expert Opin Drug Saf* 2015; **14**: 1055–70. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1040388>
- 48 Dellas C. Kurzlehrbuch Pharmakologie. München: Elsevier, 2022. S. 392.

- 49 Seifert R. Basiswissen Pharmakologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2021. S.167.
- 50 Budde K, Giessing M, Liefeldt L, Neumayer H-H, Glander P. Moderne Immunsuppressiva nach Nierentransplantation Standard oder massgeschneidert? *Urologe A* 2006; **45**: 9–17. <https://doi.org/10.1007/s00120-005-0958-6>
- 51 Rabiee A, Girone G, Davis JPE. Brief overview of immunosuppression and its side effects after liver transplantation. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2023; **21**: 160–64. <https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000035>
- 52 Jalanko H, Pakarinen M. Combined liver and kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2014; **29**: 805-14; quiz 812. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2487-7>
- 53 Pallet N. Calcineurin inhibitors nephrotoxicity revisited. *Am J Transplant* 2021; **21**: 2929–30. <https://doi.org/10.1111/ajt.16590>
- 54 Nogueiras-Álvarez R, Mora-Cuesta VM, Cifrián-Martínez JM, Cos-Cossío MÁ de, Del García-Sáiz MM. Calcineurin inhibitors' impact on cardiovascular and renal function, a descriptive study in lung transplant recipients from the North of Spain. *Sci Rep* 2022; **12**: 21207. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25445-2>
- 55 Mehrabi A, Fonouni H, Ayoub E, et al. A single center experience of combined liver kidney transplantation. *Clin Transplant* 2009; **23 Suppl 21**: 102–14. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.01146.x>
- 56 Zhang W, Fung J. Limitations of current liver transplant immunosuppressive regimens: renal considerations. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2017; **16**: 27–32. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(16\)60167-4](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(16)60167-4)
- 57 Karie-Guigues S, Janus N, Saliba F, et al. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study. *Liver Transpl* 2009; **15**: 1083–91. <https://doi.org/10.1002/lt.21803>
- 58 Ebner K, Feldkoetter M, Ariceta G, et al. Rationale, design and objectives of ARegPKD, a European ARPKD registry study. *BMC Nephrol* 2015; **16**: 22. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0002-z>
- 59 Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Deget F, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender.

- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische, Nephrologie. *Acta Paediatr* 1996; **85**: 437–45.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14056.x>
- 60 Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 1984; **104**: 849–54.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80479-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80479-5)
- 61 Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016; **31**: 798–806.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfv454>
- 62 Figueroa L, McClure EM, Swanson J, et al. Oligohydramnios: a prospective study of fetal, neonatal and maternal outcomes in low-middle income countries. *Reprod Health* 2020; **17**: 19. <https://doi.org/10.1186/s12978-020-0854-y>
- 63 Cunningham FG, Williams JW, eds. Williams obstetrics. New York, NY: McGraw-Hill Medical, 2010.
- 64 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie: Prävention und Therapie der Frühgeburt. AWMF-Register Nr.: 015-025. 2020. https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-025l_S2k_Praevention-Therapie-Fruehgeburt_2025-03-verlaengert.pdf (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).
- 65 Committee on Obstetric Practice American Academy of Pediatrics—Committee on Fetus and Newborn. Committee Opinion No. 644: The Apgar Score. *Obstet Gynecol* 2015; **126**: e52–e55. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001108>
- 66 Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; **32**: 260–67.
- 67 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie: Nierenzysten-zystische-Nierenerkrankungen-Kinder. AWMF Register Nr. 166/003. 2020. https://register.awmf.org/assets/guidelines/166-003l_S2k_Nierenzysten-zystische-Nierenerkrankungen-Kinder_2020-05_1.pdf?utm_source=chatgpt.com (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).
- 68 Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; **17**: 405–24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>

- 69 Al Alawi I, Molinari E, Al Salmi I, Al Rahbi F, Al Mawali A, Sayer JA. Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive polycystic kidney disease in Oman. *BMC Nephrol* 2020; **21**: 347. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02013-2>
- 70 Sharp AM, Messiaen LM, Page G, et al. Comprehensive genomic analysis of PKHD1 mutations in ARPKD cohorts. *J Med Genet* 2005; **42**: 336–49. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.024489>
- 71 Burgmaier K, Brinker L, Erger F, et al. Refining genotype-phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and PKHD1 gene variants. *Kidney Int* 2021; **100**: 650–59. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.019>
- 72 ClinVar. Variation ID 2780089: PKHD1 gene variant c.1260delC. 2024. Bethesda, MD, USA. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/2780089/> (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).
- 73 ClinVar. Variation ID 3379683 : PKHD1 gene variant c.274C>G. 2024. Bethesda, MD, USA. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/3379683/> (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).
- 74 ClinVar. Variation ID 555142 : PKHD1 gene variant c.9370C>T. 2024. Bethesda, MD, USA. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/555142/> (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).
- 75 ClinVar. Variation ID 2136421: PKHD1 gene variant c.1418T>G. 2023. Bethesda, MD, USA. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/2136421/> (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).
- 76 Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. In: Kotz S, Johnson NL, eds. *Breakthroughs in Statistics. Methodology and Distribution*. New York: Springer, 1992: 196–202. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-4380-9_16. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9_16
- 77 Deutsches Ärzteblatt. Anteil der Frühgeburten bleibt auf konstantem Niveau. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/155754/Anteil-der-Fruehgeburten-bleibt-auf-konstantem-Niveau> (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).

