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

Prävalenz und Komplikationen der hepatischen Manifestation bei Patienten mit ARPKD.

Analyse anhand einer internationalen multizentrischen Kohorte

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

vorgelegt von
Benjamin Leidig
aus Bergisch Gladbach

promoviert am 25. Januar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. M. C. Liebau
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. T. Goeser

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.[1]

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 Professor Dr. med. M. C. Liebau

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/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 liegenden Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in der Kinderklinik Köln – Pädiatrische Nephrologie, Immunologie und Hypertensiologie von Herr PD Dr. med. M. C. Liebau zur Verfügung gestellt. Der verwendete Datensatz wurden von mir selbst mittels SPSS Statistics (Version 26) 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 30.03.2022

Unterschrift: .....

[1]Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. med. M.C. Liebau und PD Dr. med. K. Burgmaier für die Ermöglichung der Arbeit und für die Unterstützung bei dieser.

Außerdem danke ich meiner Familie und meinen Eltern für ihre Geduld und die stetigen Zusprüche.

Ich widme diese Arbeit meiner Großmutter.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 8

1 Zusammenfassung 10

2 Einleitung 11

2.1 Genetik 13

2.2 Klinische Präsentation 14

2.2.1 Kongenitale hepatische Fibrose 16

2.2.2 Caroli-Syndrom 18

2.3 Diagnostik 19

2.4 Genotyp-Phänotyp-Korrelation 20

2.5 Zielsetzung 22

3 Material und Methoden 23

3.1 Das ARegPKD-Register 23

3.1.1 Patientenrekrutierung 23

3.2 Statistische Auswertung 25

4 Ergebnisse 26

4.1 Genetik 27

4.2 Auswertung des Datensatzes hinsichtlich erstdokumentierter leberassoziierter Auffälligkeiten vor Leber- oder kombinierter Leber/Nierentransplantation 29

4.2.1 Erstdokumentierte leberassoziierte Auffälligkeiten bei der klinischen Untersuchung 30

4.2.2 Erstdokumentierte leberassoziierte Auffälligkeiten in der Sonographie 31

4.2.3 Erstdokumentierte laborchemische Auffälligkeiten 32

4.3 Komplikationen des hepatischen Phänotyps 33

4.3.1 Portocavale Anastomosen 34

4.3.2 Cholangitiden 44

4.4 Altersabhängige Prävalenz hepatischer Manifestationen der ARPKD 49

4.5 Altersabhängige Inzidenz der jeweiligen hepatisch assoziierten Parameter 50

4.6 Transplantation 51

4.6.1 Vergleich zwischen dem Patientenkollektiv LTx/CKLTx und nicht lebertransplantierten Patienten 54

4.7 Weitere chirurgische Therapie 61

4.8 Untersuchung des Gesamtkollektivs hinsichtlich des Auftretens einer portalen Hypertension, respektive eines schweren Leberereignisses 61

4.8.1 Analyse des Patientenkollektivs mit portaler Hypertension 63

4.8.2 Analyse des Patientenkollektivs mit schwerem Leberereignis 71

4.9 Analyse weiterer laborchemischer Parameter 78

4.10 Mortalität 81

4.11 Genotyp/Phänotyp - Korrelation 84

5 Diskussion 89

5.1 Analyse der Ergebnisse hinsichtlich des hepatischen Phänotyps der ARPKD 89

5.1.1 Hepatisch assoziierte Manifestation der ARPKD 89

5.1.2 Hepatisch assoziierte Komplikationen der ARPKD 91

5.1.3 Transplantation 92

5.1.4 Portale Hypertension/Schweres Leberereignis 93

5.2 Analyse der Ergebnisse anhand publizierter Daten hinsichtlich der hepatischen Manifestation bei ARPKD 95

5.2.1 Übersicht der Datenlage 95

5.2.2 Hepatische Manifestation bei ARPKD 96

5.2.3 ARPKD und Transplantation 102

5.2.4 Genotyp-Phänotyp-Korrelation 105

5.3 Strategien des Therapiemanagements bei ARPKD mit hepatischer Manifestation 107

6 Literatur 113

7 Anhang 120

7.1 Abbildungsverzeichnis 120

7.2 Tabellenverzeichnis 121

8 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen 123

Abkürzungsverzeichnis

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADPKD	Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
ARPKD	Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung
CDG	Congenital Disorders of Glycosylation
CHF	Congenitale Hepatische Fibrose
CLKTx	kombinierte Leber-und Nierentransplantation
CT	Computertomographie
DP	Duktalplatte
DPM	Duktalplattenmissbildung (ductal plate malformation)
DZIP1L	DAZ interacting protein 1-like Gen
EST	endoskopische Sklerotherapie
EVL	endoskopische Varizenligatur
FC	Fibrocystin/Polyductin
HNF1ß	Hepatozyten-Kernfaktor-1ß (hepatocyte nuclear factor)
HSC	hepatischen Sternzellen (hepatic stellate cells)
KTx	Nierentransplantation
LTx	Lebertransplantation

MCL	Medioklavikularlinie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
NEOCYST	Netzwerk für früh einsetzende zystische Nierenerkrankungen
NHGRI	Nationale Human Genome Research Institute
NSBB	nicht-selektive Betablocker
PC-1	Polycystin-1
PC-2	Polycystin-2
PKD	Polyzystische Nierenerkrankung
PHKD1	Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1-Gen
TIPSS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent Shunt
UDCA	Ursodesoxycholsäure

1 Zusammenfassung

Das ARegPKD-Register ist ein internationales multizentrisches Register zur Erfassung von Patienten mit ARPKD und der Dokumentation des jeweiligen Krankheitsverlaufs. Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, die Entwicklung und Komplikationen des hepatischen Phänotyps (CHF) bei Patienten mit ARPKD über den angegebenen Zeitraum darzustellen. Die berichteten Daten des ARegPKD-Registers dienen der genaueren Charakterisierung der hepatischen Manifestationen bei Patienten mit ARPKD und unterstreichen den Stellenwert hepatisch assoziierter Komplikationen. Bereits bei Diagnosestellung liegen bei 27,3% der Patienten Anzeichen einer hepatischen Fibrose vor, Leberzysten werden in 18,5% der Patienten beschrieben. Eine portale Hypertension manifestiert sich bei 45,8% betroffener Patienten in einem mittleren Alter von 7,5 Jahren; zu einem schweren Leberereignis kommt es während des Beobachtungszeitraums bei 10,0% der Patienten im mittleren Alter von 9,3 Jahren. Der Stellenwert einer Thrombozytopenie als prognostischer Marker einer hepatischen Manifestation bei ARPKD wird mit signifikant vermehrtem Auftreten bereits im dritten Lebensjahr in den Patientenkollektiven mit portaler Hypertension sowie mit schwerem Leberereignis durch die Registerdaten untermauert.

Hinsichtlich einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation weist das ARegPKD-Register bei Patienten mit portaler Hypertension signifikant häufiger homozygote Missense-Varianten auf, während trunkierende Varianten sowie die Kombination einer Missense-Variante mit einer trunkierenden Variante signifikant häufiger im Patientenkollektiv ohne portale Hypertension nachgewiesen werden. Wie bekannt [1,2] sind auch milder verlaufende klinische Verläufe bei Patienten mit homozygoten Missense-Varianten möglich.

Für das Therapiemanagement der jeweils individuellen Krankheitsverläufe mit ausgeprägter klinischer Variabilität sind weitere differenzierte Studien und Subgruppenanalysen hinsichtlich einzelner Manifestationen sowie die weitere Nachverfolgung von Langzeitverläufen im Rahmen der Registerstudie dringend notwendig.

2 Einleitung

Die autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) ist eine schwere hepatorenale fibrozystische Erkrankungen mit prädominant pränatalem sowie juvenilem Auftreten. Neben einer meist frühzeitig einsetzenden renalen Manifestation weisen die Patienten eine obligate hepatische Organbeteiligung auf. Das phänotypische Spektrum sowie die Ausprägung der jeweiligen Organmanifestation variieren. In etwa der Hälfte der Patienten zeigen sich bereits pränatale sonographische Auffälligkeiten, wie beispielsweise bilateral vergrößerte echoreiche Nieren [3]. Bei frühzeitiger Nierenfunktionseinschränkung kann ein Oligohydramnion vorliegen, mit der Gefahr einer pulmonalen Hypoplasie mit konsekutiver respiratorischer Insuffizienz und deutlich erhöhter Mortalität. Es ist wiederholt geschätzt worden, dass ca. 30% der Neugeborenen an einer respiratorischen Insuffizienz aufgrund der pulmonalen Hypoplasie in Kombination mit Thoraxkompression durch die bilateral vergrößerten Nieren versterben [4]. Aktuellere Daten aus den USA zeigen ca. 80% Überlebensrate [5]. Wenn die Niereninsuffizienz nicht bereits peri- oder neonatal besteht, manifestiert sie sich im Verlauf, und in ungefähr 40-60% der Fälle besteht bereits im Alter von 20 Jahren eine dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz [6]. ARPKD Patienten, die die neonatale Periode überleben, weisen eine gute Langzeit Überlebenswahrscheinlichkeit und ein Überleben bis weit ins Erwachsenenalter auf [7]. Mit zunehmendem Alter scheinen die obligaten Lebermanifestationen im Rahmen der kongenitalen hepatischen Fibrose (CHF), sowie gegebenenfalls des Caroli-Syndroms und damit verbundener Komplikationen in den Vordergrund zu treten. Mitunter stellt die hepatische Manifestation die vorherrschende phänotypische Ausprägung dar, so dass die Erstdiagnose einer ARPKD in Einzelfällen erst im fortgeschrittenen Lebensalter gestellt werden kann [7]. Die Abbildung 1 zeigt bildmorphologische Befunde bei ARPKD Patienten (www.neocyst.de/de/arpkd) [8].

Abbildung 1 ARPKD – klinische Präsentation

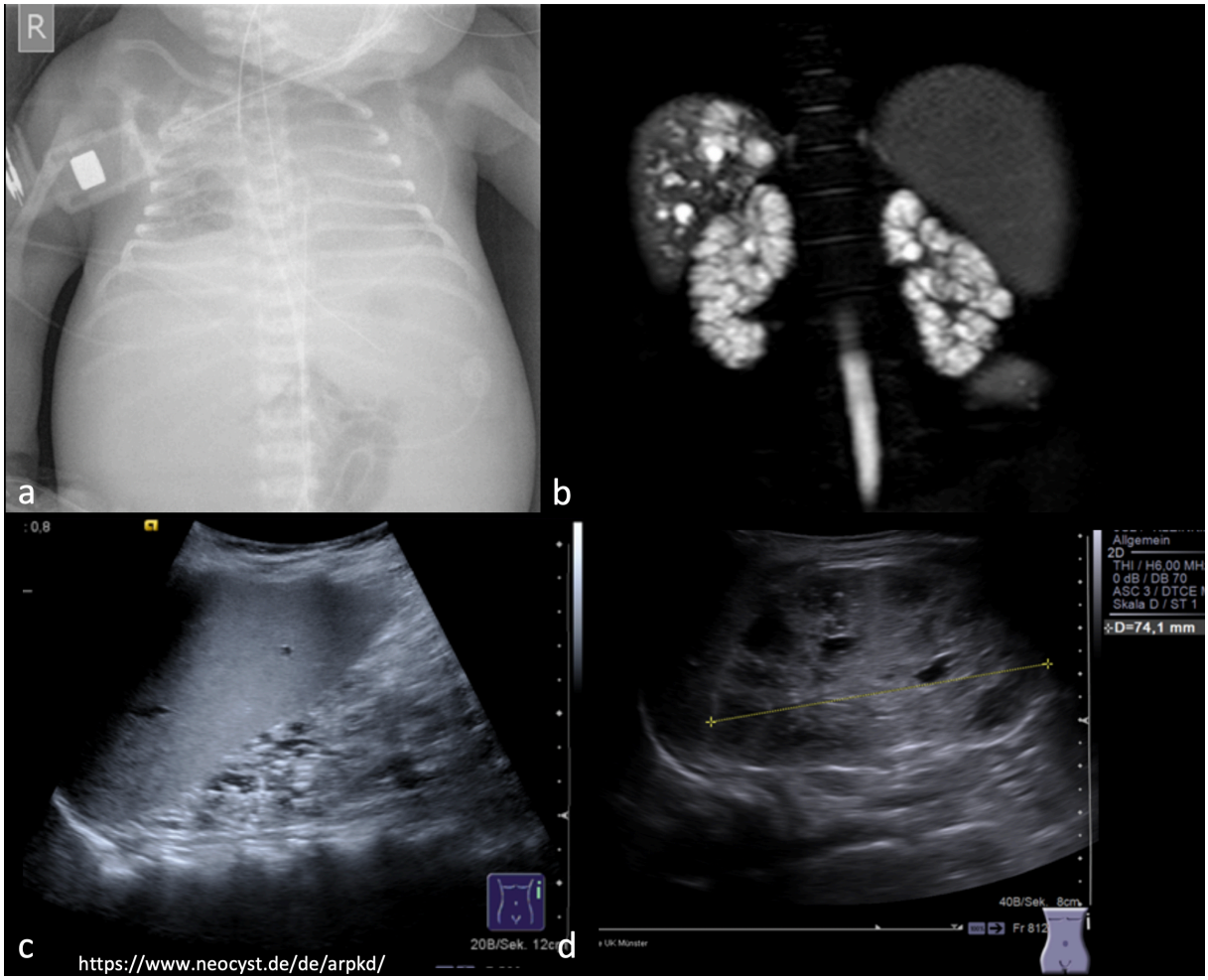


Abbildung 1. a: Röntgen ap. Distendiertes Abdomen und pulmonale Hypoplasie. b: Multiple Zysten der Nieren im MRT. c und d: Sonographische Bilder hypertrophierter echogener Zystennieren.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Prävalenz und Ausprägung des hepatischen Phänotyps der ARPKD und der hepatisch assoziierten Komplikationen, die vornehmlich betrachtet werden.

2.1 Genetik

Die ARPKD (engl. *Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease*) hat eine geschätzte Prävalenz von 1:10.000 bis 1:60.000 (in Abhängigkeit der analysierten Populationen bzw. der Einschlusskriterien der jeweiligen Studien) [9] und einer geschätzten Inzidenz von 1:20.000 Lebendgeburten [10], was einer Frequenz der heterozygoten Träger von 1:70 entspricht [7]. Sie zählt zu den seltenen, jedoch auch schwerwiegendsten Erkrankungen im Kindesalter. Bei der autosomal rezessiven Vererbung besteht ein geschlechtsunabhängiges Vererbungsrisiko bei jeweils heterozygot betroffenen Eltern von 25%, unabhängig von der ethnischen Herkunft [11].

Die ARPKD wurde erstmals 1902 morphologisch als zystische Erkrankung der Nieren beschrieben und 1947 histologisch klassifiziert [12]. Sie wurde ehemals als „Infantile polyzystische Nierenerkrankung“ bezeichnet und entspricht nach der histopathologischen Klassifikation von Osanthanondh und Potter (1964) den „Zystennieren Typ Potter I“ [13] .

Die ARPKD basiert in den allermeisten Fällen auf einer Variante des *PHKD1*-Gens (*Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1*), das mit einer Größe von 470 kb auf dem Chromosom 6p12 lokalisiert ist [14]. Es ist eines der größten und kompliziertesten Gene des menschlichen Genoms und beinhaltet 86 Exone: der längste offene Leserahmen beinhaltet 67 Exone und kodiert für das Protein Fibrocystin/Polyductin. Eine Vielzahl weiterer Splicing-Produkte wird angenommen [3]. Fibrocystin/Polyductin (FC) ist ein 4074 Aminosäuren großes integrales Membranprotein mit einer singulären Transmembrandomäne und einem kurzen zytoplasmatischen Anteil, dass, wie angesichts der hepatorenalen Manifestation der ARPKD anzunehmen ist, unter anderem in der Niere sowie den Gallengängen der Leber exprimiert wird. Es ist gezeigt worden, dass FC unter anderem im primären Zilium sowie in apikalen Oberflächen von biliären, sowie renalen Tubulus-Epithelzellen lokalisiert ist [15,16]. Aus diesem Grund wird die ARPKD aktuell den Ziliopathien zugeordnet.

Die genaue Funktion von FC ist bislang unklar, eine Rolle bei der Duplikation der Zentrosome sowie eine Modulation der mitotischen Spindel im Rahmen der Zellteilung [17] und eine mögliche Interaktion mit den ADPKD-Proteinen PC-1 und PC-2 ist postuliert [18].

Nach Identifikation des *PHKD1*-Gens im Jahre 2002 wurden diverse *PKHD1*-Varianten identifiziert [19,20]. Harris et al beschrieben im Jahre 2004 bereits 119 unterschiedliche Varianten des *PHKD1-Gens* [21], mittlerweile sind mehr als 750 *PHKD1*-Varianten bekannt [3,22], die sich nahezu über das gesamte Gen verteilen. Bei einem Großteil der Varianten erfolgte der Nachweis bislang nur in einem Patienten. Die Variante c.107C>T wird auf ca. 15% der betroffenen Allele gefunden und ist damit bereits die am häufigsten nachgewiesen Variante.

Neben einer Variante des *PHKD1-Gens* konnte in seltenen Fällen eine Variante im *DZIP1L-Gen* (*DAZ interacting protein 1-like gen*) bei Patienten mit ARPKD assoziiert werden [23,19]. *DZIP1L* kodiert für ein 767 Aminosäuren großes Protein, das mutmaßlich ebenfalls in das primäre Zilium lokalisiert [24].

2.2 Klinische Präsentation

Die ausgeprägte Variabilität des Phänotyps der ARPKD wurde erstmals von Blyth und Ockenden 1971 beschrieben und charakterisiert [25]. Klinisch imponiert meist eine frühzeitige bilaterale Nierenhypertrophie mit fortschreitender Niereninsuffizienz, sowie eine progrediente Leberfibrose mit konsekutiver portaler Hypertension [26].

Die Erstdiagnose einer ARPKD erfolgte typischerweise meist peri- oder postpartal, bereits intrauterin können sonographisch beidseits vergrößerte hyperechogene Nieren imponieren, zudem kann sich eine Hepatomegalie mit Gallenwegsdilatationen und ein Oligohydramnion zeigen. In der westlichen Welt werden viele Patienten bereits pränatal diagnostiziert. Die renale Manifestation tritt oftmals bereits frühzeitig und rasch

progredient auf, etwa 60% der Patienten sind im Alter von 20 Jahren bereits terminal niereninsuffizient und dialysepflichtig [6].

Ein frühzeitiges Nierenversagen mit daraus resultierendem Oligyohydramnion kann zu einem, mit einem schwerwiegendem Verlauf assoziierten „Potter-Phänotyp“ führen, der aus einer pulmonalen Hypoplasie, kontrakten Extremitäten sowie einer charakteristischen Fazies besteht [27,7,28].

Die obligate Leberbeteiligung bei ARPKD Patienten ist Folge eines Entwicklungsdefekts des Gallengangsystems („Duktalplattenmalformation“), auf den in Absatz 2.2.1 detaillierter eingegangen wird. Sie manifestiert sich im Rahmen einer kongenitalen hepatischen Fibrose (CHF), sowie gegebenenfalls einer zystischen Dilatation der intrahepatischen Gallengänge, dem Caroli-Syndrom [29]. Die Leberbeteiligung tritt oftmals erst durch das Auftreten von hepatisch assoziierten Komplikationen in Erscheinung. Basierend auf der progredienten kongenitalen hepatischen Fibrose, kann sich eine portale Hypertension mit Splenomegalie und resultierendem Hypersplenismus manifestieren. Durch die Ausprägung portocavaler Anastomosen im Ösophagus- und Magenbereich besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko [29]. Im Rahmen des Caroli-Syndroms mit dilatierten intrahepatischen Gallengängen besteht ein erhöhtes Risiko einer Gallenabflussstörung und Cholangiopathien [29].

Als sehr seltene, ungewöhnliche, dennoch potentiell letale hepatisch assoziierte Komplikation wurde eine Milzruptur mit konsekutiver intraabdominaler Blutung bei Patienten mit ARPKD und portaler Hypertension beschrieben [30]. In seltenen Fällen ist eine portale Hypertension mit einer Eiweiß-Verlust-Enteropathie assoziiert. Eine daraus folgende Hypalbuminämie kann zu einer hydropischen Dekompensation mit Ödembildung und Aszites führen [31,32].

Als extrarenale sowie extrahepatische Manifestation weisen ca. 80 % betroffener Patienten, auch bereits im frühen Lebensalter, eine arterielle Hypertonie auf [33,7]. Des Weiteren ist häufig eine Hyponatriämie zu beobachten [7].

Im Rahmen einer multifaktoriellen Genese ist bei Patienten mit ARPKD nicht selten eine Gedeihstörung zu beobachten. Ursächlich sind einerseits eine insuffiziente Nahrungsaufnahme aufgrund einer frühzeitig eintretenden respiratorischen Erschöpfung, andererseits die abdominale Distension bei möglicher Nephromegalie, Hepatomegalie und Splenomegalie. Dazu können teils frühzeitig eine urämische Übelkeit sowie hepatischer Gastropathie bei portaler Hypertension beitragen [34].

2.2.1 Kongenitale hepatische Fibrose

Die kongenitale hepatische Fibrose (CHF) ist eine autosomal rezessiv vererbte Malformation der Leber mit einem definiertem histopathologischen Bild: Eine periportale Fibrose variabler Ausprägung sowie irregulär geformten Gallengängen, die mitunter wie makroskopische Zysten imponieren können, die mit dem intrahepatischen Gallengangssystem verbunden sind. Die Abbildung 2 zeigt das histopathologische Bild einer kongenitalen hepatischen Fibrose. Auf der linken Seite des Präparats sieht man eine ausgeprägte Leberfibrose, sowie multiple dysplastische zystische Gallengänge. Die rechte Seite des Präparats zeigt eine unauffällige normale Leberhistologie [35].

Abbildung 2 Leberbiopsat eines Patienten mit kongenitaler hepatischer Fibrose (Trichromfärbung, x 230)

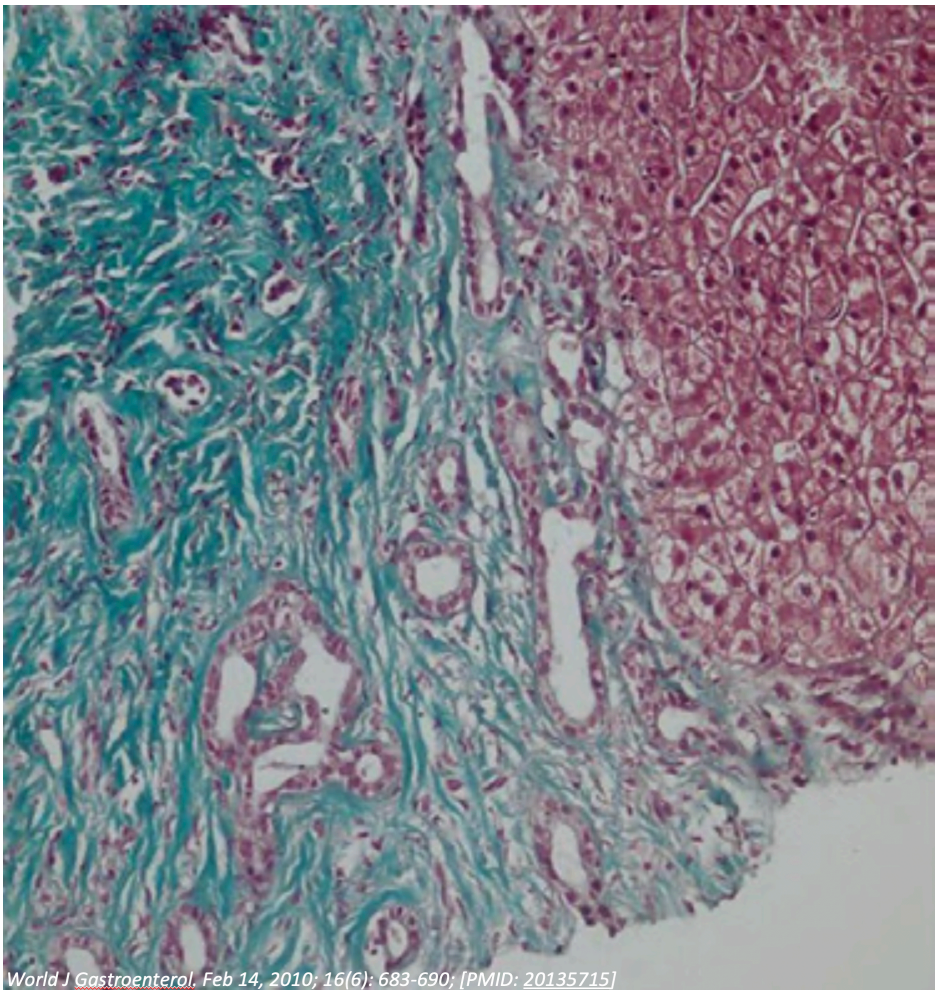


Abbildung 2. Leberbiopsat (Trichromfärbung, x230) Auf der linken Seite des Präparats zeigt sich eine ausgeprägte Leberfibrose mit multiplen dysplastischen zystischen Gallengängen im Rahmen einer kongenitalen hepatischen Fibrose, während auf der rechten Seite eine unauffällige Leberhistologie zu sehen ist.

Die Entität CHF wurde erstmals 1856 von Bristowe beschrieben [35]. Die CHF tritt typischerweise im Rahmen der ARPKD auf [36], sie kann jedoch auch als isolierte Läsion (iCHF), als auch in Assoziation mit dem Caroli-Syndrom, der Caroli-Erkrankung und weiteren hereditären sowie nicht-hereditären Krankheiten auftreten [35].

Bei der ARPKD persistieren im Rahmen der sogenannten Duktalplattenmalformation embryologische Gallengangsstrukturen [37]. Während der Embryonalentwicklung

entsteht in der Gastrulationsphase eine doppelschichtige, zirkuläre Zellschicht, eine Vorläuferstruktur des intrahepatischen Gallengangssystems, die als Duktalplatte (DP) bezeichnet wird [38]. Im Entwicklungsverlauf formen sich aus einzelnen Arealen der Doppelschicht Tubuli, die zum intrahepatischen Gallengangssystem ausgebildet werden. Die verbleibenden Duktalplattenstrukturen atrophieren [39,40]. Unterbrechungen in diesem Prozess führen als Duktalplattenmissbildung (DPM, „ductal plate malformation“) zum Erhalt der embryonalen Architektur und somit zu einer gestörten Tubulogenese und zu einer Dysplasie der Gallengangswände in der Leber. Neben der erhöhten Anzahl unförmig erweiterter Gallengänge ist dieser Zustand durch die Akkumulation von portalem Bindegewebe charakterisiert [39,40]. Das Syndrom der DPM bildet einen Basisdefekt fibrozystischer Erkrankungen, zu denen der Leberphänotyp der ARPKD zu zählen ist [41].

Es besteht mitunter schon bei der Geburt eine signifikante Fibrose des portalen Systems, zum Teil auch vor Auftreten einer portalen Hypertension, sodass davon auszugehen ist, dass die hepatische Fibrose im Rahmen der Grunderkrankung besteht [39]. Es wird vermutet, dass die progrediente Fibrose aufgrund des erhöhten intrahepatischen Wiederstandes zu einer portalen Hypertonie mit konsekutiven Folgekomplikationen führt.

2.2.2 Caroli-Syndrom

Die zystische Dilatation der intrahepatischen Gallengänge mit CHF wurde erstmals im Jahre 1958 von Jaques Caroli, einem französischen Arzt, als Caroli-Syndrom zusammengefasst. Das Caroli-Syndrom ist von der Caroli-Erkrankung zu unterscheiden, die eine meist isolierte gegebenenfalls segmentale Dilatation des intrahepatischen Gallengangsystems darstellt. Während die Caroli-Erkrankung aufgrund sporadischer Varianten deutlich seltener auftritt, wird das Caroli-Syndrom in Begleitung zur ARPKD autosomal-rezessiv vererbt. Neben der ARPKD ist das Caroli-Syndrom auch bei weiteren Ziliopathien, wie beispielsweise dem Bardet-Biedl Syndrom, dem Meckel Gruber

Syndrom, dem Joubert-Syndrom, den „Congenital Disorders of Glycosylation“ (CDG) und in seltenen Fällten auch der autosomal-dominanten Form der Polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) beschrieben [37].

2.3 Diagnostik

Die Diagnosestellung einer ARPKD erfolgt zunächst zumeist klinisch basierend auf den phänotypischen Ausprägungen mit meist typischen (nahezu pathognomischen) bildgebenden Befunden.

Als maßgebend für die klinische Diagnose einer ARPKD gelten die Zerres-Kriterien [42], die neben den typischen bildmorphologischen Veränderungen der Niere mit bilateraler echoreicher Nephromegalie und verminderter oder fehlender kortikomedullärer Differenzierung, den Nachweis mindestens eines weiteren der folgenden Kriterien fordern. Zu den Kriterien zählen klinische sowie laborchemische Anzeichen einer hepatischen Fibrose sowie der histopathologische Nachweis einer Duktalplattenmalformation, die Diagnosestellung einer ARPKD bei einem Geschwisterkind oder weiterer Familienmitglieder entsprechend einer autosomal rezessiven Vererbung und der sonographische Ausschluss einer Nephromegalie sowie multipler Nierenzysten bei den Eltern betroffener Patienten [42].

Die genetische Diagnostik hat in den vergangenen Jahren ganz wesentlich an Bedeutung gewonnen und dient in vielen Fällen zur Diagnosesicherung. Hierzu zählt auch die Abgrenzung der ARPKD zu Erkrankungen mit ähnlichem Phänotyp, jedoch anderweitiger molekulargenetischer Ursache, den sogenannten „Phänokopien“. Mittels gezielter Paneldiagnostik kann eine genaue Differenzierung der Grunderkrankung erfolgen und „Phänokopien“ beispielsweise auftretend im Rahmen einer frühmanifestierenden ADPKD, HNF1ß-Nephropathien, dem Bardet-Biedl-Syndrom oder Joubert-Syndrom sowie weiterer Ziliopathien identifiziert werden [43,3,34].

2.4 Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Eine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation konnte aufgrund des großen und divergenten phänotypischen Spektrums der ARPKD, sowie der Vielfalt bislang bekannter *PKHD1*-Varianten bis dato noch nicht differenziert werden. Selbst innerhalb einer Familie mit demselben Gendefekt kann eine erhebliche Variabilität der phänotypischen Ausprägung bestehen [6]. Folgende Beobachtungen hinsichtlich einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation wurden bislang in unterschiedlichen Studien beschrieben.

Zwei Trunkationsvarianten sind mit einem schwerwiegenden Phänotyp mit hoher peri- und neonataler Mortalität assoziiert. Patienten mit Missensevarianten können ebenfalls einen schwerwiegenden klinischen Verlauf haben [33,44,27].

Diskrepant hierzu zeigten sich in weiteren Variationsanalysen jedoch bereits auch „milder“ verlaufende Einzelfälle mit nachgewiesenen „compound“-heterozygoten sowie homozygoten Trunkations-Varianten [1,2] .

Patienten mit bialleler nicht-trunkierender *PKHD1*-Variante zeigen einen vergleichbaren renalen sowie hepatischen Krankheitsverlauf wie diejenigen Patienten, die eine Trunkations-Variante in Kombination mit einer nicht-trunkierenden Varianten aufwiesen [45].

Möglicherweise beeinflussen weitere Varianten in PKD-assoziierten Genen oder epigenetische Veränderungen die phänotypische Ausprägung [6,44]. Angesichts des komplexen posttranskriptionalen Modifikationsmusters von *PHKD1* mit einer Vielzahl an alternativen Splicing-Produkten entsteht eine große Anzahl unterschiedlicher Isoproteine mit wahrscheinlich variabler Funktionalität. Die Schwere der phänotypischen Ausprägung könnte in Abhängigkeit des Verhältnisses zwischen funktionell intaktem Fibrocystein sowie alterierter Isoproteine bestehen [2,46].

Eine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation lässt sich nicht sicher ableiten. Eine genetische Einschätzung und gegebenenfalls Beratung hinsichtlich eines möglichen Krankheitsverlaufes, der Intensität der individuellen phänotypischen Ausprägung

sowie der assoziierten neonatalen Mortalität basierend allein auf dem *PKHD1*-Genotyp sind derzeit nicht möglich, eine weitere Differenzierung und Klassifizierung der *PKHD1*-Varianten ist notwendig.

2.5 Zielsetzung

Die autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) ist eine seltene schwerwiegende Erkrankung, die sich klinisch meist im frühen Kindesalter manifestiert und neben den Nieren obligat auch die Leber betrifft. Bei frühzeitigem Symptombeginn, meist bereits peri- oder postpartal, überwiegt in den meisten Fällen die renale Manifestation, während sich die hepatischen Komplikationen erst im weiteren Krankheitsverlauf manifestieren. Der variable hepatische Phänotyp ist Folge einer Fehlanlage der Duktalplatte während der Leberentwicklung und präsentiert sich klinisch überwiegend als kongenitale hepatische Fibrose oder Caroli-Syndrom. Die beschriebenen Komplikationen umfassen die Entwicklung einer portalen Hypertension mit Umgehungskreisläufen oder rezidivierende Cholangitiden. Exakte Zahlen zur altersabhängigen Prävalenz der hepatischen Komplikationen wurde bisher nicht anhand einer großen multizentrischen Kohortenanalyse erhoben, gewinnen aber aufgrund der verbesserten Prognose von Kindern mit besserem Überleben der Perinatalzeit zunehmend an Bedeutung.

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, die Entwicklung und Komplikationen des hepatischen Phänotyps bei Patienten mit ARPKD anhand einer großen internationalen Kohorte aus der Registerstudie ARegPKD in verschiedenen Altersgruppen zu beschreiben. Mit den Ergebnissen soll die Basis für eine evidenzbasierte Beratung und Betreuung der Patienten geschaffen werden.

3 Material und Methoden

3.1 Das ARegPKD-Register

Die zugrunde liegenden Daten stammen aus dem ARegPKD-Register (https://www.aregpkd.org, DRKS-ID DRKS00010261) der größten internationalen multizentrischen Registerstudie zur Erfassung der ARPKD.

Das ARegPKD-Register zielt darauf ab, detaillierte Längsschnittdaten zu klinischen ARPKD Verläufen zu sammeln. Das ARegPKD-Register ist ein Kernbestandteil des interdisziplinären NEOCYST-Konsortiums, einem Netzwerk für früh einsetzende zystische Nierenerkrankungen, dass vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird.

Das ARegPKD-Register ist als pro- sowie retrospektive Beobachtungsstudie angelegt. Zum Zeitpunkt der Auswertung im Oktober 2019 erfasst das Register multiple pseudoanonymisierte Verlaufsdaten von kumulativ 568 Patienten, die an 73 kollaborierenden Zentren in 20 unterschiedlichen Ländern erfasst wurden.

3.1.1 Patientenrekrutierung

Das Einschlusskriterium für das ARegPKD-Register ist die Diagnose einer ARPKD anhand eines histologischen oder molekulargenetischen Nachweises oder aufgrund klinischer Kriterien gemäß Zerres et al. [42].

Der Patienteneinschluss in das ARegPKD-Register erfolgte nach einer Einverständniserklärung des Patienten beziehungsweise eines entsprechendem Vorsorgebevollmächtigtem und der Beratung der Registerstudie durch das entsprechende lokale Ethik-Komitee entsprechend lokaler Richtlinien gemäß dem 1964 in der Deklaration von Helsinki festgelegtem ethischen Standard.

Der genetische, histologische oder klinische Nachweis einer anderen Grunderkrankung, die für eine zystische Nierenerkrankung ursächlich ist, ist ein Ausschlusskriterium für den Einschluss von Patienten in das Register.

Die Datengenerierung des ARegPKD-Registers gliedert sich einerseits in einen Basis-Datensatz, sowie andererseits einem weiteren Datensatz, der die Verlaufsuntersuchungen beinhaltet. Zu den erfassten Basisdaten gehören klinische Symptome bei der Erstmanifestation, prä-, peri- und postnatale Auffälligkeiten, Befunde aus genetischen Testungen, sowie die Informationen hinsichtlich familiärer Auffälligkeiten. Die Dokumentation der initialen, als auch der in der Regel jährlichen Verlaufskonsultationen erfolgt in einer weiteren Datenbank, die somit standardisiert dokumentierte Untersuchungsergebnisse, wie beispielsweise den körperlichen Untersuchungsbefund, laborchemische sowie apparative Befunde und auch die Dokumentation etwaiger Komplikationen jeder einzelnen Konsultation eines jeden Patienten aller beteiligten Zentren erfasst. Dieses Vorgehen bei der Dokumentation erleichtert die Vergleichbarkeit der Daten aller Patienten, unabhängig vom behandelnden Zentrum und ermöglicht eine pro- sowie retrospektive Auswertung von individuellen Krankheitsverläufen.

Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert über eine passwortgeschützte web-basierte Datenbank von den beteiligten Zentren erfasst und auf einem zentralen Server der Universität Köln gespeichert. Sämtliche Datentransfer sind über SSL-Verbindungen gesichert. Die Patientenidentität ist lediglich dem lokalen Prüfzentrum bekannt, so dass die Überprüfung sowie Modifizierung von patientenbezogenen Daten exklusiv entsprechenden Zentren vorbehalten ist.

Im Rahmen der Web-basierten Datenerfassung dienen automatisierte Eingabekontrollen wie beispielsweise vordefinierte Eingabeoptionen sowie Plausibilitätskontrollen der korrekten Datenerfassung. Die obligatorischen Angaben bezüglich der Diagnosekriterien reduzieren das Risiko von inkompletten oder fehlerhaften Daten und sollen die Eingabe falsch diagnostizierter Patienten unterbinden. Die dokumentierten Daten werden im Rahmen von regelmäßig durchgeführten Zwischenanalysen durch einen pädiatrischen Nephrologen überprüft. Im Falle fehlender oder widersprüchlicher Daten

werden die entsprechenden Zentren kontaktiert. Sollte es zu größeren Problemen im Rahmen der Datenakquise bei einzelnen Zentren kommen, werden die Zenten durch einen regionalen Koordinator unterstützt.

3.2 Statistische Auswertung

Der sonographischen Nachweis einer Hepatomegalie wurde für die Patienten unter 18 Jahren die MCL in Abhängigkeit von der Körpergröße nach Deeg, Hoyer, Haber [47] definiert und für die Patienten ab 18 Jahren die Definition nach Kratzer [48] (MCL>2SD(>17.4cm) herangezogen. Analysiert wurden diejenigen Patienten, bei denen die Zeitdifferenz zwischen sonographischem Befund und körperlicher Untersuchung im Alter unter einem Jahr kleiner als 3 Monate, im Alter von eins bis zehn Jahren unter 6 Monaten und bei Patienten älter als zehn Jahre unter 12 Monaten lag. Hinsichtlich einer Splenomegalie erfolgte die altersabhängige Differenzierung nach Rosenberg und Siez [49].

Für die Auswertung der Daten aus dem ARegPKD-Register wird das Statistikprogramm SPSS Statistics Version 26 benutzt (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) Die statistische Analyse beruht auf einer deskriptiven Analyse mit entsprechender Berechnung der absoluten sowie relativen Häufigkeit von nominal oder ordinal verteilten Variablen sowie die Berechnung von Durchschnitt, Standard-Abweichung, Median, Minimum und Maximum von metrischen Variablen. Weitere Analysen anhand erhobener Daten erfolgen im Rahmen inferentieller Statistik. Betrachtet werden nur informative Fälle, mit jeweils vollständig dokumentierten Daten. Mögliche Bias werden untersucht und im Rahmen der Analyse evaluiert. Die mittleren Unterschiede zwischen den Gruppen werden mittels Chi-Quadrat-Test sowie bei kleiner Fallzahl mittels Test nach Fisher, und mit zweiseitigem t-Test für unabhängige Stichproben getestet. Die Zeitunterschiede zwischen Gruppen zu Ereignissen werden durch eine Kaplan-Meier-Analyse untersucht und über den Log-Rank-Test getestet.

4 Ergebnisse

Zum Zeitpunkt (10/2019) der Auswertung des Datensatzes waren 568 Patienten im ARPKD-Register eingeschlossen, davon 290 männliche und 278 weibliche Patienten, erhoben an 73 verschiedenen Zentren in 20 unterschiedlichen Ländern (147 Patienten aus Deutschland, 106 aus der Türkei, 79 aus Polen, 55 aus Italien, 41 aus Frankreich und 140 Patienten aus weiteren Ländern). Tabelle 1 zeigt die deskriptive Statistik des Datensatzes zum Zeitpunkt der Auswertung im Oktober 2019. Die Diagnosestellung der ARPKD erfolgte im ARegPKD-Kollektiv im Mittel mit 1,8 Jahren (n=511; Median 0,25; SD 4,5; Min -0,4; Max 54,1) Das mittlere Alter bei erstmalig erfasster klinischer Konsultation (vor gegebenenfalls im Verlauf erfolgter Transplantation) liegt bei 4,8 Jahren (n=515; Median 1,8; SD 6,47, Min 0; Max 47,3). Das mittlere Alter der Patienten bei letztdokumentierter Konsultation liegt bei bei 9,74 Jahren (n=529; Median 8,2; SD 7,9; Min 0,0; Max. 60,3). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit liegt im Mittel bei 7,8 Jahren (n=445; Median 6,0; SD 6,7; Min 0,0; Max 36,0).

Tabelle 1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs, erfasst im Zeitraum von 32 Jahren und 9 Monaten (01/1987-10/2019)

Parameter	N	Mittelwert	Median	SD	Min.	Max.
Stichprobengröße	568					
Geschlecht						
• Weiblich	278					
• Männlich	290					
Alter[1] bei Diagnosestellung	511	1,8	0,25	4,5	-0,4	54,1
Alter[1] am 10.2019[2]	529	9,7	8,2	7,9	0,01	60,3
Mittlere Nachbeobachtungszeit	445	7,8	6,0	6,8	0	36,0
≥ *eine PKHD1*-Variante	243					

Anmerkungen: [1] Jahre [2] Referenzpunkt: jüngstes Datum im Datensatz

Neben den Basisdaten dieser Patienten umfasst ein weiterer Datensatz 2720 dokumentierte Konsultationen von 521 dieser Patienten erhoben im Zeitraum von Januar 1987 bis Oktober 2019. Von den zu Beginn genannten 568 im ARegPKD-Register erfassten Patienten existiert somit für 47 Patienten keine klinische Nachverfolgung. Hinsichtlich der Auswertung der erstdokumentierten klinischen sowie diagnostischen Anzeichen einer Lebermanifestation der ARPKD wurden Patientendaten nach stattgehabter Leber- oder Leber-Nierentransplantation ausgeschlossen. Der Datensatz hinsichtlich der klinischen Nachverfolgung reduziert sich somit auf 2528 dokumentierte Konsultationen von 515 Patienten. Für 6 Patienten sind lediglich Konsultationen nach erfolgter Transplantation erfasst.