- 78 Klaassen I, Neuhaus TJ, Mueller-Wiefel DE, Kemper MJ. Antenatal oligohydramnios of renal origin: long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**: 432–39. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl591>
- 79 Statistisches Bundesamt. Fast ein Drittel aller Geburten im Jahr 2021 durch Kaiserschnitt. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2023/02/PD23_N009_231.html (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).
- 80 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie "Sectio caesarea". AWMF-Register Nr.: 015-084. 2020. https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-084I_S3_Sectio-caesarea_2020-06_1_02.pdf (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).
- 81 Bohnhorst B, Kaisenberg CS von. Geburtsmodus bei fetalen Fehlbildungen. eMedpedia - Die Geburtshilfe. Berlin. Springer Medizin. https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/die-geburtshilfe/geburtsmodus-bei-fetalen-fehlbildungen?epedia-Doi=10.1007%2F978-3-662-44369-9_75&utm_source=chatgpt.com (zuletzt abgerufen am 18.05.2025).
- 82 Rogers J, Bueno J, Shapiro R, et al. Results of simultaneous and sequential pediatric liver and kidney transplantation. *Transplantation* 2001; **72**: 1666–70. <https://doi.org/10.1097/00007890-200111270-00016>
- 83 Creput C, Durrbach A, Samuel D, et al. Incidence of renal and liver rejection and patient survival rate following combined liver and kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; **3**: 348–56. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00050.x>
- 84 Simpson N, Cho YW, Cicciarelli JC, Selby RR, Fong T-L. Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: Analysis of UNOS Database. *Transplantation* 2006; **82**: 1298–303. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000241104.58576.e6>
- 85 Ingelsten M, Karlsson-Parra A, Granqvist AB, et al. Postischemic inflammatory response in an auxiliary liver graft predicts renal graft outcome in sensitized patients. *Transplantation* 2011; **91**: 888–94. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182100f19>
- 86 Coleman CA, Muller-Trutwin MC, Apetrei C, Pandrea I. T regulatory cells: aid or hindrance in the clearance of disease? *J Cell Mol Med* 2007; **11**: 1291–325. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00087.x>

- 87 La Cerda F de, Jimenez WA, Gjertson DW, Venick R, Tsai E, Ettenger R. Renal graft outcome after combined liver and kidney transplantation in children: UCLA and UNOS experience. *Pediatr Transplant* 2010; **14**: 459–64. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2009.01264.x>
- 88 Bacchetta J, Mekahli D, Rivet C, Demède D, Leclerc A-L. Pediatric combined liver-kidney transplantation: a 2015 update. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2015; **20**: 543–49. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000225>
- 89 Herden U, Kemper M, Ganschow R, et al. Surgical aspects and outcome of combined liver and kidney transplantation in children. *Transpl Int* 2011; **24**: 805–11. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01278.x>
- 90 Opelz G, Margreiter R, Döhler B. Prolongation of long-term kidney graft survival by a simultaneous liver transplant: the liver does it, and the heart does it too. *Transplantation* 2002; **74**: 1390–1394; Diskussion 1370–1371. <https://doi.org/10.1097/00007890-200211270-00008>
- 91 Eckhoff DE, McGuire BM, Frenette LR, Contreras JL, Hudson SL, Bynon JS. Tacrolimus (FK506) and mycophenolate mofetil combination therapy versus tacrolimus in adult liver transplantation. *Transplantation* 1998; **65**: 180–87. <https://doi.org/10.1097/00007890-199801270-00006>
- 92 Nankivell BJ, P'Ng CH, O'Connell PJ, Chapman JR. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Through the Lens of Longitudinal Histology: Comparison of Cyclosporine and Tacrolimus Eras. *Transplantation* 2016; **100**: 1723–31. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001243>
- 93 Martins L, Ventura A, Branco A, et al. Cyclosporine versus tacrolimus in kidney transplantation: are there differences in nephrotoxicity? *Transplantation proceedings* 2004; **36**: 877–79. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.03.083>