4.1 Genetik

Im ARegPKD-Register erfolgt der Nachweis mindestens einer *PKHD1*-Variant*e* bei 257 in 14 Fällen liegen jedoch keine vollständig dokumentierten Daten vor, sodass sich die Anzahl an Patienten mit nachgewiesener informativer *PKHD1*-Variante auf 243 Patienten reduziert. Bei einem Patienten können vier Varianten, bei 16 Patienten drei Varianten, bei 196 Patienten zwei Varianten sowie bei 30 Patienten jeweils eine Variante nachgewiesen werden.

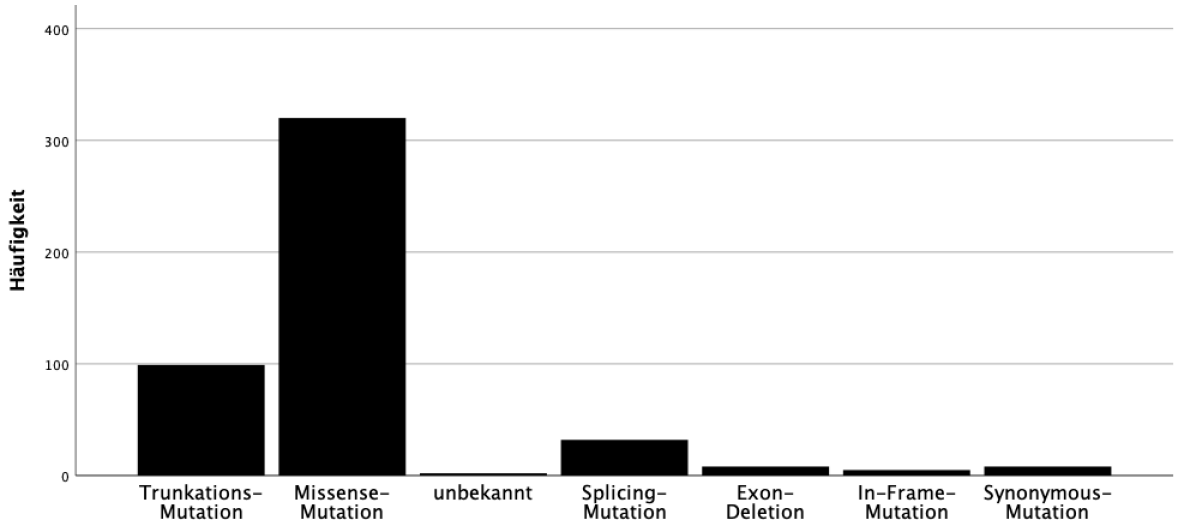
Betrachtet man die Verteilung der Varianten, so handelt es sich in 67,5% (320/474) der Varianten um eine Missense-Variante, in 20,9% (99/474) der Varianten um eine trunkierende Variante, in 6,8 % (32/474) der Varianten um eine Splicing-Variante, in 1,7% (8/474) kann eine Exon-Deletion und in 1,1% (5/474) eine In-Frame Deletion nachgewiesen werden. Zudem erfolgt die Detektion von synonymen Varianten in 1,7% (8/474) der Fälle.

Bei 90 Patienten des ARegPKD-Registers wurde mindestens eine Trunkations-Variante nachgewiesen, in 56 Fällen tritt diese in Kombination mit einer Missense-Variante auf. Bei 9 Patienten erfolgte der Nachweis von zwei Trunkations-Varianten, bei 6 Patienten von diesen handelt es sich um homozygote Trunkations-Varianten. Bei 77,8% (7/9) dieser Patienten wurde im Verlauf eine portale Hypertonie festgestellt,

zwei Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraums, zwei Patienten wurden lebertransplantiert, ein Patient erhielt eine Nierentransplantation.

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Mutationsvarianten im Gesamtkollektiv. Die im Register kumulativ 320 dokumentierten Missense-Varianten, wurden bei 202 Patienten nachgewiesen. Bei 110 Patienten wurden mindestens 2 Missense-Varianten, bei 14 dieser Patienten drei und bei einem Patient 4 Missense-Varianten nachgewiesen. Bei 30 Patienten mit mindestens 2 Missense-Varianten waren diese homozygot. Bei 56 Patienten wurde eine Missense-Variante in Kombination mit einer Trunkations-Variante nachgewiesen.

Abbildung 3 Verteilung der Mutationsvarianten im Gesamtkollektiv



Eine Sequenzierung des *PKD1* sowie *PKD2* Gens erfolgte in 96 Fällen (bei n=492 informativen Fällen) bzw. 95 Fällen (n=491) mit dem Nachweis von jeweils 5, respektive 2 Varianten. Die Sequenzierung von *HNF1B* erfolgte bei 92 Patienten (n=494) mit einmaligem Nachweis einer Variante. Bei zwei dieser Patienten wurde parallel eine *PKHD1*-Variante der ACMG-Klasse 5 nachgewiesen und diese als führend gewertet, bei den weiteren 5 Patienten enthält der Datensatz hinsichtlich vorhandener Varianten des *PKHD1*-Gens keine Informationen. Die Varianten der genannten Gene wurden als eher benigne eingestuft und aufgrund der klinischen

Einschätzung dem Register beibehalten, es besteht jedoch bei diesen 7 Patienten eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich dem Vorliegen von Phänokopien. Desweiteren wurden bei jeweils 45 Patienten am häufigsten das *DZIP1L*-Gen, sowie das *GANAB*-Gen sequenziert, eine Variante wurde in beiden Fällen nicht detektiert.

4.2 Auswertung des Datensatzes hinsichtlich erstdokumentierter leberassoziierter Auffälligkeiten vor Leber- oder kombinierter Leber/Nierentransplantation

Bei 2,8% (n=14/497) manifestierten sich die initialen Symptome in Form von Blutungsstigmata im Rahmen einer gastrointestinalen Blutung (Meläna, Hämatemesis), bei 0,96% (n=5/521) der Patienten im Rahmen einer Cholangitis. Mit 48% (n=243/506) wiesen annähernd die Hälfte der Patienten bereits bei Diagnosestellung ein vorgewölbtes Abdomen auf. Bei 18,5% (n=93/502) zeigten sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Leberzysten, diese wurden in 93,5% der Fälle mittels Ultraschall, in 4,3% der Fälle mittels CT und in 2,2% mittels MRT dargestellt. Eine Leberfibrose wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 27,3% (n=131/452) der Patienten detektiert, in 88,5% der Fälle erfolgte die sonographische Diagnosestellung, 5,3% wurden MR-morphologisch und 6,1% CT-morphologisch beschrieben.

Pränatale hepatische Auffälligkeiten im Sinne von hepatischen Zysten sowie dilatierten Gallengängen wurden in vier Fällen angegeben. Bei zwei dieser Patienten konnten jeweils zwei *PKHD1*-Varianten detektiert werden, hierbei zeigten sich zum einen zwei heterozygote Missense-Varianten, zum anderen die Kombination aus Trunkations-und Missense-Variante.

Tabelle 2 Genetik der Patienten mit pränatalen Hepatischen Auffälligkeiten

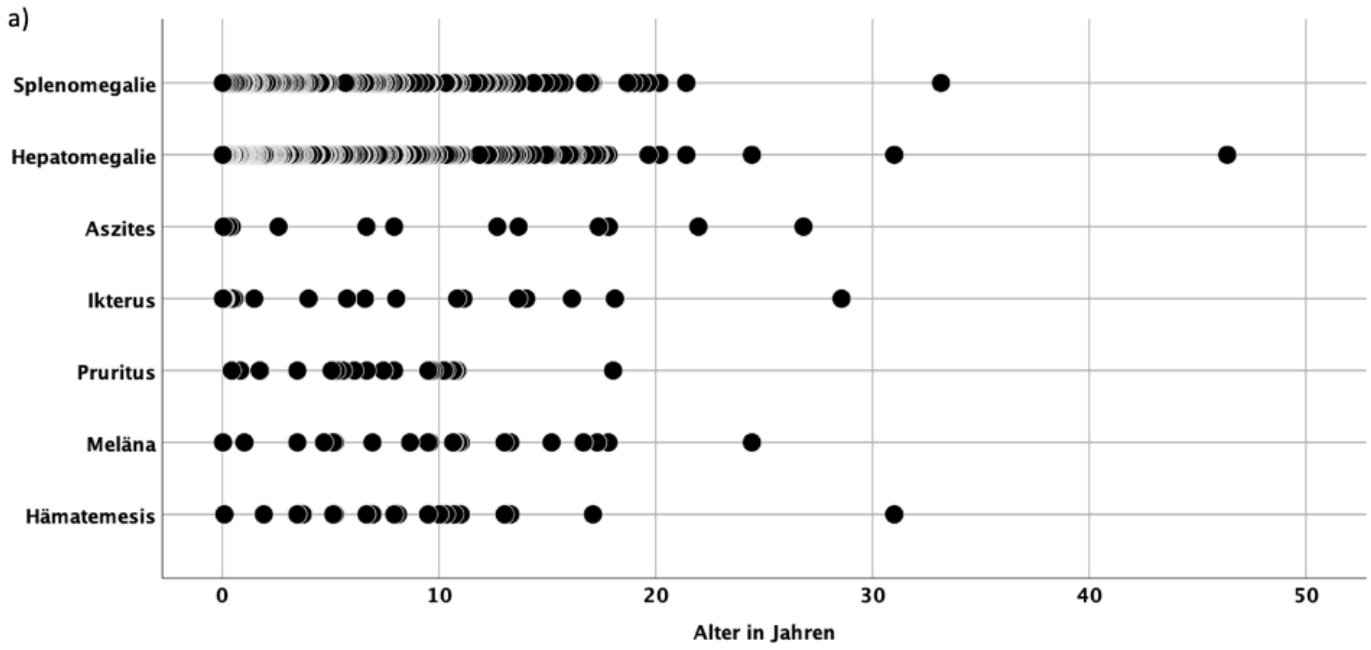
Pat-ID	Variante 1		ACMG	Variante 2		ACMG
182	c.4220T>G	2	5	c.8545G>A	2	3
590	c.3334_3336delACTinsGATTTCTG	1	5	c.5125C>T	2	2

4.2.1 Erstdokumentierte leberassoziierte Auffälligkeiten bei der klinischen Untersuchung

43,3% (n=184/424) der Patienten wiesen im Rahmen der klinischen Untersuchung eine Splenomegalie auf. Das mittlere Alter bei Erstdokumentation lag bei 7,1 ± 5,5 Jahren. Eine Hepatomegalie wurde bei 56,3% (n=267/474) Patienten im mittleren Alter von 6,3 ± 5,9 Jahren dokumentiert. Aszites wurde in 2,5% (n=12/472) der Fälle, ein Ikterus in 5% (n=23/463) der Fälle dokumentiert.

Ein Pruritus wurde bei 4,9% (n=25/507) der Patienten dokumentiert. Zu 71,4% (n=15/21) lag bei diesen Patienten mit erhöhten Retentionswerten eine Niereninsuffizienz unterschiedlicher Stadien vor, bei 28,6% zeigten sich diesbezüglich keine laborchemischen Auffälligkeiten. Blutungsstigmata wurden bei 4,5% (n=23/509) der Patienten in Form von Meläna und zu 4,3% (n=22/511) im Rahmen von Hämatemesis angegeben, diese traten im Schnitt mit 10,2 ± 6,0 Jahren, respektive mit 9,2 ± 6,8 Jahren auf.

Abbildung 4 Erstdokumentierte leberassoziierte Auffälligkeiten bei der klinischen Untersuchung



b)

	Splenomegalie	Hepatomegalie	Aszites	Ikterus	Pruritus	Meläna	Hämatemesis
% (Absolut/N)	43,4 (184/424)	56,3 (267/474)	2,5 (12/472)	5,0 (23/463)	4,9 (25/507)	4,5 (23/509)	4,3 (22/511)
N (Alter)	183	264	12	23	21	21	19
Mittelwert	7,1	6,3	10,7	6,1	7,2	10,2	9,2
Median	6,4	4,8	10,3	1,47	7,4	10,6	8,1
SD	5,52	5,92	9,10	7,79	4,27	6,02	6,76
(Min;Max)	(0,2;33,2)	(0,2; 46,4)	(0,0;26,8)	(0,0;28,6)	(0,4;18)	(0;24,4)	(0,1;31)

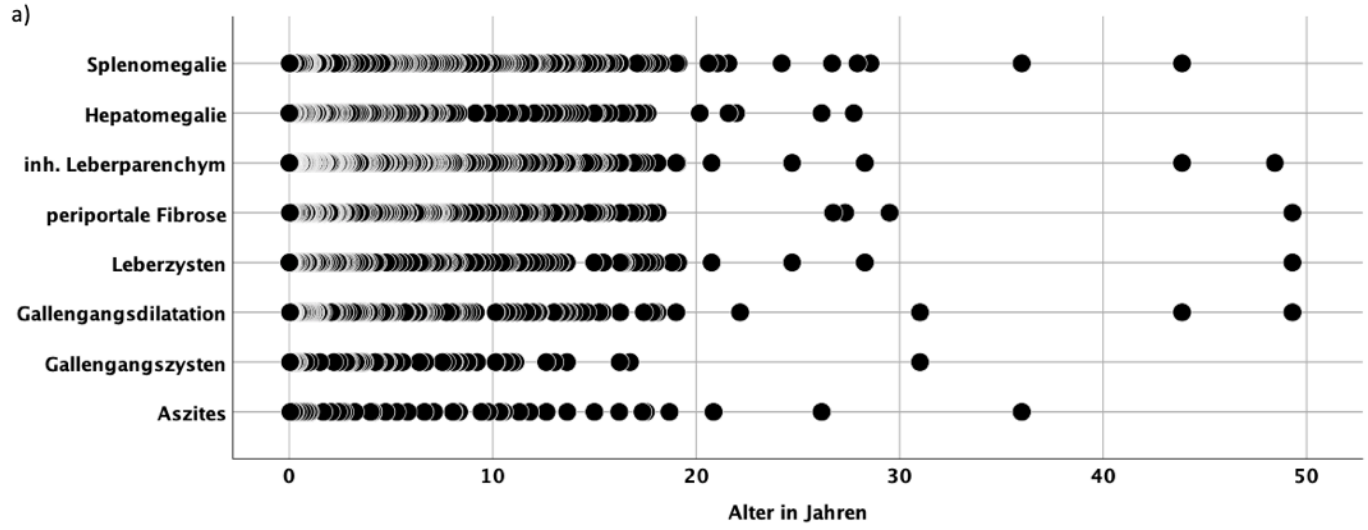
4.2.2 Erstdokumentierte leberassoziierte Auffälligkeiten in der Sonographie

Die sonographische Diagnose einer Splenomegalie erfolgte bei 54,7% (n=176/322) der Patienten, eine Hepatomegalie wurde bei 70,3% (n=156/222) der Patienten beschrieben. Bei 64,7% (n=311/481) der Patienten ließen sich sonographisch ein inhomogenes Leberparenchym und bei 41,5% (n=194/467) Anzeichen einer periportalen Fibrose darstellten. Dilatierte Gallengänge traten in 31,5% (n=151/479), Gallengangszysten in 12,5% der Fälle auf. Leberzysten wurden bei 29,4 % (n=141/480) der Patienten beschrieben, der sonographische Nachweis von Aszites erfolgte in 9,4% (n=45/479) der Fälle.

Ein inhomogenes Leberparenchym zeigte sich mit einem mittleren Dokumentationsalter von 5,6 ± 6,2 Jahren und einem medianen Alter von 3,7 Jahren, als früheste sonographische Auffälligkeit, gefolgt von Gallengangszysten mit einem mittleren Dokumentationsalter von 5,7 ± 5,5 Jahren und dem sonographischen Nachweis einer Hepatomegalie im Alter von 5,9 ± 5,8 Jahren. Die Dokumentation einer periportalen Fibrose, von Leberzysten sowie der Gallengangsdilatationen erfolgten im Mittel allesamt im 7. Lebensjahr. Die sonographische Dokumentation einer Splenomegalie erfolgte in einem durchschnittlichen Alter von 8,9 ± 6,9 Jahren.

Abbildung 5 Erstdokumentierte sonographische Auffälligkeiten

a)



b)

	Splenomegalie	Hepatomegalie	Inhomogenes Leberparenchym	Periportale Fibrose	Leberzysten	Gallengangs-dilatation	Gallengangs-zysten	Aszites
% (Absolut/N)	54,7 (176/322)	70,3 (156/222)	64,7 (311/481)	41,5 (194/467)	29,4(141/480)	31,5 (151/479)	12,5 (59/474)	9,4 (45/479)
N (Alter)	176	156	308	193	140	145	58	45
Mittelwert	8,9	5,9	5,6	6,7	6,8	6,3	5,7	8,2
Median	7,8	4,2	3,7	5,4	4,5	4,1	4,3	6,6
SD	6,93	5,79	6,16	6,32	7,09	7,36	5,52	7,71
(Min; Max)	(0;43,9)	(0;27,8)	(0;48,4)	(0;49,3)	(0;49,3)	(0;49,3)	(0;31)	(0; 36)

4.2.3 Erstdokumentierte laborchemische Auffälligkeiten

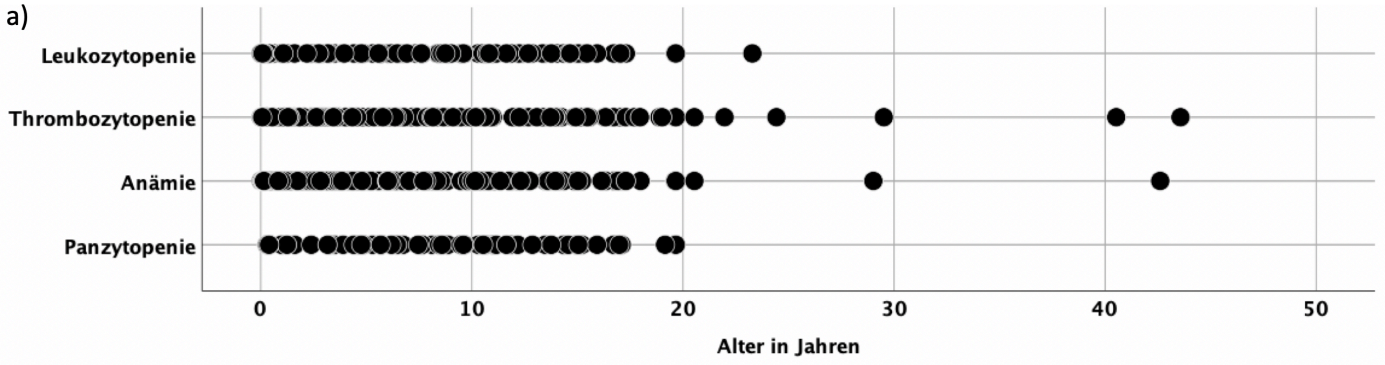
Entsprechend laborchemischer Folgen eines Hypersplenismus wurden die Patientendaten bezüglich einer Thrombozytopenie, Leukopenie sowie Anämie untersucht (Abbildung 6). Eine Thrombozytopenie (<150.000/μl) wurde in 37,2% (n=180/484) der Fälle beschrieben, eine Leukopenie (<3500/μl) lag in 21,1% (n=102/484) Fällen vor. Eine Anämie (Hb<11g/dl) wurde in 60,7% (n=296/488) der Fälle dokumentiert. Während die Leukozytopenie sowie Thrombozytopenie im Durchschnitt im 9. Lebensjahr eintraten, lag das mittlere Manifestationsalter einer Anämie im 5. Lebensjahr.

Eine Panzytopenie wurde während des Beobachtungszeitraums kumulativ in 140 Fällen bei 67 unterschiedlichen Patienten dokumentiert. Bei erstdokumentierter

Panzytopenie waren die Patienten im Schnitt 8,8 Jahre alt (n=67, Median 8,8; SD 5,2; Min 0,29; Max 19,66).

Abbildung 6 Laborchemische Auffälligkeiten

a)



b)

	Leukozytopenie	Thrombzytopenie	Anämie	Panzytopenie
% (Absolut/N)	21,1 (102/484)	37,2 (180/484)	60,7 (296/488)	14,0 (67/479)
N (Alter)	102	179	295	67
Mittelwert	8,3	8,0	4,5	8,8
Median	8,5	6,8	2,1	8,8
SD	5,42	6,80	5,42	5,2
Min; Max	0; 23,3	0; 43,5	0; 42,6	0,3; 19,7

4.3 Komplikationen des hepatischen Phänotyps

Als Komplikationen des hepatischen Phänotyps werden das Auftreten von porto-cavalen Anastomosen und Cholangitiden gewertet. Hinsichtlich leberassoziierter Komplikationen wird der gesamte Datensatz, also einschließlich der bereits lebertransplantierten Patienten betrachtet, die jeweilige Subgruppenanalyse bezieht sich jedoch erneut nur auf Daten vor stattgehabter isolierter Leber oder kombinierter Leber- und Nierentransplantation.

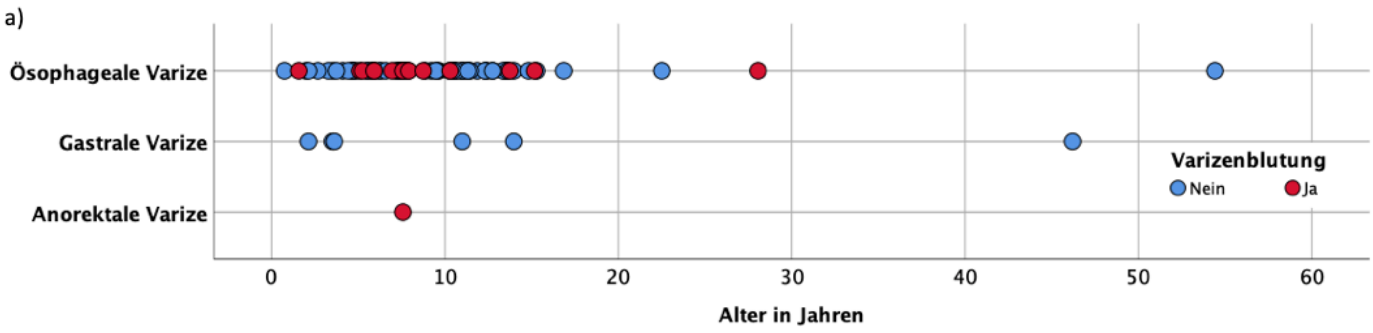
4.3.1 Portocavale Anastomosen

Die Ausbildung von portocavalen Kollateralkreisläufen als Manifestation einer portalen Hypertension wurde innerhalb des ARegPKD-Registers in 228 Fällen beschrieben und trat bei 91 Patienten auf - 137 dokumentierte Fälle bezogen sich auf Wiedervorstellungen. Die Prävalenz einer portocavalen Anastomose innerhalb des Patientenkollektivs liegt bei 18,1% (91/502). Bei drei von 88 Patienten erfolgte die erstmalige Dokumentation einer portocavalen Anastomose nach stattgehabter Leber-Transplantation.

Kumulativ erfasst das Register die Dokumentation von 216 ösophagealen Varizen, 29 gastralen Varizen sowie von zwei anorektalen Varizen. Bei zwei der 91 Patienten wurde zwar eine portocavale Anastomose dokumentiert, diese hinsichtlich der Lokalisation jedoch nicht weiter differenziert.

Abbildung 7 Manifestation ED Portocavale Anastomose

a)



b)	**Ösophageale Varize**	**Gastrale Varize**	**Anorektale Varize**
% (Absolut/N)	95,3% (82/86)	8% (6/75)	1,6% (1/64)
Mittelwert	9,6	13,4	7,6
Median	8,3	7,3	7,6
SD	6,8	16,7	

Min; Max	0,8; 54,4	2,1; 46,2	7,6

Bei erstdokumentierter portocavaler Anastomose waren die Patienten im Durchschnitt 9,4 ± 7,88 Jahre (n=90; Min 0,1; Max 54,1) alt. Die Anastomose manifestierte sich zu 95,3% (n=82/86) als ösophageale Varizen im durchschnittlichen Alter von 9,6 ± 6,8 Jahren, in 8% (n=6/75) erfolgte der Nachweis einer gastralen Varize (in 3 Fällen parallel zu bestehenden ösophagealen Varizen) im durchschnittlichen Alter von 13,4 ± 16,7 Jahren, einmalig wurde im Alter von 7,6 Jahren eine anorektale Varize neben ösophagealen Varizen bei der Erstdokumentation beschrieben. Abbildung 7 a zeigt die unterschiedlichen Manifestationslokalisationen der portocavalen Anastomosen bezogen auf das Alter bei Erstmanifestation. Im Falle einer roten Markierung lag bei Erstdokumentation der portocavalen Anastomose auch ein Blutungsereignis vor, dies war bei 15 Patienten der Fall. Abbildung 7b zeigt die jeweilige Prävalenz der Varizen mit durchschnittlichem Manifestationsalter.

Im Folgenden (Tabelle 3) wird die Subgruppe der Patienten mit nachgewiesener portocavaler Anastomose hinsichtlich hepatisch assoziierter Parameter analysiert. Hinsichtlich des Alters bei Diagnosestellung, der Geschlechterverteilung innerhalb der Kollektivs mit portocavaler Anastomose sowie etwaiger pränataler Auffälligkeiten ergeben sich zum Vergleichskollektiv keine signifikanten Unterschiede. Patienten des „Anastomosenkollektivs“ wurden signifikant häufiger natürlich geboren (p=0,015), es zeigte sich signifikant häufiger eine Leberfibrose bei Diagnosestellung (p<0,001) und die initial bestehend Symptomatik war signifikant häufiger gastroenterologisch assoziiert als im Vergleichskollektiv (p<0,001). Während sich sonographisch signifikant seltener eine erhöhte Echogenität der Niere nachwiesen ließ (p=0,026), wurde signifikant häufiger eine Splenomegalie (p<0,001), ein inhomogenes Leberparenchym (p<0,001), eine periportale Fibrose (p<0,001), Gallengangsdilatationen (p<0,001), Leberzysten (p=0,035) sowie Aszites (p=0,008) dokumentiert. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer Hepatomegalie (p=0,761) ließ sich nicht verzeichnen. Patienten mit

portocavaler Anastomose wiesen signifikant häufiger eine Anämie (p<0,001), Leuko- (p<0,001), sowie Thrombozytopenie (p<0,001) auf. Signifikant häufiger als das Vergleichskollektiv erlitten die Patienten mit portocavaler Anastomose zudem eine Cholangitis (p<0,001).

Tabelle 3 Subgruppen-Analyse der Patienten mit portocavaler Anastomose

Visits vor LTxCLKTx	Portocavale Anastomose	Vergleichskollektiv	Signifikanz
Alter bei Diagnosestellung	2,68 ± 6,62 (n= 79, Median 0,42; Min -,33; Max 54,14)	1,68 ± 3,98 (n=432; Median 0,20; Min -,42; Max 45,94)	,197 [c]
Nachbeobachtungszeit	11,76 ± 7,2 (n= 75, Median 12,16; Min 0,12; Max 33,82)	6,97 ± 6,37 (n= 370, Median 5,26; Min 0; Max 36,01)	< ,001 *[b]
Geschlecht (m/w)	54,9% / 45,1% (50/41)	50,3% / 49,7% (240/237)	,418 [a]
Pränatale Auffälligkeiten	44% (22/75)	54,4% (233/428)	,095 [a]
Oligo-/Anhydramnion	35,2% (25/71)	39,3% (160/407)	,513 [a]
Amnioninfusion	4,2% (3/72)	2,7% (11/405)	,502 [a] ,454 [b]
Erhöhte Echogenität der Niere	16,7% (10/60)	30,7% (114/371)	,026 *[a]
Pränatale hepa. Auffälligkeiten	0% (0/65)	1,0% (4/387)	,410 [a] 1,00 [b]
Leberzysten bei Diagnosestellung	25,3% (19/75)	17,3% (74/427)	,100 [a]
Leberfibrose bei Diagnosestellung	62,5% (45/72)	21,1% (86/408)	< ,001 *[a]
Vaginale Geburt	70,6% (48/68)	54,8% (217/396)	,015 *[a]
Schwangerschaftswoche bei Geburt	37,6 ± 2,3 (Median 38; n=65)	36,9 ± 2,97 (Median 38; n=359)	,049* [c]
Geburtsgewicht in g	3043 ± 585 (Median 3200; n= 61)	3002 ± 695 (Median 3050; n= 357)	,663 [c]
Geburtslänge in cm	50,1 ± 4,24 (Median 50; n=48)	48,9 ± 4,82 (Median 49,5; n= 238)	,099 [c]
NICU	21,6% (16/74)	29% (123/424)	,191 [a]
Tage auf NICU	71 ± 134,9 (Median 30 n=	32,2 ± 46,2 (Median 19,5 n=	,287 [c]

	15)	112)	
Lungenreife	6,8% (5/74)	10,6% (43/407)	,315 [a] ,402 [b]
assistierte Beatmung perinatal	19,4% (14/72)	26,4% (111/421)	,212 [a]
Perinatale Pulmonale Hypertension	5,6% (4/72)	7,4% (30/405)	,574 [a]
Potter Facies perinatal	4,2% (3/71)	5,0% (21/416)	,767 [a] 1,0 [b]
Initiale Symptomatik Cholangitis	0% (0/78)	1,1% (5/443)	,346 [a] 1,0 [b]
Initiale Symptomatik Gastro	9,9% (7/71)	1,6% (7/426)	< ,001 *[a]
Initiale Symptomatik Abdomen	64,9% (50/77)	45% (193/429)	,001* [a]
Splenomegalie	94,7% (71/75)	42,5% (105/247)	< ,001 *[a] < ,001 *[b]
Hepatomegalie	72,0% (36/50)	69,8% (120/172)	,761 [a]
Inhomogenes Leberparenchym	96,6% (86/89)	57,4% (225/392)	< ,001 *[a] < ,001 *[b]
Periportale Fibrose	87,4% (76/87)	31,1% (118/380)	< ,001 *[a]
Dialtierte Gallengänge	51,7% (45/87)	27% (106/392)	< ,001 *[a]
Gallengangszysten	18,6% (16/86)	11,1% (43/388)	,056 [a] ,070 [b]
Leberzysten	38,6% (34/88)	27,3% (107/392)	,035 *[a]
Aszites	16,9% (15/89)	7,7% (30/390)	,008 *[a]
Thrombopenie	83,1% (74/89)	26,8% (106/395)	< ,001 *[a]
Leukozytopenie	55,1% (49/89)	13,4% (53/395)	< ,001 *[a]
Anämie	80% (72/90)	56,7% (224/395)	< ,001 *[a] < ,001 *[b]

Cholangitis	12,2% (11/90)	3,1% (13/420)	< ,001 *[a]
Genetik			
Trunkation/Trunkation	0% (0/45)	4,5% (9/198)	,145 [a] ,217 [b]
homozygote Trunkation	0% (0/45)	3,0% (6/198)	,237 [a] ,596 [b]
Missense/Missense	57,8% (26/45)	42,4% (84/198)	,062 [a] ,069 [b]
homozygote Missense	22,2% (10/45)	10,1% (20/198)	,026 *[a]
Trunkation/Missense	22,2% (10/45)	23,2% (46/198)	,885 [a] 1,000 [b]

*= signifikant; [a] = Chi-Quadrat nach Pearson; [b] = Exakter Test nach Fisher; [c] = T-Test für Mittelwertgleichheit

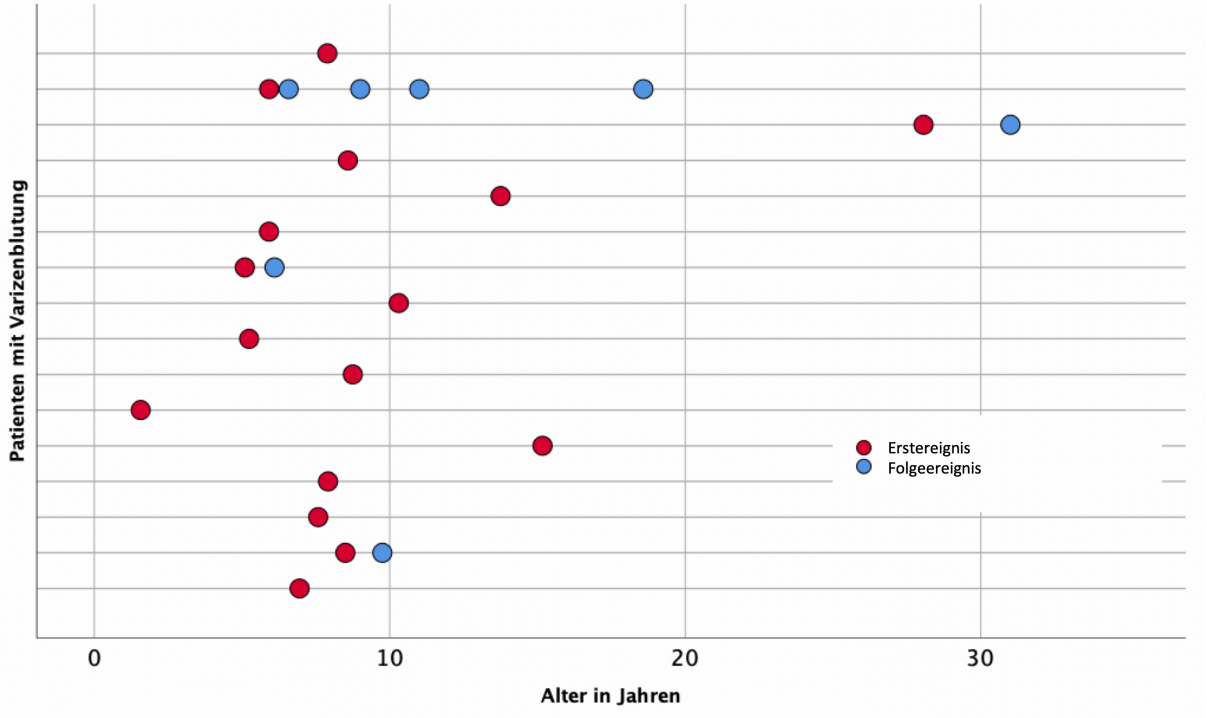
4.3.1.1 Varizenblutung

Das ARegPKD-Register erfasst kumulativ 23 dokumentierte Episoden einer Varizenblutung, aufgetreten bei 16 unterschiedlichen Patienten.

Das durchschnittliche Alter bei erstdokumentiertem Blutungsereignis lag bei 9,1 ± 6,0 Jahren (n=16; Min 1,6; Max 28), betroffen waren 9 männliche und 7 weibliche Patienten. Bei einem Patienten ereignete sich das Blutungsereignis einen Monat nach kombinierter Leber- und Nierentransplantation.

Abbildung 8 zeigt das Auftreten aller im ARegPKD erfassten Varizenblutungen - rot markiert ist das jeweilige Erstereignis, in blau markiert sind im zeitlichen Verlauf folgenden Episoden einer Varizenblutung.

Abbildung 8 Altersverteilung Varizenblutung



In Tabelle 4 wird die Subgruppe der Patienten mit Varizenblutungen hinsichtlich hepatisch assoziierter Parameter analysiert. Betrachtet werden nur Dokumentation vor gegebenenfalls erfolgter Lebertransplantation. Im Vergleich mit dem Patientenkollektiv ohne dokumentierte Varizenblutung bestand bereits bei Diagnosestellung signifikant häufiger eine Leberfibrose, zudem wiesen die Patienten mit Varizenblutung signifikant häufiger eine initial bestehende gastroenterologische Symptomatik wie Blutungsstigmata auf. Laborchemisch wurde im Varizenblutungskollektiv signifikant häufiger eine Anämie sowie eine Leuko-, und Thrombozytopenie nachgewiesen. Sonographisch zeigt sich signifikant häufiger eine Splenomegalie sowie eine Hepatomegalie, zudem wurde signifikant häufiger eine periportale Fibrose nachgewiesen. Weitere sonographische Auffälligkeiten wie ein inhomogenes Leberparenchym, Leber- oder Gallenganszysten sowie eine Gallengangsdilatation ergaben keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 4 Subgruppen-Analyse der Patienten mit Varizenblutung

Visits vor LTxCLKTx	Varizenblutung	Vergleichskollektiv	Signifikanz
Alter bei Diagnosestellung	3,22 ± 3,35 (n= 14, Median 2,52; Min -,33; Max 9,8)	1,8 ± 4,52 (n=497; Median 0,24; Min -,42; Max 54,14)	,242 [c]
Nachbeobachtungszeit	8,49 ± 8,64 (n= 11, Median 6,03; Min 1,24; Max 29,87)	7,76 ± 6,71 (n= 434, Median 5,99; Min 0; Max 36,01)	< ,001 *[b]
Geschlecht (m/w)	56,3 % / 43,8% (9/7)	50,9% / 49,1% (281/271)	,673 [a]
Pränatale Auffälligkeiten	55,6% (5/9)	52,8% (261/494)	,871 [a] 1,000 [b]
Oligo-/Anhydramnion	50% (4/8)	38,5% (181/470)	,508 [a] ,717 [b]
Amnioninfusion	0% (0/8)	3,0% (14/469)	,620 [a] 1,000 [b]
Erhöhte Echogenität der Niere	0% (0/5)	29,1% (124/426)	,153 [a] ,328 [b]
Pränatale hepa. Auffälligkeiten	0% (0/6)	0,9% (4/446)	,816 [a] 1,00 [b]
Leberzysten bei Diagnosestellung	7,1% (1/14)	18,9% (92/488)	,266 [a] ,484 [b]
Leberfibrose bei Diagnosestellung	85,7% (12/14)	25,5% (119/466)	< ,001 *[a] < ,001 *[b]
Vaginale Geburt	75% (6/8)	56,8% (259/456)	,302 [a] ,476 [b]
Schwangerschaftswoche bei Geburt	37,1 ± 1,9 (Median 36; n=7)	36,98 ± 2,9 (Median 38; n=417)	,883 [c]
Geburtsgewicht in g	2967± 748 (Median 3100; n= 8)	3009 ± 679 (Median 3065; n= 410)	,864 [c]
Geburtslänge in cm	49,3 ± 3,8 (Median 51; n=3)	49,1 ± 4,8 (Median 49,5; n= 283)	,924 [c]

NICU	16,7% (2/12)	28,2% (137/486)	,379 [a] ,524 [b]
Tage auf NICU	39,5 ± 6,4 (Median 39,5 n= 2)	36,7 ± 64,3 (Median 38 n= 125)	,952 [c]
Lungenreife	8,3% (1/12)	10% (47/469)	,847 [a] 1,000 [b]
assistierte Beatmung perinatal	16,7% (2/12)	25,6% (123/481)	,484 [a] ,739 [b]
Perinatale Pulmonale Hypertension	8,3% (1/12)	7,1% (33/465)	,869 [a] ,593 [b]
Potter Facies perinatal	0% (0/12)	5,1% (24/475)	,425 [a] 1,000 [b]
Initiale Symptomatik Cholangitis	0% (0/11)	1,0% (5/510)	,741 [a] 1,000 [b]
Initiale Symptomatik Gastro	27,3% (3/11)	2,3% (11/486)	< ,001 *[a] ,003 *[b]
Initiale Symptomatik Abdomen	45,5% (5/11)	48,1% (238/495)	,863 [a] 1,000 [b]
Splenomegalie	90,9% (10/11)	53,4% (166/311)	,014 *[a] ,014 *[b]
Hepatomegalie	37,5% (3/8)	71,5% (153/214)	,039 *[a] ,053 [b]
Inhomogenes Leberparenchym	50,0% (15/30)	63,5% (296/466)	,138 [a] ,172 [b]
Periportale Fibrose	86,7% (13/15)	40,0% (181/452)	< ,001 *[a] ,001 *[b]

Dialtierte Gallengänge	28,6% (4/14)	31,6% (147/465)	,809 [a] 1,000 [b]
Gallengangszysten	13,3% (2/15)	12,4% (57/459)	,916 [a] 1,000 [b]
Leberzysten	20% (3/15)	29,7% (138/465)	,418 [a] ,569 [b]
Aszites	6,7% (1/15)	9,5% (44/464)	,731 [a] 1,000 [b]
Thrombopenie	68,8% (11/16)	36,1% (169/468)	,008 *[a] ,015 *[b]
Leukozytopenie	46,7% (7/15)	20,3% (95/468)	,014 *[a] ,022 *[b]
Anämie	93,8% (15/16)	59,5% (281/472)	,006 *[a] ,007 *[b]
Genetik			
Trunkation/Trunkation	0% (0/6)	3,8% (9/237)	,627 [a] 1,000 [b]
homozygote Trunkation	0% (0/6)	2,5% (6/237)	,693 [a] 1,000 [b]
Missense/Missense	83,3% (5/6)	44,3% (105/237)	,058 [a] ,094 [b]
homozygote Missense	16,7% (1/6)	12,2% (29/237)	,745 [a] ,550 [b]
Trunkation/Missense	0% (0/6)	23,6% (56/237)	,175 [a] ,341 [b]

*= signifikant; [a] = Chi-Quadrat nach Pearson; [b] = Exakter Test nach Fisher; [c] = T-Test für Mittelwertgleichheit

In 18,1% (15/83) der Fälle wurde bei erstdokumentierter portocavaler Anastomose eine Varizenblutung (14x ösophageal, 1x anorektal) dokumentiert (siehe Abbildung 7). Somit war in 65% (15/23) der Fälle einer Varizenblutung eine portocavale Anastomose zuvor nicht bekannt.

Eine spezfische Therapie der portovacalen Anastomosen mittels Sklerosierung bzw. Operation der Varizen erfolgte kumlativ 62 mal bei insgesamt 30 Patienten. In 32 Fällen handelte es sich um Folgeeingriffe. Dokumentiert wurden in neun Fällen eine Sklerosierung der Varizen, in 42 Fällen eine Varizenligatur (n=51). Betrachtet man das Patientenkollektiv mit dokumentierter Varizenblutung, erfolgte lediglich bei 10 der 16 Patienten die Dokumentation einer Sklerosierung bzw. operativen Therapie der Varizen. Bei 20 Patienten wurde somit eine operative Versorgung/Sklerosierung von Varizen angegeben, ohne das zuvor eine Varizenblutung dokumentiert wurde. Ein portosystemischer Shunt wurde in sieben Fällen angelegt, hierbeit handelte es sich in zwei Fällen um Folgeeingriffe nach Blutungen. In sechs der Fälle erfolgte die Anlage eines TIPSS, einmalig wurde der portosystemische Shunt operativ angelegt. Todesfälle im Rahmen einer Varizenblutung werden im ARegPKD-Register keine erfasst.

Bei acht der Patienten (n=15 informative Fälle) erfolgte ein Gentest, in vier Fällen (n=7) konnte mindestens zwei, in zwei Fällen drei Varianten des *PKHD1*-Gens nachgewiesen werden. Einmalig erfolgte hier der Nachweis einer Trunkations-Variante (M=1), zehnmal einer Misssense-Variante (M=2) und einmalig einer In-Frame-Variante (M=6).