7. Anhang

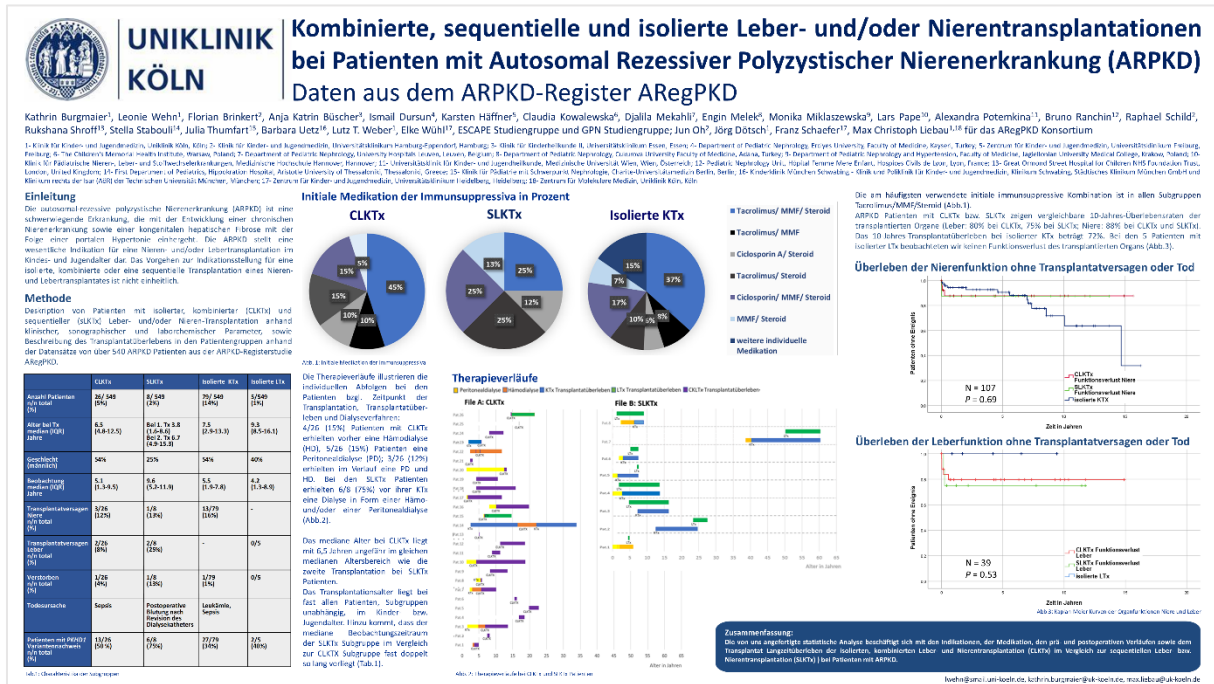
7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologische Darstellung der explantierten Niere mit fortgeschrittener multizystischer Malformation von Patienten mit ARPKD ²⁰	10
Abbildung 2: Histologische Darstellung des Leberexplantates mit fortgeschrittener Septumfibrose im Übergang zur Zirrhose bei Patienten mit ARPKD ²⁰	10
Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der Immunsuppressiva in Anlehnung an Dellas (2022) ⁴⁸ und Seifert (2021) ⁴⁹	13
Abbildung 4: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ARPKD	21
Abbildung 5: Pränatale Auffälligkeiten	23
Abbildung 6: APGAR-Verläufe	26
Abbildung 7: Perinatale Auffälligkeiten	28
Abbildung 8: Perinatale Atemunterstützung eingeteilt nach Subgruppen	29
Abbildung 9: Initiale Symptome I	32
Abbildung 10: Initiale Symptome II	33
Abbildung 11: Nierenauffälligkeiten bei Diagnoseerstellung	34
Abbildung 12: Überleben des Nierentransplantats ohne Transplantatversagen oder Tod	41
Abbildung 13: Überleben des Lebertransplantats ohne Transplantatversagen oder Tod	42
Abbildung 14: Boxplot-Darstellung der postoperativen eGFR der Patienten mit KLNTx und isolierter NTx im Vergleich	44
Abbildung 15: Initiale Medikation der Immunsuppressiva	45

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika der einzelnen Subgruppen	20
Tabelle 2: Patientencharakteristika – pränatale Auffälligkeiten	24
Tabelle 3: Patientencharakteristika – perinatale Auffälligkeiten	30
Tabelle 4: Nieren- und Leberauffälligkeiten bei Diagnosestellung.....	35
Tabelle 5: KLNTx – Auswertung PKHD1-Varianten	38
Tabelle 6: SLNTx – Auswertung PKHD1-Varianten	38
Tabelle 7: Isolierte NTx – Auswertung PKHD1-Varianten	40
Tabelle 8: Isolierte LTx – Auswertung PKHD1-Varianten.....	40

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen



E-Poster zur Jahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie 2021 – Digitale Vorstellung