Tabelle 5 PKHD1-Varianten der Patienten mit Varizenblutung

Pat-ID	Variante 1	M	ACMG	Variante 2	M	ACMG	Variante 3	M	ACMG
572	c.8312T>C	2	4	c.8312T>C	2	4			
137	c.5426G>A	2	4	c.10444C>T	2	5	c.1234-5C>T	3	1
138	c.5426G>A	2	4	c.10444C>T	2	5	c.1234-5C>T	3	1
197	c.4220T>G	2	5	c.4948A>T	2	3			
102	c.4209_4232del	6	4	c.11074C>T	1	5			
329	c.107C>T	2	5	c.9719G>A	2	4			

4.3.2 Cholangitiden

Im Gesamtkollektiv wurden 42 Fälle einer Cholangitis bei 5,8% (30/516) der Patienten dokumentiert. Das mittlere Alter der Patienten bei dokumentierter Cholangitis liegt bei 10,8 Jahren (SD 10,74; Min 0,4; Max 50,6).

Abbildung 9 Cholangitiden in Abhängigkeit des Alters und Transplantations-Status

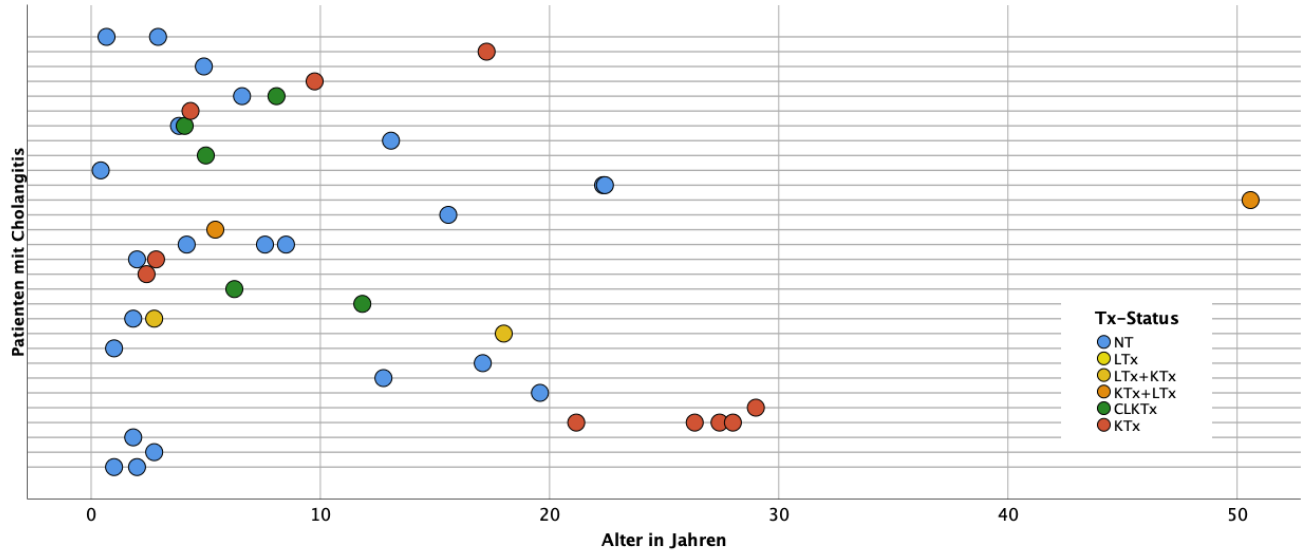


Abbildung 9 zeigt die im vorliegenden Datensatz dokumentierten Cholangitiden der einzelnen Patienten in Abhängigkeit des Alters sowie des Transplantationsstatus des Patienten. Dreiundzwanzig Episoden von Cholangitiden wurden bei nichttransplantierten Patienten (NT) beschrieben, somit ereigneten sich 19 Episoden unter Immunsuppression. In zehn Fällen einer Cholangitis waren die Patienten nach Nierentransplantation (KTx) immunsupprimiert. In zwei Fällen trat die Cholangitis nach isolierter Lebertransplantation (LTx) auf, in drei Fällen nach kombinierter Leber- und Nierentransplantation (CLKTx), sowie in vier Fällen nach zweizeitiger Leber - und Nierentransplantation (KTx+LTx).

Bei „erstdokumentierter“ Cholangitis (n=30) wurde bei 19 Patienten eine einmalige Episode angegeben, rezidivierende Episoden (mitunter > 5) traten bei 11 Patienten auf. Betrachtet man die Patienten, bei denen rezidivierende Cholangitiden als Indikation zur Leber- bzw. kombinierter Leber/Nierentransplantation gestellt wurde (n=10) sind im Schnitt 3,6 Episoden einer Cholangitis dokumentiert, für zwei der Patienten mit der gleichen Indikation enthält der Datensatz keine dokumentierte Episode einer Cholangitis.

Als Keime wurden Enterokokken, Pneumokokken sowie Klebsiellen isoliert. Zur antibiotischen Therapie wurden Carbapenemen (9), Beta-Laktame (27; 7x Cephalosporine; 20x Penicilline) Fluorchinolone (Ciprofoxacin =12), Glykopeptide (6), Aminoglykoside (4), Nitroimidazole (4), einmalig Linezolid und einmalig Amphothericin B benutzt.

Ein dokumentierter Todesfall als Folge einer Cholangitis ist nicht erfasst, vier Patienten des Kollektivs verstarben jedoch an einer nicht näher spezifizierten Sepsis. Einer dieser vier Patienten verstarb am 1. postoperativen Tag nach erfolgter Leber-und Nierentransplantation im Alter von 5 Jahren.

Tabelle 6 zeigt die Subgruppen-Analyse der Patienten mit Cholangitis. Im Vergleich zum Restkollektiv zeigt sich bei Patienten mit Cholangitis keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter bei Diagnosestellung sowie Geschlechterverteilung. Bei Diagnosestellung bestand jedoch signifikant häufiger bereits eine Leberfibrose, zudem war signifikant häufiger die initial einsetzende Symptomatik abdominell assoziiert. Die Patienten des Cholangitis-Kollektivs benötigten signifikant häufiger neonatale intensivmedizische Behandlung und wurden perinatal signifikant häufiger assistiert beatmet. Sonographisch zeigte sich signifikant häufiger eine Splenomegalie sowie ein inhomogenes Leberparenchym, eine periportale Fibrose, Gallengangsdilatationen, Leberzysten sowie Aszites. Laborchemisch wies das Cholangitis-Kollektiv signifikant häufiger eine Anämie, eine Leuko-, sowie eine Thrombozytopenie auf.

Zudem wurde beim Patientenkollektiv mit Cholangitis signifikant häufiger eine porto-cavale Anastomose sowie eine portale Hypertension nachgewiesen.

Tabelle 6 Leberassoziierte Auffälligkeiten bei Patienten mit dokumentierter Cholangitis

Visits vor LTxCLKTx	Cholangitis	Vergleichskollektiv	Signifikanz
Alter bei Diagnosestellung	1,11 ± 2,59 (n= 24, Median 0,1; Min -,08; Max 9,34)	1,87 ± 4,57 (n=487; Median 0,25; Min -,42; Max 54,1)	,418 [c]
Nachbeobachtungszeit	13,29 ± 8,01 (n= 23, Median 12,21; Min 0,55; Max 29,87)	7,48 ± 6,55 (n= 422, Median 5,85; Min 0; Max 36,01)	< ,001 *[b]
Geschlecht (m/w)	30% / 70% (9/21)	52,2%/47,8% (281/257)	,018* [a]
Pränatale Auffälligkeiten	58,3% (14/24)	52,6% (252/479)	,584 [a]
Oligo-/Anhydramnion	54,5% (12/22)	37,9% (173/456)	,118 [a]
Amnioninfusion	15,8% (3/19)	2,4% (11/458)	,001 [a] ,015 [b]
Erhöhte Echogenität der Niere	42,9% (9/21)	28,0% (115/410)	,144 [a]
Pränatale hepa. Auffälligkeiten	5,6% (1/18)	0,7% (3/434)	,031 [a] ,150 [b]
Leberzysten bei Diagnosestellung	20,8% (5/24)	18,4% (88/478)	,766 [a]
Leberfibrose bei Diagnosestellung	47,4% (9/19)	26,5% (122/461)	,045* [a]
Vaginale Geburt	71,4% (15/21)	56,4% (250/443)	,175 [a]
Schwangerschaftswoche bei Geburt	35,43 ± 2,23 (Median 36; n=21)	37,06 ± 2,9 (Median 38; n=403)	,011 [c]
Geburtsgewicht in g	2788 ± 637 (Median 2815; n= 18)	3018 ± 680 (Median 3100; n= 400)	,160 [c]
Geburtslänge in cm	47,4 ± 3,2 (Median 47; n=13)	49,2 ± 4,8 (Median 50; n= 273)	,190 [c]
NICU	50,0% (11/22)	26,9% (128/476)	,018 *[a]
Tage auf NICU	42,6 ± 25,9 (Median 44 n= 11)	36,2 ± 66,3 (Median 18,5 n= 116)	,754 [c]
Lungenreife	15,0% (3/20)	9,8% (45/461)	,444 [a]

assistierte Beatmung perinatal	47,8% (11/23)	24,3% (114/470)	,011* [a]
Pulmonale Hypertension	10% (2/20)	7,0% (32/457)	,610 [a]
Potter Facies perinatal	5% (1/20)	4,9% (23/467)	,988 [a] 1,0 [b]
Initiale Symptomatik Cholangitis	0% (0/22)	1% (5/499)	,637 [a] 1,0 [b]
Initiale Symptomatik Gastro	0% (0/20)	2,9% (14/477)	,437 [a]
Initiale Symptomatik Abdomen	76,2% (16/21)	46,8% (227/485)	,008* [a]
Splenomegalie	78,9% (15/19)	53,1% (161/303)	,028 *[a] ,033 *[b]
Hepatomegalie	76,9% (10/13)	69,9% (146/209)	,589 [a]
Inhomogenes Leberparenchym	96,3% (26/27)	62,8% (285/454)	< ,001 *[a] < ,001 *[b]
Periportale Fibrose	70,4% (19/27)	39,8% (175/440)	,002 *[a]
Dialtierte Gallengänge	74,1% (20/27)	29,0% (131/452)	< ,001 *[a]
Gallengangszysten	22,2% (6/27)	11,9% (53/447)	,113 [a] ,129 [b]
Leberzysten	50% (13/26)	28,2% (128/454)	,018 *[a]
Aszites	44,4% (12/27)	7,3% (33/452)	< ,001 *[a]
Thrombopenie	71,4% (20/28)	35,1% (160/456)	< ,001 *[a]
Leukozytopenie	42,9% (12/28)	19,7% (90/456)	,004 *[a]
Anämie	96,4% (27/28)	58,5% (269/460)	< ,001 *[a] < ,001 *[b]
Portocavale Anastomose	37,9% (11/29)	16,5% (77/467)	,003* [a]
Portale Hypertension	83,3% (25/30)	39,7% (221/556)	< ,001 *[a]
Trunkation/Trunkation	6,7% (1/15)	3,5% (8/228)	,530 [a]

			,442 [b]
homozygote Trunkation	6,7% (1/15)	2,2% (5/228)	,279 [a] ,321 [b]
Missense/Missense	33,3% (5/15)	46,1% (105/228)	,338 [a] ,427 [b]
homozygote Missense	13,3% (2/15)	12,3% (28/228)	,904 [a] 1,000 [b]
Trunkation/Missense	20% (3/15)	23,2% (53/228)	,772 [a] 1,000 [b]

*= signifikant; [a] = Chi-Quadrat nach Pearson; [b] = Exakter Test nach Fisher; [c] = T-Test für Mittelwertgleichheit

Bei 15 der mindestens einmalig an einer Cholangitis erkrankten Patienten des Registers erfolgte der Nachweis von mindestens einer *PKHD1*-Variante (Tabelle 7). Hier zeigten sich kumulativ acht Trunkations-Varianten (1), 16 Missense-Varianten (2), eine unbekannte Variante (3), eine Splicing-Variante (4) sowie eine Exon-Deletion (5).

Tabelle 7 PKHD1-Varianten der Patienten mit dokumentierter Cholangitis

Pat-ID	Variante 1	M	ACMG	Variante 2	M	ACMG	Variante 3	M	ACMG
004	c.107C>T	2	5	dele36	5	5			
008	c.8011C>T	1	5	c.51A>G	4	4			
011	c.664A>G	2	5						
121	c.10444C>T	2	5	c.10444C>T	2	5			
135	c.1529delG	1	5						
137	c.5426G>A	2	4	c.10444C>T	2	5	c.1234-5C>T	3	1
179	c.107C>T	2	5	c.3710G>A	2	3			
180	c.2131_2132insTA	1	5	c.2131_2132insTA	1	5			
222	c.107C>T	2	5						
232	c.4734T>G	1	5						
265	c.4292G>A	2	5	c.4292G>A	2	5			
272	c.1388C>T	2	3	c.5261_5262delAT	1	5			
274	c.274C>T	2	5	c.5895dupA	1	5			
337	c.107C>T	2	5	c.8870T>C	2	5	c.8581A>G	2	1
581	c.2170C>T	2	3	c.3743G>A	1	5			

4.4 Altersabhängige Prävalenz hepatischer Manifestationen der ARPKD

Die folgende Tabelle 8 listet die altersabhängige Prävalenz der verschiedenen hepatisch assoziierten Manifestationen der ARPKD auf.

Der sonographische Nachweis einer Splenomegalie erfolgte mit einer Prävalenz von 32,8% im ersten Lebensjahr mit nachfolgend kontinuierlichem Anstieg der Prävalenz über die einzelnen Altersgruppen mit einer maximalen Prävalenz von 70% zwischen dem 18. Und 25 Lebensjahr. Die höchste Prävalenz einer sonographisch nachgewiesenen Hepatomegalie liegt mit 78,2% in der Altersgruppe zwischen zwei und fünf Jahren, gefolgt von einer Prävalenz von 75% im 2. Lebensjahr. In den weiteren Altersgruppen liegt die Prävalenz jeweils um 50 %. Eine Thrombozytopenie manifestiert sich im ersten sowie zweiten Lebensjahr in etwa in 10 % der Fälle und steigt mit zunehmendem Alter auf eine maximale Prävalenz von 52,9% in der Altersgruppe jenseits des 25. Lebensjahres.

Einen Leukozytopenie manifestiert sich in den Altersgruppen unter 5 Jahren zwischen 5-10 % und zeigt mit 30,6% eine maximale Prävalenz in der Altersgruppe zwischen zehn und achtzehn Jahren, gefolgt von 27,7% in der Altersgruppe zwischen 18-25 Jahren.

Die Prävalenz einer portocavalen Anastomose zeigt mit 25,1% die maximale Prävalenz in der Altersgruppe zwischen zehn und achtzehn Jahren, gefolgt von 20% in der Altersgruppe jenseits des 25. Lebensjahres. Die Prävalenz einer Varizenblutung liegt bei 50% im ersten Lebensjahr, während in den beiden anderen Altersgruppen unter 5 Jahren keine Varizenblutung auftritt.

Eine Cholangitis manifestiert sich in den Altersgruppen bis 25 Jahre zwischen ein bis sechs Prozent und zeigt mit 13,3% eine maximale Prävalenz in der ältesten Altersgruppe.

Tabelle 8 Altersabhängige Prävalenz hepatischer assoziierter Manifestationen der ARPKD

Altersgruppe in Jahren	0-1	1-2	2-5	5-10	10-18	18-25	≥25
Splenomegalie	32,8% (19/58)	38,1% (16/42)	40,2% (39/97)	54,5% (72/132)	66,9% (83/124)	70% (14/20)	66,7% (6/9)
Hepatomegalie	55,8% (29/52)	75% (27/36)	78,2% (61/78)	62,2% (56/90)	47,9% (35/73)	63,6% (7/11)	50% (2/4)
Thrombozytopenie	12,6% (23/182)	7,3% (11/151)	23,0% (47/204)	36,5% (81/222)	45,6 % (78/171)	45,8% (22/48)	52,9% (9/17)
Leukozytopenie	6,8% (12/177)	4,8% (7/147)	8,9% (19/203)	18,9% (41/217)	30,6% (52/170)	27,7% (13/47)	17,6% (3/17)
Portocavale Anastomose	0,99% (2/202)	1,2% (2/163)	8,0% (18/224)	17% (40/235)	25,1% (44/175)	13,5% (7/52)	20% (3/15)
Varizenblutung	0% (0/1)	50% (1/2)	0% (0/16)	27,8% (10/36)	9,5% (4/42)	16,7% (1/6)	33,3% (1/3)
Cholangitis	0,96% (2/209)	2,4% (4/168)	3,9% (9/231)	1,3% (3/237)	2,8% (5/180)	5,8% (3/52)	13,3% (2/15)

4.5 Altersabhängige Inzidenz der jeweiligen hepatisch assoziierten Parameter

Hinsichtlich der jeweiligen Erstmanifestationen hepatisch assoziierter Parameter in den jeweiligen Altersgruppen zeigt Tabelle 9 die Verteilung der Inzidenz der jeweiligen hepatisch assoziierten Parameter. Die höchste Inzidenz einer Splenomegalie liegt mit 55,6% in der Altersgruppe jenseits des 25. Lebensjahres, in den Altersgruppen zwischen 5 und 25 Jahren liegt die Inzidenz bei etwa 40%, in den Altersgruppen darunter um die 30%. Die Inzidenz einer Hepatomegalie liegt hingegen in den jüngeren Altersgruppen bis Ende des 5. Lebensjahres zwischen 50-60%, in den darüber liegenden

Altersgruppen durchschnittlich bei etwa 40%. Eine Thrombozytopenie erstmanifestiert sich mit jeweils etwa 25% am häufigsten in den Altersgruppen 5-10 Jahre und 10-18 Jahre, die Inzidenz einer Leukopenie liegt hier mit 21,2% (10-18 Jahre) bzw. 14,7% (5-10 Jahre) ebenfalls am höchsten.

Die Inzidenz hepatisch assoziierter Komplikationen verhält sich bezogen auf die altersabhängige Verteilung ähnlich der Prävalenz mit einer deutlich höheren Inzidenz in den älteren Altersgruppen im Vergleich zu den jüngeren Altersgruppen bis einschließlich dem 5. Lebensjahr.

Tabelle 9 Altersabhängige Inzidenz hepatischer assoziierter Manifestationen der ARPKD

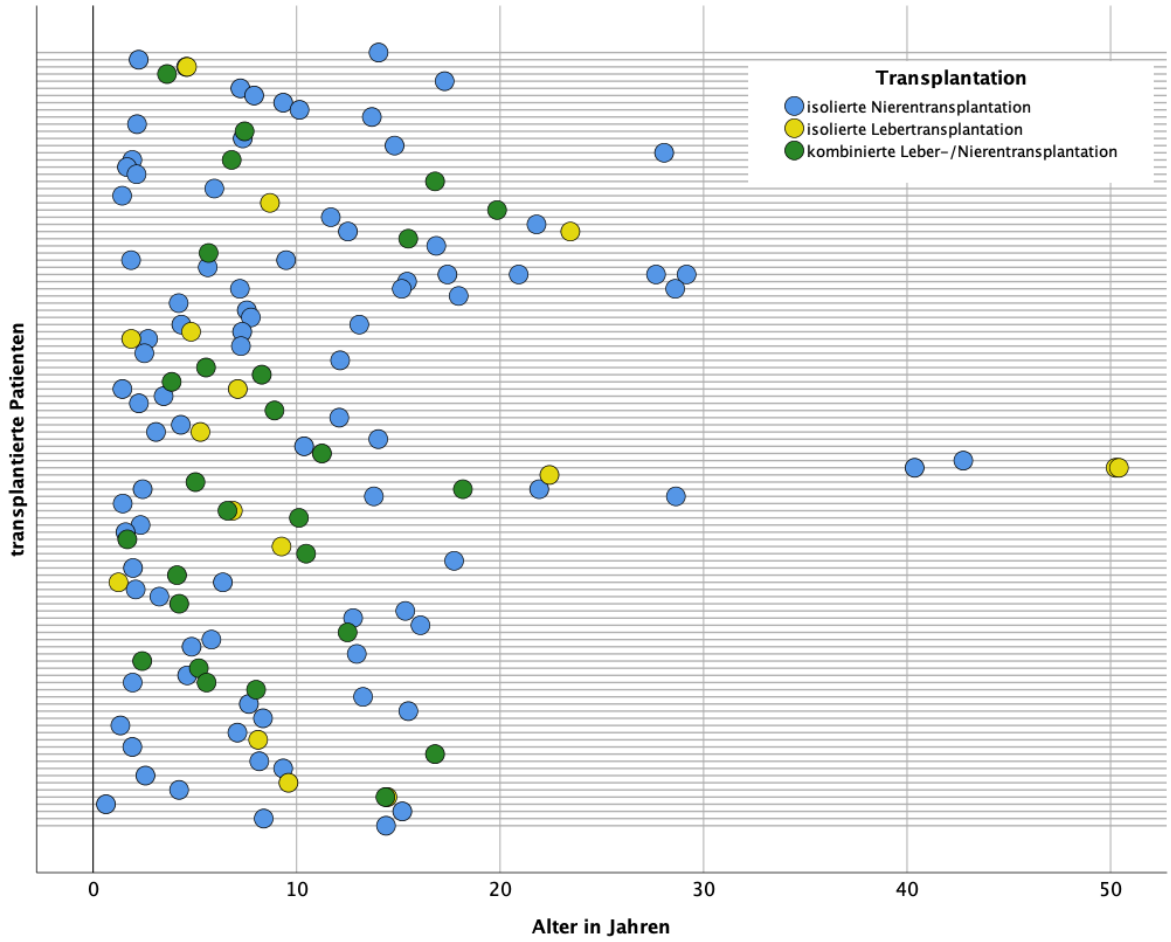
Altersgruppe in Jahren	0-1	1-2	2-5	5-10	10-18	18-25	≥25
Splenomegalie	32,8% (19/58)	31,0% (13/42)	23,7% (23/97)	37,1% (49/132)	47,6% (59/124)	40% (8/20)	55,6% (5/9)
Hepatomegalie	55,8% (29/52)	58,3% (21/36)	50% (39/78)	37,8% (34/90)	38,4% (29/73)	27,3% (3/11)	50% (2/4)
Thrombozytopenie	12,6% (23/182)	6,6% (100/151)	16,7% (34/204)	25,7% (57/222)	26,3% (45/171)	14,6% (7/48)	17,6% (3/17)
Leukozytopenie	6,8% (12/177)	2,7% (4/147)	7,3% (15/203)	14,7% (32/217)	21,2% (36/170)	6,4% (3/47)	0% (0/17)
Portocavale Anastomose	0,99% (2/202)	1,2% (2/163)	7,6% (17/224)	14,0% (33/235)	17,1% (30/175)	3,8% (2/52)	13,3% (2/15)
Varizenblutung	0% (0/1)	50% (1/2)	0% (0/16)	27,8% (10/36)	7,1% (3/42)	0% (0/6)	33,3% (1/3)
Cholangitis	0,96% (2/209)	2,4% (4/168)	3,0% (7/231)	0,8% (2/237)	2,8% (5/180)	5,8% (3/52)	6,7% (1/15)

4.6 Transplantation

Das ARegPKD-Register erfasst während des Beobachtungszeitraumes kumulativ 132 Transplantationen, davon erfolgte eine isolierte Lebertransplantation in 16 Fällen, und in 27 Fällen eine kombinierte Leber- und Nierentransplantation. Abbildung 10 zeigt die

Altersverteilung der Patienten bei Transplantation. Eine isolierte Nierentransplantation wurde in 89 Fällen dokumentiert. Bei vier Patienten erfolgte während des Beobachtungszeitraums eine Zweitnierentransplantation, ein Patient wurde dreimalig, ein weiterer im Verlauf viermalig nierentransplantiert. In 29 Fällen entstammte die Transplantatniere einer Lebendspende, in 60 Fällen erfolgte die Nierentransplantation postmortal. Das mittlere Alter bei Nierentransplantation liegt bei 10,1 Jahren (n=89; SD 8,68; Min 0,63; Max 42,8).

Abbildung 10 Übersicht Alter bei Transplantation



Innerhalb der Patienten mit isolierter oder kombinierter Leber- und Nierentransplantation war bei zwei Patienten eine Zweit-Lebertransplantation innerhalb der ersten drei

Monate nach kombinierter Leber- und Nierentransplantation notwendig, bei einem Patienten nach stattgehabter isolierter Lebertransplantation. Im Schnitt waren die Patienten (n=40) bei Ersttransplantation 9,89 Jahre alt (n=40, SD 8,65; Min 1,25, Max 50,25 Jahre). Die Geschlechterverteilung liegt bei 18 Männer und 22 Frauen.

In 10 Fällen wurde die Indikationsstellung zur Lebertransplantation aufgrund rezidivierender Cholangitiden, in 5 Fällen aufgrund von therapierefraktären Varizenblutungen angegeben. In 28 Fällen erfolgte die Dokumentation der Indikation mittels individueller Freitextangaben. Auch hier zeigten sich rezidivierende Cholangitiden sowie komplikative Fälle der progredienten Leberfibrose mit therapierefraktären Varizenblutungen als Hauptindikation zur Lebertransplantation. Weitere Indikationen waren beispielsweise eine Zweit-Lebertransplantation nach akuter Transplantat-Abstoßungsreaktion.

Ein Gentest erfolgte bei 26 der lebertransplantierten Patienten (n=37), Varianten im *PKHD1*-Gen wurden in 85% der Fälle (22/26) nachgewiesen (Tabelle 10). Hierbei handelte es sich in 5 Fällen um trunkierende Varianten (M=1), in 16 Fällen um Missense-Varianten (M=2) und einmalig um eine Splicing-Variante (M=4).

Tabelle 10 PKHD1-Varianten der lebertransplantierten Patienten

Pat.-ID	Variante 1	M	ACMG	Variante 2	M	ACMG	Variante 3	M	ACMG
134	c.9839T>C	2	3	c.107C>T	2	5			
153	c.9370C>T	2	5						
267	c.8317G>T	2	3	c.8957T>G	2	3			
8	c.8011C>T	1	5	c.51A>G	4	4			
282	c.602+5G>T	4	3	c.602+5G>T	4	3			
321	c.5336A>G	2	3	c.9788T>C	2	3			
232	c.4734T>G	1	5						
274	c.274C>T	2	5	c.5895dupA	1	5			
180	c.2131_2132insTA	1	5	c.2131_2132insTA	1	5			
135	c.1529delG	1	5						
272	c.1388C>T	2	3	c.5261_5262delAT	1	5			
437	c.1260delC	1	5	c.1260delC	1	5			
179	c.107C>T	2	5	c.3710G>A	2	3			
222	c.107C>T	2	5						
229	c.107C>T	2	5	c.8870T>C	2	5	c.8581A>G	2	1
284	c.107C>T	2	5						

287	c.107C>T	2	5	c.9239G>A	2	4			
337	c.107C>T	2	5	c.8870T>C	2	5	c.8581A>G	2	1
338	c.107C>T	2	5	c.107C>T	2	5			
99	c.10444C>T	2	5						
121	c.10444C>T	2	5	c.10444C>T	2	5			
515	c.10444C>T	2	5						

4.6.1 Vergleich zwischen dem Patientenkollektiv LTx/CKLTx und nicht lebertransplantierten Patienten

Tabelle 11 zeigt die Subgruppenanalyse der Patientenkollektivs der im Verlauf isoliert Leber und kombiniert leber- und nierentransplantierten Patienten (Tx; n=40). Es zeigt sich, dass das Alter bei Diagnosestellung im Tx-Kollektiv mit 0,7 $\pm$ 1,74 Jahren signifikant niedriger ist als im Vergleichskollektiv mit 1,9 $\pm$ 4,61 Jahren. Die Geschlechterverteilung ist in beiden Gruppen ausgewogen. Beide Gruppen weisen mit 52,9% (n=18/34; n=248/469) in gleicher Weise pränatale Auffälligkeiten auf, dies umfasst mit ca. 40-45% (15/33;170/445) ein Oligo- bzw. Anhydramnion, in etwa 30% (29,6% (8/27); 28,7% (116/404)) der Fälle zeigte sich eine erhöhte Echogenität der Nieren. Pränatale hepatische Auffälligkeiten im Sinne von hepatischen Zysten sowie dilatierten Gallengängen wurde lediglich in 0,9% (4/425) im Vergleichskollektiv nachgewiesen. Bei im Verlauf transplantierten Patienten wurde keine pränatale hepatische Auffälligkeit dokumentiert. Bei initialer Diagnosestellung waren in der Tx-Gruppe bereits in 31% (9/29) der Fälle Leberzysten und in 46,4% (n=13/28) der Fälle eine Leberfibrose zu verzeichnen, während in der Vergleichsgruppe Leberzysten in 17,8% (n= 84/473) und eine Leberfibrose in 26,1% (n=118/452) der Fälle bestanden. Im Falle der Leberfibrose erwies sich der Unterschied als signifikant. Innerhalb des Tx-Kollektivs wurde signifikant häufiger ein extendiertes Abdomen als initial bestehende Symptomatik angegeben.

Die Schwangerschaftswoche bei Geburt lag mit 36,4 Wochen im Tx-Kollektiv etwas früher als in der Vergleichsgruppe mit 37 Wochen. 64,5% (n=20/31) der im Verlauf

transplantierten Patienten wurden natürlich entbunden, während dies in der Vergleichsgruppe in 56,6% (n=245/433) der Fälle erfolgte. Vergleicht man die Patientenkonstitutionen beider Gruppen zeigt sich ein im Schnitt etwas geringeres Geburtsgewicht (2835,1 g; 3018,95 g) sowie eine etwas geringere Geburtslänge (47,95 cm; 49,16 cm) im Tx-Kollektiv.

Während bei Patienten des Tx-Kollektivs zu 44,1% (n=15/34) die Notwendigkeit einer neonatalen Intensivtherapie (NICU) bestand, benötigten dies mit 26,1% (n=124/464) signifikant weniger der nichttransplantierten Patienten. Der durchschnittliche Aufenthalt auf der NICU war mit etwa 5 Wochen vergleichbar, Patienten des Tx-Kollektivs mussten jedoch perinatal signifikant häufiger assistiert beatmet werden. Auffälligkeiten in der Kindheit (>3Jahre) im Sinne einer Hypertonie oder Gedeihstörungen wurden im Tx-Kollektiv zu 37,5% (n=3/8), bei den restlichen Patienten in 19,7% (n=24/122) der Fälle dokumentiert.

Während des Beobachtungszeitraums erfolgte im Tx-Kollektiv die sonographische Diagnose einer Hepatomegalie in 100% (12/12) und einer Splenomegalie in 78,9% (15/19) der Fälle signifikant häufiger als im Vergleichskollektiv mit einer Prävalenz von 68,6% (144/210), respektive 53,1% (161/303). Der sonographische Nachweis von inhomogenem Leberparenchym, einer periportalen Fibrose, Gallengangsdilatation, Leberzysten sowie von Aszites erfolgte signifikant häufiger im Tx-Kollektiv, ebenfalls wiesen diese Patienten signifikant häufiger eine Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie auf. Die hepatisch assoziierten Komplikationen Cholangitis sowie eine portocavale Anastomose traten im Tx-Kollektiv mit 41,2% (14/34) sowie 32,4% (11/34) ebenfalls signifikant häufiger auf, als in der Vergleichsgruppe, in der die Prävalenz eine portocavale Anastomose bei lediglich 16,0% (74/462) und die Prävalenz einer Cholangitis bei 2,7% (n=13/476) lag.

Tabelle 11 Vergleich der Patienten des LTx/CKLTx -Kollektivs und nicht Leber-transplantierte Patienten

Visits vor LTxCLKTx	LTx/CLKTx	Vergleichskollektiv	Signifikanz
Alter bei	0,70 ± 1,74 (n= 31, Median	1,9 ± 4,61 (n=480; Median	,002 *c

Diagnosestellung	0,08; Min -,08; Max 9,34)	0,25; Min -,42; Max 54,14)	
Nachbeobachtungszeit	13,33 ± 6,24 (n= 29, Median 12,21; Min 4,94; Max 33,82)	7,39 ± 6,62 (n= 416, Median 5,72; Min 0; Max 36,01)	< ,001 *b
Geschlecht (m/w)	45 % / 55% (18/22)	51,5% / 48,5% (272/256)	,427 a
Pränatale Auffälligkeiten	52,9% (18/34)	52,9% (248/469)	,994 a
Oligo-/Anhydramnion	45,5% (15/33)	38,2% (170/445)	,409 a
Amnioninfusion	6,3% (2/32)	2,7% (12/445)	,250 a ,240 b
Erhöhte Echogenität der Niere	29,6% (8/27)	28,7% (116/404)	,919 a
Pränatale hepa. Auffälligkeiten	0% (0/27)	0,9% (4/425)	,613 a 1,00 b
Leberzysten bei Diagnosestellung	31,0% (9/29)	17,8% (84/473)	,074 a
Leberfibrose bei Diagnosestellung	46,4% (13/28)	26,1% (118/452)	,019 *a ,027 *b
Vaginale Geburt	64,5% (20/31)	56,6% (245/433)	,389 a ,455 b
Schwangerschaftswoche bei Geburt	36,4 ± 3,01 (Median 37; n=32)	37,0 ± 2,88 (Median 38; n=392)	,240 c
Geburtsgewicht in g	2835± 824 (Median 2830; n= 25)	3019 ± 669 (Median 3100; n= 393)	,190 c
Geburtslänge in cm	47,95 ± 5,1 (Median 49,0; n=21)	49,2 ± 4,72 (Median 50; n= 265)	,263 c
NICU	44,1% (15/34)	26,7% (124/464)	,029 *a
Tage auf NICU	37,6 ± 24,66 (Median 30 n= 13)	36,7 ± 66,8 (Median 18,5 n= 114)	,960 c
Lungenreife	6,9% (2/29)	10,2% (46/452)	,568 a ,756 b
assistierte Beatmung perinatal	40,6% (13/32)	24,3% (112/461)	,040 *a

perinatale Pulmonale Hypertension	16,1% (5/31)	6,5% (29/446)	,044 [a] ,060 [b]
Potter Facies perinatal	3% (1/33)	5,1% (23/454)	,602 [a] 1,000 [b]
Initiale Symptomatik Cholangitis	3,1% (1/32)	0,8% (4/489)	,195 [a] ,273 [b]
Initiale Symptomatik Gastro	3,2% (1/31)	2,8% (13/466)	,887 [a] ,559 [b]
Initiale Symptomatik Abdomen	82,8% (24/29)	45,9% (219/477)	< ,001 *[a]
Splenomegalie	78,9% (15/19)	53,1% (161/303)	,028 *[a] ,033 *[b]
Hepatomegalie	100% (12/12)	68,6% (144/210)	,021 *[a] ,020 *[b]
Inhomogenes Leberparenchym	90,3% (28/31)	62,9% (283/450)	,002 *[a] ,001 *[b]
Periportale Fibrose	64,5% (20/31)	39,9% (174/436)	,007 *[a]
Gallengangsdilatation	51,6% (16/31)	30,1% (135/448)	,013 *[a]
Gallengangszysten	6,7% (2/30)	12,8% (57/444)	,322 [a] ,564 [b]
Leberzysten	46,7% (14/30)	28,2% (127/450)	,032 *[a]
Aszites	29,0% (9/31)	8,0% (36/448)	< ,001 *[a]
Thrombopenie	68,8% (22/32)	35,0% (158/452)	< ,001 *[a]
Leukozytopenie	56,3% (18/32)	18,6% (84/452)	< ,001 *[a]
Anämie	93,8% (30/32)	58,3% (266/456)	< ,001 *[a]
CBF	41,2% (14/34)	16,0% (74/462)	< ,001 *[a]
Cholangitis	32,4% (11/34)	2,7% (13/476)	< ,001 *[a]
Trunkation/Trunkation	9,1% (2/22)	3,2% (7/221)	,161 [a]

			,191 [b]
homozygote Trunkation	9,1% (2/22)	1,8% (4/221)	,036 [a] ,094 [b]
Missense/Missense	40,9% (9/22)	45,7% (101/221)	,667 [a]
homozygote Missense	9,1% (2/22)	12,7% (28/221)	,627 [a] 1,000 [b]
Trunkation/Missense	9,1% (2/22)	24,4% (54/221)	,103 [a] ,118 [b]

*= signifikant; [a] = Chi-Quadrat nach Pearson; [b] = Exakter Test nach Fisher; [c] = T-Test für Mittelwertgleichheit

4.6.1.1 Vergleich zwischen dem Patientenkollektiv LTx/CKLTx und der restlichen Kohorte im 3. Lebensjahr

Tabelle 12 zeigt die Häufigkeit hepatisch assoziierter Parameter in der Altersgruppe von 2-3 Jahren im Vergleich zwischen im Verlauf transplantierten Patienten sowie den nicht transplantierten Patienten.

Tabelle 12 Vergleich zwischen im Verlauf transplantierten und nicht transplantierten Patienten im Alter von 2-3 Jahren

Visits 2-3 Lebensjahr und vor LTxCLKTx	LTxCLKTx	Vergleichskollektiv	Signifikanz
Gewicht in kg	11,9± 1,5 (Median 11,4; n= 8)	12,4 ± 1,9 (Median 12,5; n= 111)	,443 [c]
Körpergröße in cm	85,3 ± 3,2 (Median 86; n=8)	87,9 ± 5,3 (Median 88,15; n= 110)	,179 [c]
BMI	16,3 ± 1,7 (Median 16,6; n= 8)	15,9 ± 1,7 (Median 15,8; n= 110)	,614 [c]
Splenomegalie	33,3% (2/6)	27,1% (13/48)	,747 [a] 1,000 [b]
Hepatomegalie	100% (4/4)	68,6% (24/35)	,186 [a]

			,309 [b]
Inhomogenes Leberparenchym	88,9% (8/9)	65,0% (65/100)	,144 [a] ,267 [b]
Periportale Fibrose	25% (2/8)	37,4% (37/99)	,484 [a] ,708 [b]
Gallengangsdilatation	44,4% (4/9)	18,0% (18/100)	,058 [a] ,079 [b]
Gallengangszysten	0,0% (0/9)	9,3% (9/97)	,339 [a] 1,000 [b]
Leberzysten	22,2% (2/9)	22,8% (23/101)	,970 [a] 1,000 [b]
Aszites	11,1% (1/9)	2,9% (3/103)	,204 [a] ,288 [b]
Thrombopenie	63,6% (7/11)	11,6% (14/121)	< ,001 *[a] < ,001 *[b]
Leukozytopenie	25,0% (3/12)	5,1% (6/118)	,010 *[a] ,037 *[b]
Anämie	53,8% (7/13)	36,2% (46/127)	,212 [a] ,239 [b]
CBF	0,0% (0/14)	1,5% (2/135)	,647 [a] 1,000 [b]
Cholangitis	13,3% (2/15)	2,1% (3/142)	,019 [a] ,072 [b]

*= signifikant; [a] = Chi-Quadrat nach Pearson; [b] = Exakter Test nach Fisher; [c] = T-Test für Mittelwertgleichheit

Im 3. Lebensjahr waren die Patienten des Tx-Kollektivs mit im Schnitt 85,3 ± 3,2 cm Größe und einem durchschnittlichen Gewicht von 11,9 ± 1,5 kg im Schnitt 2,6 cm kleiner und 0,5 kg leichter als Patienten im Vergleichskollektiv mit einer durchschnittlichen Körpergröße von mit 87,9 ± 5,3 cm und einem Körpergewicht von 12,4 ± 1,9 kg – ein signifikanter Unterschied ergab sich nicht.

Bei 33,3% (2/6) der Patienten des Tx-Kollektivs erfolgte der sonographische Nachweis einer Splenomegalie, eine Hepatomegalie wurde in 100% (n=4/4) der Fälle dokumentiert. Im Vergleichskollektiv ließ sich in 27,1% (n=13/48) der Fälle eine Splenomegalie sowie in 68,6% (n=24/35) der Fälle eine Hepatomegalie nachweisen. Im 3. Lebensjahr zeigte sich der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Ebenfalls ergab sich im 3. Lebensjahr noch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des sonographischen Nachweises eines inhomogenen Leberparenchyms, einer periportalen Fibrose, Gallengangsdilatationen, Leber- sowie Gallengangszysten und Aszites. Ein inhomogenes Leberparenchym zeigte sich im Tx-Kollektiv bei 88,9% (n=8/9) der Patienten, im Restkollektiv lag die Prävalenz bei 65,0% (65/100). Sonographische Auffälligkeiten wie dilatierte Gallengänge sowie Aszites zeigten sich prozentual häufiger im Tx-Kollektiv, während eine periportale Fibrose und Gallengangszysten im 3. Lebensjahr prozentual häufiger in der Vergleichsgruppe dokumentiert wurden. Keiner der Patienten des TX-Kollektivs wies in den Konsultationen im 3. Lebensjahr eine portocavale Anastomose auf, im Vergleichskollektiv lag die Prävalenz bei 1,5%. Eine Cholangitis manifestierte sich mit 13,3% (2/15) der Fälle häufiger im Tx-Kollektiv als in der Vergleichsgruppe mit 2,1% (3/142) auf, ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden.

Laborchemisch zeigt sich bereits im 3. Lebensjahr eine signifikant höhere Prävalenz einer Thrombozytopenie (63,6% (7/11) / 11,6% (14/121)), sowie signifikant häufiger eine Leukopenie (25,0% (3/12) / 5,1% (6/118)) nachweisen. Hinsichtlich einer Anämie bestand kein signifikanter Unterschied.

4.7 Weitere chirurgische Therapie

Sechs Patienten des Gesamtkollektivs wurden während des Beobachtungszeitraums hepatektomiert, in fünf Fällen in Vorbereitung auf eine Leber, bzw. kombinierte Leber- und Nierentransplantation. In einem Fall erfolgte im Alter von einem Jahr und acht Monaten eine Hemihepatektomie links bei nachgewiesenem Hepatoblastom in Segment II/III.

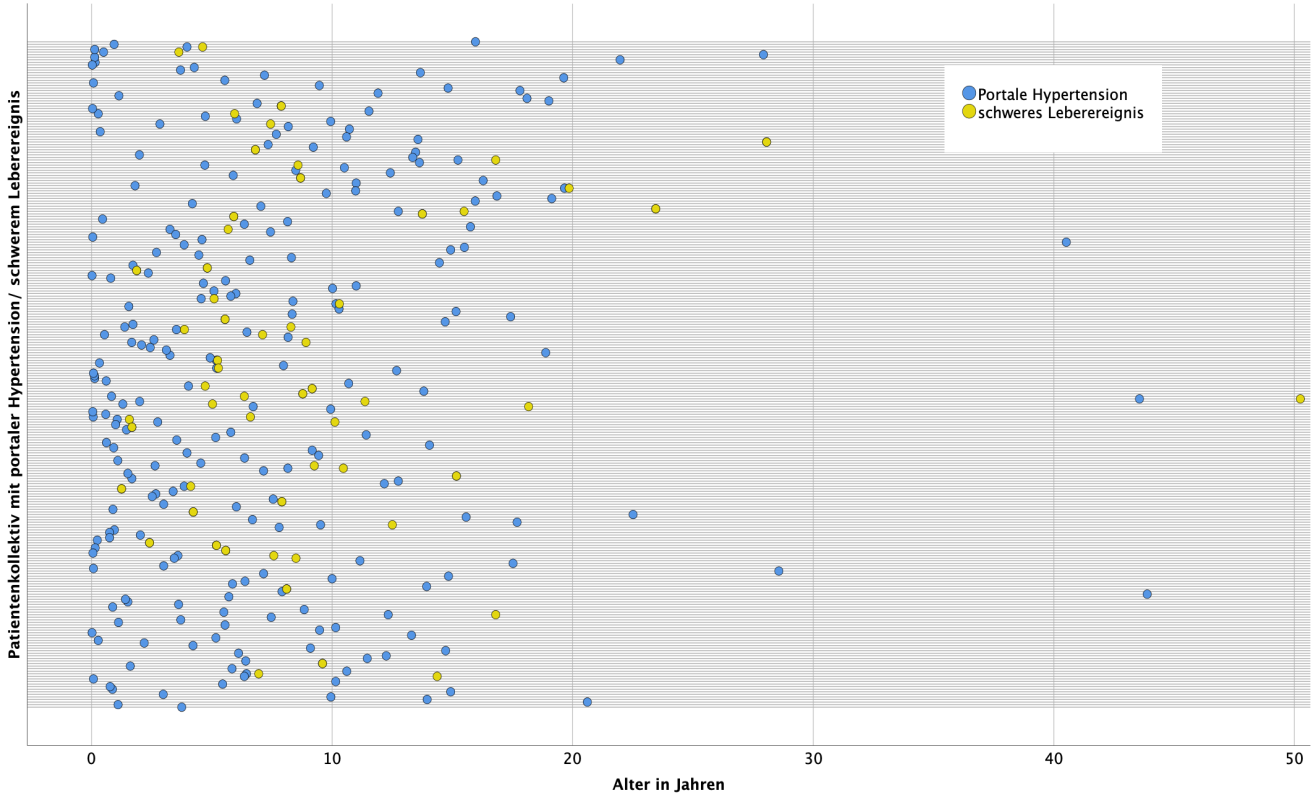
4.8 Untersuchung des Gesamtkollektivs hinsichtlich des Auftretens einer portalen Hypertension, respektive eines schweren Leberereignisses

Im Folgenden wird bei Auftreten mindestens einer der nachfolgend genannten hepatisch assoziierten Parameter die Diagnose einer portalen Hypertension angenommen: der sonographische Nachweis einer Splenomegalie, einer Thrombozytopenie, einer dokumentierten portocavalen Anastomose, sowie das Vorliegen der folgenden schwerwiegenden Leberereignisse: einer Varizenblutung, die Anlage eines portosystemischen Shunts, sowie einer isolierten Leber- oder kombinierten Leber- und Nierentransplantation.

Während des Beobachtungszeitraums zeigten sich bei 45,8 % (n=260/568) der Patienten Anzeichen einer portalen Hypertension, bei 10,0% (n=57/568) der Patienten wurde mindestens ein schwerwiegendes hepatisches Ereignis dokumentiert.

Abbildung 11 zeigt die Altersverteilung der Patienten des ARegPKD bei erstdokumentierter portaler Hypertension (blau) sowie erstdokumentiertem schwerem Leberereignis (gelb).

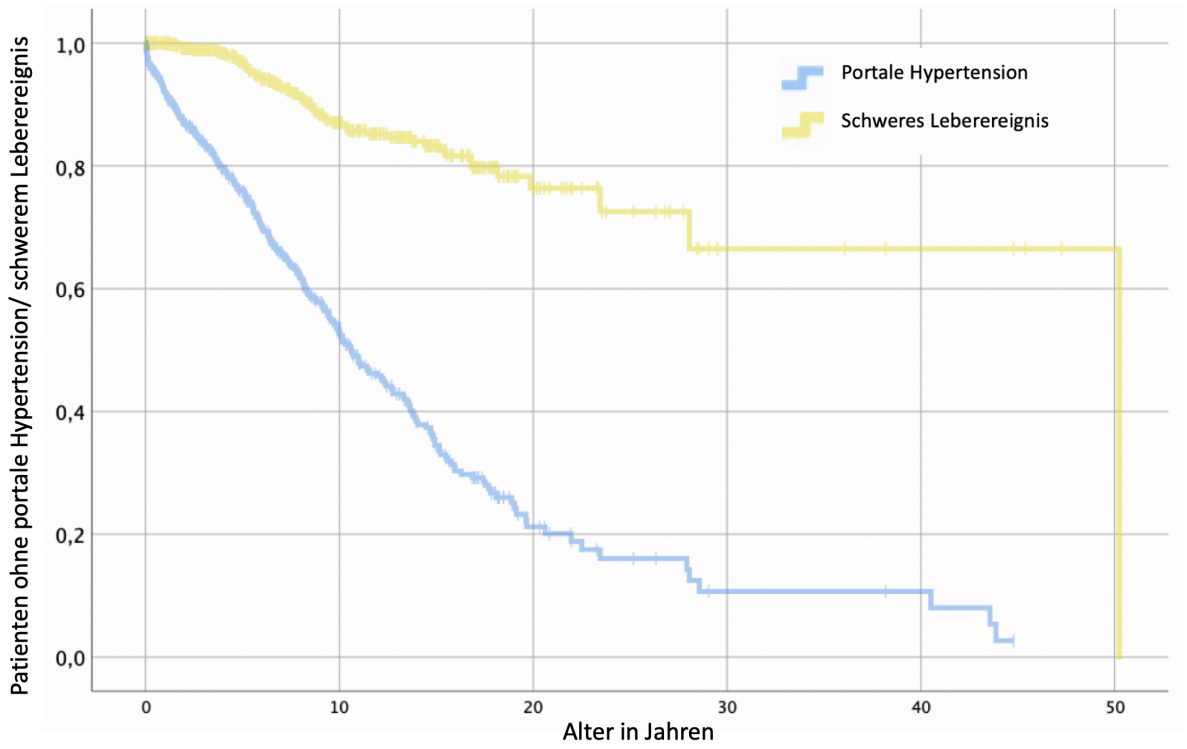
Abbildung 11 Altersverteilung bei Eintreten einer portalen Hypertension und eines schweren Leberereignisses



Die erstdokumentierten Anzeichen einer portalen Hypertension manifestierten sich im Schnitt im Alter von 7,5 Jahren (Median 5,9; SD 7,0; Min 0,2; Max 43,9). Eine schweres Leberereignis trat im Schnitt im Alter von 9,3 Jahren auf (Median 7,58; SD 7,7; Min 1,3; Max 50,3).

Abbildung 12 zeigt die Überlebenskurven der Patienten des ARegPKD-Registers bis zum Auftreten einer portalen Hypertension, respektive eines schweren Leberereignisses.

Abbildung 12 Überlebenskurve bezüglich des hepatischen Phänotyps, a bis zum Auftreten einer portalen Hypertension, b bis zum Auftreten eines schwerwiegende Leberereignis



Im Patientenkollektiv des ARegPKD-Registers liegt das geschätzte mittlere Überleben eines Patienten bis zum Auftreten einer portalen Hypertension bei 14,1 Jahren (12,4-15,8; 95% Konfidenzintervall), das geschätzte mittlere Überleben bis zum Auftreten eines schweren Leberereignisses liegt bei 38,5 Jahren (34,6- 42,4; 95% Konfidenzintervall).

4.8.1 Analyse des Patientenkollektivs mit portaler Hypertension

In der Subgruppenanalyse der Patienten mit portaler Hypertension im Vergleich zum Restkollektiv (Tabelle 13) wurde bei den Patienten mit, im Verlauf manifester portaler Hypertension, signifikant häufiger eine Leberfibrose sowie Leberzysten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dokumentiert. Zudem wiesen diese Patienten signifikant häufiger ein distendiertes Abdomen als initial bestehende Symptomatik auf. Sonographisch

zeigte sich mit 81,6% (200/245) signifikant häufiger ein inhomogenes Leberparenchym als im Restkollektiv mit 47,0% (111/236). Ebenfalls wurde in der Subgruppe der Patienten mit portaler Hypertension signifikant häufiger eine periportale Fibrose, Gallengangsdilatationen, Leberzysten sowie Aszites dokumentiert. Lediglich hinsichtlich einer Hepatomegalie sowie Gallengangszysten zeigten sich die Unterschiede nicht signifikant. Laborchemisch wiesen die Patienten mit portaler Hypertension signifikant häufiger eine Leukozytopenie sowie eine Anämie auf.

Tabelle 13 Vergleich des Patientenkollektivs mit portaler Hypertension und dem Restkollektiv

Visits vor LTxCLKTx	Portale Hypertension	Vergleichskollektiv	Signifikanz
Alter bei Diagnosestellung	2,11 ± 5,19 (n= 228, Median 0,25 ; Min -,42; Max 54,14)	1,62 ± 3,84 (n=283; Median 0,25; Min -,33; Max 45,94)	,237 [c]
Nachbeobachtungszeit	10,07 ± 7,29 (n= 210, Median 8,62; Min 0,12; Max 36,01)	5,73 ± 5,48 (n= 235, Median 4,21; Min 0; Max 29,05)	< ,001 *[b]
Geschlecht (m/w)	50,8 % / 49,2% (132/128)	51,3% / 48,7% (158/150)	,900 [a]
Pränatale Auffälligkeiten	50,6% (117/231)	54,8% (149/272)	,355 [a]
Oligo-/Anhydramnion	41,1% (90/219)	36,7% (95/259)	,323 [a]
Amnioninfusion	4,6% (10/218)	1,5% (4/259)	,050 [a] ,059 [b]
Erhöhte Echogenität der Niere	26,0% (50/192)	31% (74/239)	,262 [a]
Pränatale hepa. Auffälligkeiten	0,5% (1/201)	1,2% (3/251)	,431 [a] ,633 [b]
Leberzysten bei Diagnosestellung	23,0% (51/222)	15% (42/280)	,022 *[a]
Leberfibrose bei Diagnosestellung	41,8% (89/213)	15,7% (42/267)	< ,001 *[a]
Vaginale Geburt	55,8% (116/208)	58,2% (149/256)	,598 [a]
Schwangerschaftswoche	36,95 ± 2,85 (Median 37;	37,0 ± 2,93 (Median 38;	,845 [c]

bei Geburt	n=194)	n=230)	
Geburtsgewicht in g	3009± 687 (Median 3100; n= 190)	3007 ± 675 (Median 3050; n= 228)	,974 [c]
Geburtslänge in cm	49,18 ± 4,84 (Median 50; n=142)	48,97 ± 4,72 (Median 49,25; n= 144)	,703 [c]
NICU	30,3% (69/228)	25,9% (70/270)	,282 [a]
Tage auf NICU	45,37 ± 82,3 (Median 29 n= 63)	28,3 ± 36,25 (Median 16 n= 64)	,132 [c]
Lungenreife	11% (24/218)	9,1% (24/263)	,493 [a]
assistierte Beatmung perinatal	29% (65/224)	22,3% (60/269)	,088 [a]
Perinatale Pulmonale Hypertension	8,3% (18/217)	6,2% (16/260)	,365 [a]
Potter Facies perinatal	5,4% (12/221)	4,5% (12/266)	,641 [a]
Initiale Symptomatik Cholangitis	0,9% (2/234)	1,0% (3/287)	,824 [a] 1,000 [b]
Initiale Symptomatik Gastro	4,5% (10/224)	1,5% (4/273)	,044 [a] ,057 [b]
Initiale Symptomatik Abdomen	57% (130/228)	40,6% (113/278)	< ,001 *[a]
Hepatomegalie	72,9% (97/133)	66,3% (59/89)	,289 [a]
Inhomogenes Leberparenchym	81,6% (200/245)	47,0% (111/236)	< ,001 *[a]
Periportale Fibrose	60,5% (144/238)	21,8% (50/229)	< ,001 *[a]
Gallengangsdilatation	41,6% (101/243)	21,2% (50/236)	< ,001 *[a]
Gallengangszysten	14,7% (35/238)	10,2% (24/236)	,135 [a]
Leberzysten	35% (85/243)	23,6% (56/237)	,006 *[a]
Aszites	16,3% (40/245)	2,1% (5/234)	< ,001 *[a]
Leukozytopenie	35,9% (898/248)	5,5% (13/236)	< ,001 *[a]
Anämie	71,2% (178/250)	49,6% (118/238)	< ,001 *[a]
Cholangitis	9,1% (23/253)	0,4% (1/257)	< ,001 *[a]
Trunkation/Trunkation	5,6% (7/125)	1,7% (2/118)	,107 [a] ,173 [b]

homozygote Trunkation	4,0% (5/125)	0,8% (1/118)	,113 [a] ,214 [b]
Missense/Missense	49,6% (62/125)	40,7% (48/118)	,163 [a]
homozygote Missense	16,8% (21/125)	7,6% (9/118)	,030 *[a]
Trunkation/Missense	15,2% (19/125)	31,4% (37/118)	,003 *[a]

*= signifikant; [a] = Chi-Quadrat nach Pearson; [b] = Exakter Test nach Fisher; [c] = T-Test für Mittelwertgleichheit

4.8.1.1 Vergleich des Patientenkollektivs mit portaler Hypertension im 3. Lebensjahr

Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. Tabelle 14 stellt die informativen Daten der Patienten mit portaler Hypertension und dem Restkollektiv im 3. Lebensjahr dar. Hinsichtlich der Körperkonstitution zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Sonographisch besteht bereits im 3. Lebensjahr signifikant häufiger ein inhomogenes Leberparenchym sowie eine periportale Fibrose. Die Unterschiede der weiteren sonographischen Befunde erweisen sich nicht signifikant. Laborchemisch zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz einer Anämie, während sich die einer Leukozytopenie nicht signifikant unterscheidet. Im 3. Lebensjahr manifestiert sich die portale Hypertension bereits bei 46,9% (15/32) der Patienten im Rahmen einer Splenomegalie, 30,9% (21/68) der Patienten weisen eine Thrombozytopenie und 2,7% (2/75) bereits eine portocavale Anastomose auf. Eine Cholangitis wurde in keiner der beiden Gruppen im 3. Lebensjahr dokumentiert.

Tabelle 14 Vergleich des Patientenkollektivs mit portaler Hypertension und dem Restkollektiv im 3. Lebensjahr

Visits im 3. LJ und vor LTxCLKTx	Portale Hypertension 3LJ	Vergleichskollektiv	Signifikanz
Gewicht in kg	12,5± 1,95 (Median 12,3; n= 60)	12,3 ± 1,84 (Median 12,0; n= 59)	,553 [c]
Körpergröße in cm	87,5 ± 5,2 (Median 87; n=59)	88,0 ± 5,3 (Median 88,3; n= 59)	,634 [c]

BMI	16,2 ± 1,7 (Median 16,2; n= 59)	15,8 ± 1,7 (Median 15,8; n= 59)	,236 [c]
Splenomegalie	46,9% (15/32)	0,0% (0/22)	< ,001 *[a] < ,001 *[b]
Hepatomegalie	80% (16/20)	63,2% (12/19)	,243 [a] ,301 [b]
Inhomogenes Leberparenchym	84,9% (45/53)	50% (28/56)	< ,001 *[a] < ,001 *[b]
Periportale Fibrose	53,8% (28/52)	20% (11/55)	< ,001 *[a] < ,001 *[b]
Gallengangsdilatation	24,5% (13/53)	16,1% (9/56)	,272 [a] ,342 [b]
Gallengangszysten	8,0% (4/50)	8,9% (5/56)	,864 [a] 1,000 [b]
Leberzysten	24,5% (13/53)	21,1% (12/57)	,664 [a] ,820 [b]
Aszites	7,3% (4/55)	0,0% (0/57)	,038 [a] ,055 [b]
Thrombopenie	30,9% (21/68)	0,0% (0/64)	< ,001 *[a] < ,001 *[b]
Leukozytopenie	10,3% (7/68)	3,2% (2/62)	,113 [a] ,169 [b]
Anämie	47,3% (35/74)	27,3% (18/66)	,015 *[a] ,023 *[b]
CBF	2,7% (2/75)	0,0% (0/74)	,157 [a] ,497 [b]
Cholangitis	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)	

*= signifikant; [a] = Chi-Quadrat nach Pearson; [b] = Exakter Test nach Fisher; [c] = T-Test für Mittelwertgleichheit

Die Gruppe der Patienten mit portaler Hypertension umfasst 260 Patienten, der vollständig dokumentierte Nachweis mindestens einer *PKHD1*-Variante liegt von 125 Patienten vor. Es zeigen sich 239 *PKHD1*-Varianten (Tabelle 13). Kumulativ zeigten sich hier mit 69,5% (166/239) am häufigsten Missense-Varianten, gefolgt von 11,4% (45/239) Trunkations-Varianten und 4,3% (17/239) Splicing-Varianten. Des Weiteren wurden 1,3% synonyme Varianten, 0,8% In-Frame-Varianten und 0,3% Exon-Deletions-Varianten nachgewiesen.

Abbildung 13 Absolute Häufigkeit der Mutationsvarianten bei Patienten mit portaler Hypertension

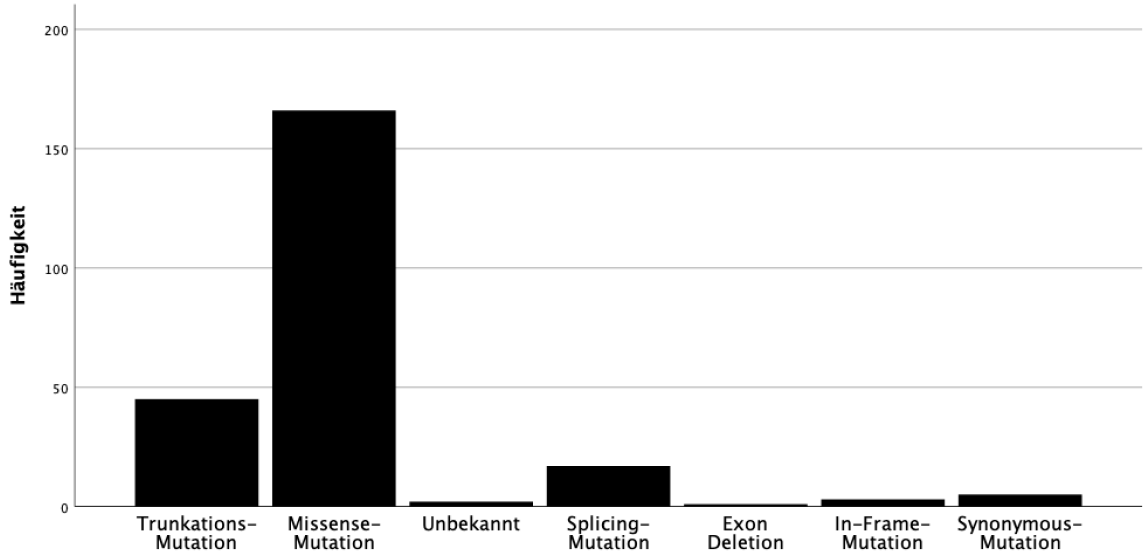


Tabelle 15 führt die *PKHD1*-Varianten der Patienten mit portaler Hypertension auf. Trunkations-Varianten wurden bei 38 der Patienten mit portaler Hypertension nachgewiesen, in fünf Fällen lag eine homozygote Trunkations-Variante vor, bei 19 Patienten wurde eine Trunkations-Variante in Kombination mit einer Missense-Variante detektiert. Missense-Varianten konnten bei 101 Patienten mit portaler Hypertension nachgewiesen werden, bei 59 Patienten lagen mindestens zwei Missense-Varianten vor, bei 21 Patienten handelte es sich um homozygote Missense-Varianten.

Tabelle 15 PKHD1-Varianten der Patienten mit portaler Hypertension

Pat-ID	Variante 1	M	ACMG	Variante 2	M	ACMG	Variante 3	M	ACMG
004	c.107C>T	2	5	dele36	5	5			
007	c.8552T>C	2	3	c.8552T>C	2	3			
008	c.8011C>T	1	5	c.51A>G	4	4			
011	c.664A>G	2	5						
012	c.10174C>T	1	5	c.10174C>T	1	5			
014	c.2264C>T	2	4	c.2341C>T	1	5			
015	c.9152T>C	2	4	c.920T>C	2	4			
019	c.1233+1G>A	4	5	c.1623_1626dupGTTA	1	5			
021	c.5360G>T	2	3						
024	c.107C>T	2	5	c.664A>C	2	4			
025	c.11773_11774ins19	1	5	c.5353T>C	2	4			
034	c.343_353del	1	5	c.664A>G	2	5			
042	c.5895dupA	1	5	c.8122C>T	1	5			
052	c.7916C>G	1	5	c.7916C>G	1	5			
086	c.11237T>C	2	3	c.8411T>A	2	4			
087	c.2747A>C	2	3	c.3364G>A	4	5			
089	c.107C>T	2	5	c.2170C>T	2	3			
095	c.107C>T	2	5	c.107C>T	2	5			
096	c.10955delC	1	5						
099	c.10444C>T	2	5						
100	c.274C>T	2	5	c.3364G>A	4	5			
102	c.4209_4232del	6	4	c.11074C>T	1	5			
103	c.8114delG	1	5	c.107C>T	2	5			
115	c.5895dupA	1	5	c.9370C>T	2	5			
121	c.10444C>T	2	5	c.10444C>T	2	5			
123	c.434C>T	2	3	c.8798delG	1	5			
124	c.9530T>C	2	5	c.5221G>A	2	5			
126	c.107C>T	2	5	c.4882C>G	2	4			
128	c.4738C>T	2	3	c.4913T>C	2	3			
129	c.4738C>T	2	3	c.4913T>C	2	3			
130	c.9461A>G	2	3	c.664A>G	2	5			
133	c.5498C>T	2	4	c.8440+1G>A	4	5			
134	c.9839T>C	2	3	c.107C>T	2	5			
136	c.1529delG	1	5						
137	c.5426G>A	2	4	c.10444C>T	2	5	c.1234-5C>T	3	1
138	c.5426G>A	2	4	c.10444C>T	2	5	c.1234-5C>T	3	1
139	c.4870C>T	2	5	c.4870C>T	2	5			
153	c.9370C>T	2	5						
156	c.3118C>T	1	5	c.10527_10529delCTT	6	4			
157	c.6332+3A>C	4	3	c.5221G>A	2	5			
161	c.1418T>G	2	4	c.1418T>G	2	4			
168	c.391-1G>C	4	5	c.7149G>A	1	5			
170	c.664A>C	2	4	c.11398+1G>A	4	5	c.5125C>T	2	2
174	c.9370C>T	2	5	c.9370C>T	2	5			
179	c.107C>T	2	5	c.3710G>A	2	3			

180	c.2131_2132insTA	1	5	c.2131_2132insTA	1	5			
181	c.8285A>T	2	3						
188	c.5588G>A	2	3	c.5588G>A	2	3			
190	c.5498C>T	2	4	c.10219C>T	1	5			
191	c.5993T>C	2	4	c.10219C>T	1	5			
195	c.2171C>G	2	4	c.8206T>G	2	4			
196	c.1116C>G	2	5	c.1116C>G	2	5			
197	c.4220T>G	2	5	c.4948A>T	2	3			
201	c.274C>G	2	5	c.274C>G	2	5			
220	c.107C>T	2	5	c.2777T>C	2	3			
222	c.107C>T	2	5						
223	c.6992T>A	2	5	c.10444C>T	2	5			
229	c.107C>T	2	5	c.8870T>C	2	5	c.8581A>G	2	1
231	c.6869G>A	1	5						
232	c.4734T>G	1	5						
243	c.1512G>C	4	3	c.2990T>A	2	4	c.334G>A	2	3
245	c.3407A>G	2	1						
262	c.9866G>T	2	1						
263	c.6900C>T	7	3	c.6900C>T	7	3			
265	c.4292G>A	2	5	c.4292G>A	2	5			
266	c.6063dupC	1	5	c.10226A>T	2	5			
267	c.8317G>T	2	3	c.8957T>G	2	3			
268	c.107C>T	2	5	c.2639G>C	2	3			
270	c.880+2T>G	4	5	c.8788C>T	2	3			
272	c.1388C>T	2	3	c.5261_5262delAT	1	5			
274	c.274C>T	2	5	c.5895dupA	1	5			
280	c.7719dupT	1	5	c.6900C>T	7	3			
281	c.4870C>T	2	5	c.4870C>T	2	5			
282	c.602+5G>T	4	3	c.602+5G>T	4	3			
284	c.107C>T	2	5						
286	c.107C>T	2	5	c.8411T>A	2	4			
287	c.107C>T	2	5	c.9239G>A	2	4			
292	c.4870C>T	2	5	c.107C>T	2	5			
302	c.8552T>C	2	3	c.7034delT	1	5			
304	c.10659delT	1	5	c.664A>G	2	5			
307	c.107C>T	2	5	c.107C>T	2	5			
310	c.8581A>G	2	1	c.4417C>T	1	5			
311	c.4292G>A	2	5	c.11901delG	1	5			
312	c.4417C>T	1	5						
313	c.4292G>A	2	5	c.4292G>A	2	5			
314	c.4292G>A	2	5	c.4292G>A	2	5			
318	c.107C>T	2	5	c.2407+1G>A	4	5			
320	c.107C>T	2	5	c.7264T>G	2	4			
321	c.5336A>G	2	3	c.9788T>C	2	3			
329	c.107C>T	2	5	c.9719G>A	2	4			
330	c.5895dupA	1	5	c.8114delG	1	5			
332	c.2725C>T	1	5	c.8870T>C	2	5			
333	c.4403T>C	2	4	c.8870T>C	2	5			
337	c.107C>T	2	5	c.8870T>C	2	5	c.8581A>G	2	1
338	c.107C>T	2	5	c.107C>T	2	5			
389	c.107C>T	2	5	c.11338C>T	2	2	c.1822G>T	2	3
394	c.2590delA	1	5	c.707+1G>A	4	5			

437	c.1260delC	1	5	c.1260delC	1	5			
463	c.10444C>T	2	5	c.4292G>T	2	4			
470	c.7237C>T	2	3	c.9737C>T	2	3			
471	c.130G>A	4	4						
475	c.5513A>G	2	4	c.5513A>G	2	4			
480	c.8518C>T	2	4	c.8518C>T	2	4			
486	c.4870C>T	2	5	c.4870C>T	2	5			
489	c.2397A>G	7	3	c.2397A>G	7	3			
506	c.11470delA	1	5	c.931A>G	2	3	c.6121G>A	2	3
507	c.8114delG	1	5	c.8581A>G	2	1			
515	c.10444C>T	2	5						
518	c.9289G>A	2	3	c.4738C>T	2	3			
522	c.107C>T	2	5	c.11283G>C	2	3			
541	c.10594G>C	2	3	c.10594G>C	2	3			
544	c.107C>T	2	5	c.107C>T	2	5			
545	c.9071G>A	2	3						
546	c.10444C>T	2	5	c.4870C>T	2	5			
550	c.5129C>T	2	3						
551	c.4091A>G	2	3	c.1169T>C	2	3			
558	c.11228T>G	2	3						
560	c.4209_4232del	6	4	c.9086A>C	2	3			
572	c.8312T>C	2	4	c.8312T>C	2	4			
579	c.3306delT	1	5	c.3306delT	1	5			
581	c.2170C>T	2	3	c.3743G>A	1	5			
589	c.1694-1G>A	4	5	c.1602+1G>A	4	5			
591	c.10444C>T	2	5	c.8762T>G	2	4			
593	c.107C>T	2	5	c.10226A>T	2	5			
594	c.107C>T	2	5	c.10226A>T	2	5			

4.8.2 Analyse des Patientenkollektivs mit schwerem Leberereignis

Die Subgruppen-Analyse der Patienten mit schwerem Leberereignis (Tabelle 16) ergibt hinsichtlich der Auswertung der prä- sowie perinatalen Daten einen signifikanten Unterschied hinsichtlich einer bereits bestehenden Leberfibrose bei Diagnosestellung. Darüber hinaus präsentierten sich Patienten mit schwerem Leberereignis signifikant häufiger mit gastrointestinaler Blutung sowie einem distendierten Abdomen als initial bestehende Symptomatik. Sonographisch wird bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant häufiger eine Splenomegalie, ein inhomogenes Leberparenchym, eine periportale Fibrose, Gallengangs-Dilatationen sowie Aszites nachgewiesen, während die Prävalenzen einer Hepatomegalie, Gallengangszysten sowie Leberzysten keine signifikanten Unterschiede aufwiesen.

Laborchemisch manifestierte sich im Patientenkollektiv mit schwerem Leberereignis signifikant häufiger eine Thrombozytopenie, Leukozytopenie sowie Anämie, zudem waren diese Patienten signifikant häufiger von einer Cholangitis betroffen.

Tabelle 16 Vergleich des Patientenkollektivs mit schwerem Leberereignis und dem Restkollektiv

Visits vor LTxCLKTx	Schweres Leberereignis	Vergleichskollektiv	Signifikanz
Alter bei Diagnosestellung	1,52 ± 2,57 (n= 46, Median 0,29; Min -,33; Max 9,8)	1,87 ± 4,64 (n=465; Median 0,25; Min -,42; Max 54,14)	,615 [c]
Nachbeobachtungszeit	12,17 ± 7,16 (n= 41, Median 11,75; Min 1,24; Max 33,82)	7,33 ± 6,55 (n= 404, Median 5,64; Min 0; Max 36,01)	< ,001 *[b]
Geschlecht (m/w)	47,4 % / 52,6% (27/30)	51,5% / 48,5% (263/248)	,557 [a]
Pränatale Auffälligkeiten	52,3% (23/44)	52,9% (243/459)	,932 [a]
Oligo-/Anhydramnion	45,2% (19/42)	38,1% (166/436)	,363 [a]
Amnioninfusion	4,9% (2/41)	2,8% (12/436)	,441 [a] ,342 [b]
Erhöhte Echogenität der Niere	24,2% (8/33)	29,1% (116/398)	,550 [a]
Pränatale hepa. Auffälligkeiten	0,0% (0/34)	1,0% (4/418)	,567 [a] 1,000 [b]
Leberzysten bei Diagnosestellung	20,5% (9/44)	18,3% (84/458)	,730 [a]
Leberfibrose bei Diagnosestellung	60,5% (26/43)	24% (105/437)	< ,001 *[a]
Vaginale Geburt	66,7% (26/39)	56,2% (239/425)	,208 [a]
Schwangerschaftswoche bei Geburt	36,64 ± 2,85 (Median 37; n=39)	37,02 ± 2,89 (Median 38; n=385)	,438 [c]
Geburtsgewicht in g	2888 ± 799 (Median 2860; n= 33)	3018 ± 668 (Median 3100; n= 385)	,292 [c]
Geburtslänge in cm	48,13 ± 4,88 (Median 49,5; n=24)	49,16 ± 4,74 (Median 49,75; n= 262)	,308 [c]
NICU	34,8% (16/46)	27,2% (123/452)	,276 [a]
Tage auf NICU	37,43 ± 23,7 (Median 32,5	36,68 ± 67,13 (Median 18 n=	,967 [c]

	n= 14)	113)	
Lungenreife	4,9% (2/41)	10,5% (46/440)	,255 [a] ,411 [b]
assistierte Beatmung perinatal	31,8% (14/44)	24,7% (11/449)	,302 [a]
Perinatale Pulmonale Hypertension	14% (6/43)	6,5% (28/434)	,068 [a]
Potter Facies perinatal	2,2% (1/45)	5,2% (23/442)	,379 [a]
Initiale Symptomatik Cholangitis	2,3% (1/44)	0,8% (4/477)	,350 [a] ,358 [b]
Initiale Symptomatik Gastro	9,3% (4/43)	2,2% (10/454)	,007 *[a] ,026 *[b]
Initiale Symptomatik Abdomen	73,2% (30/41)	45,8% (213/465)	,001 *[a]
Splenomegalie	84,4% (27/32)	51,4% (149/290)	< ,001 *[a]
Hepatomegalie	77,3% (17/22)	69,5% (139/200)	,449 [a] ,624 [b]
Inhomogenes Leberparenchym	93,6% (44/47)	61,5% (267/434)	< ,001 *[a] < ,001 *[b]
Periportale Fibrose	74,5% (35/47)	37,9% (159/420)	< ,001 *[a]
Gallengangsdilatation	45,7% (21/46)	30% (130/433)	,030 *[a] ,044 *[b]
Gallengangszysten	10,9% (5/46)	12,6% (54/428)	,733 [a] 1,000 [b]
Leberzysten	41,3% (19/46)	28,1% (122/434)	,062 [a]
Aszites	25,5% (12/47)	7,6% (33/432)	< ,001 *[a]
Thrombopenie	69,4% (34/49)	33,6% (146/435)	< ,001 *[a]
Leukozytopenie	55,6% (25/45)	17,7% (77/435)	< ,001 *[a]
Anämie	91,8% (45/49)	57,2% (251/439)	< ,001 *[a]

			< ,001 *[b]
Cholangitis	28% (14/50)	2,2% (10/460)	< ,001 *[a]
Genetik			
Trunkation/Trunkation	6,7% (2/30)	3,3% (7/213)	,359[a] ,307 [b]
homozygote Trunkation	6,7% (2/30)	1,9% (4/213)	,114 [a] ,161 [b]
Missense/Missense	46,7% (14/30)	45,1% (96/213)	,869 [a]
homozygote Missense	10% (3/30)	12,7% (27/213)	,677 [a]
Trunkation/Missense	10% (3/30)	24,9% (53/213)	,070 *[a] ,102 [b]

*= signifikant; [a] = Chi-Quadrat nach Pearson; [b] = Exakter Test nach Fisher; [c] = T-Test für Mittelwertgleichheit

4.8.2.1 Vergleich des Patientenkollektivs mit schwerem Leberereignis im dritten Lebensjahr

Betrachtet man die informativen Daten der jeweiligen Patientengruppe im dritten Lebensjahr, weisen die Prävalenzen der sonographischen Befunde einer Splenomegalie und Hepatomegalie, eines inhomogenen Leberparenchyms sowie einer periportalen Fibrose und Aszites noch keine Unterschiede mit statistischer Signifikanz auf, während eine Gallengangsdilatation bereits signifikant häufiger besteht. Laborchemisch weisen die Patienten mit schwerem Leberereignis im dritten Lebensjahr bereits signifikant häufiger eine Thrombozytopenie auf, während die Manifestation einer Anämie sowie Leukozytopenie keinen signifikanten Unterschied aufweist.

Ebenfalls zeigt sich im dritten Lebensjahr kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Manifestation einer portocavalen Anastomose sowie einer Cholangitis.

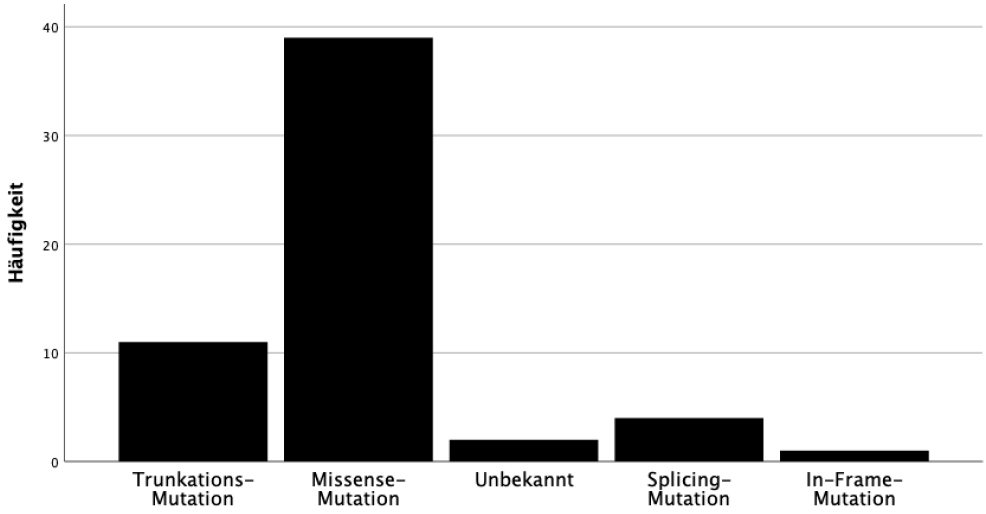
Tabelle 17 Vergleich des Patientenkollektivs mit schwerem Leberereignis und dem Restkollektiv im 3. Lebensjahr

Visits im 3.LJ und vor LTxCLKTx	Schweres Leberereignis	Vergleichskollektiv	Signifikanz
Gewicht in kg	11,6 ± 1,7 (Median 11,4; n= 10)	12,4 ± 1,9 (Median 12,5; n= 109)	,182 [c]
Körpergröße in cm	85,4 ± 4,1 (Median 86; n=10)	87,9 ± 5,3 (Median 88,15; n= 108)	,140[c]
BMI	15,9 ± 1,7 (Median 16,3; n= 10)	16,0 ± 1,7 (Median 15,9; n= 108)	,804 [c]
Splenomegalie	37,5 % (3/8)	26,1% (12/46)	,506 [a] ,671 [b]
Hepatomegalie	80% (4/5)	70,6% (24/34)	,662 [a] 1,000 [b]
Inhomogenes Leberparenchym	90,9% (10/11)	64,3% (63/98)	,075 [a] ,097 [b]
Periportale Fibrose	30% (3/10)	37,1% (36/97)	,656 [a] ,744 [b]
Gallengangsdilatation	45,5% (5/11)	17,3% (17/98)	,028 *[a] ,043 *[b]
Gallengangszysten	0,0% (0/11)	9,5% (9/95)	,286 [a] ,593 [b]
Leberzysten	18,2% (2/11)	23,2% (23/99)	,705 [a] 1,000 [b]
Aszites	8,3% (1/12)	3,0% (3/100)	,347 [a] ,369 [b]
Thrombopenie	60,0% (9/15)	10,3% (12/117)	< ,001 *[a]

			< ,001 *[b]
Leukozytopenie	18,8% (3/16)	5,3% (6/114)	,047 [a] ,081 [b]
Anämie	47,1% (8/17)	36,6% (45/123)	,404 [a] ,432 [b]
CBF	0,0% (0/18)	1,5% (2/131)	,598 [a] 1,000 [b]
Cholangitis	10,5% (2/19)	2,2% (3/138)	,052 [a] ,111 [b]

*= signifikant; [a] = Chi-Quadrat nach Pearson; [b] = Exakter Test nach Fisher; [c] = T-Test für Mittelwertgleichheit

Abbildung 14 Absolute Häufigkeit der Mutationsvarianten bei Patienten mit schwerem Leberereignis



Im Patientenkollektiv mit dokumentiertem schwerwiegendem Leberereignis (n=57) erfolgte der Nachweis einer *PKHD1*-Variante bei 30 Patienten. Hinsichtlich der Mutationsvariationen zeigte sich führend mit 68,4% (39/57) der Nachweis von Missense-Varianten, gefolgt von 19,3% (11/57) Trunkations-Varianten und 0,2% (4/57) Splicing-Varianten (Abbildung 14).

Tabelle 18 zeigt die *PKHD1*-Varianten der Patienten mit schwerem Leberereignis. Bei neun dieser Patienten konnte eine Trunkations-Variante nachgewiesen werden, bei zwei Patienten handelte es sich um homozygote Trunkations-Varianten. Bei 23 Patienten erfolgte der Nachweis einer Missense-Variante, in drei Fällen trat diese homozygot auf, bei einem Patienten erfolgte der doppelte Nachweis heterozygoter Missense-Varianten, in drei Fällen trat die Missense-Variante in Kombination mit einer Trunkations-Variante auf. Splicing-Varianten wurden bei drei Patienten detektiert, ein Patient war homozygot betroffen, bei einem Patienten trat die Mutation in Kombination mit einer Trunkations-Variante, bei einem weiteren in Kombination mit einer Missense-Variante auf.

Tabelle 18 PKHD1-Varianten der Patienten mit schwerem Leberereignis

Pat-ID	Variante 1	M	ACMG	Variante 2	M	ACMG	Variante 3	M	ACMG
180	c.2131_2132insTA	1	5	c.2131_2132insTA	1	5			
437	c.1260delC	1	5	c.1260delC	1	5			
572	c.8312T>C	2	4	c.8312T>C	2	4			
282	c.602+5G>T	4	3	c.602+5G>T	4	3			
338	c.107C>T	2	5	c.107C>T	2	5			
121	c.10444C>T	2	5	c.10444C>T	2	5			
337	c.107C>T	2	5	c.8870T>C	2	5	c.8581A>G	2	1
229	c.107C>T	2	5	c.8870T>C	2	5	c.8581A>G	2	1
137	c.5426G>A	2	4	c.10444C>T	2	5	c.1234-5C>T	3	1
138	c.5426G>A	2	4	c.10444C>T	2	5	c.1234-5C>T	3	1
329	c.107C>T	2	5	c.9719G>A	2	4			
134	c.9839T>C	2	3	c.107C>T	2	5			
267	c.8317G>T	2	3	c.8957T>G	2	3			
321	c.5336A>G	2	3	c.9788T>C	2	3			
197	c.4220T>G	2	5	c.4948A>T	2	3			
179	c.107C>T	2	5	c.3710G>A	2	3			
287	c.107C>T	2	5	c.9239G>A	2	4			
266	c.6063dupC	1	5	c.10226A>T	2	5			
274	c.274C>T	2	5	c.5895dupA	1	5			
272	c.1388C>T	2	3	c.5261_5262delAT	1	5			
008	c.8011C>T	1	5	c.51A>G	4	4			
102	c.4209_4232del	6	4	c.11074C>T	1	5			
270	c.880+2T>G	4	5	c.8788C>T	2	3			
099	c.10444C>T	2	5						
153	c.9370C>T	2	5						
222	c.107C>T	2	5						

284	c.107C>T	2	5						
515	c.10444C>T	2	5						
232	c.4734T>G	1	5						
135	c.1529delG	1	5						

4.9 Analyse weiterer laborchemischer Parameter

Neben den zuvor bereits aufgeführten Parametern werden weitere hepatisch assoziierter Laborparameter in folgenden Tabellen gelistet, um diese zwischen den Untergruppen Patienten ohne Anzeichen einer portalen Hypertension, Patienten mit portaler Hypertension und Patienten mit schwerem Leberereignis zu vergleichen.

Die Tabelle 19 zeigt die durchschnittlichen Mittelwerte sowie den Median sämtlicher Laborwerte, die für das jeweilige Patientenkollektive dokumentiert wurde. Der Mittelwert sowie der Median beziehen sich somit auf alle erhobenen Laborparameter des Registers auf das jeweilige Patientenkollektiv. Im Gesamtkollektiv werden alle Laborwerte vor erfolgter Lebertransplantation betrachtet.

Tabelle 19 Durchschnittliche hepatisch assoziierte Laborparameter verglichen in den Subgruppen "keine portale Hypertension", "portale Hypertension" und "schweres Leberereignis" mit dem Gesamtkollektiv

Parameter/Kollektiv		Gesamtkollektiv vor Tx (n=515)	Patienten ohne portale Hypertension	Patienten mit portaler Hypertension	Patienten mit schwerem Leberereignis
Leukozyten	Mittelwert:	7550	8667	6803	6375
	Median:	6910	8010	6000	5560
Hb	Mittelwert:	11,5	11,9	11,22	11
	Median:	11,4	11,7	11,2	11
Thrombozyten	Mittelwert:	239	322	191	190
	Median:	231	302	170	170
GOT	Mittelwert:	34	33	34	34
	Median:	30	30	30	29

GPT	Mittelwert:	26	24	27	30
	Median:	20	18	22	25
gGT	Mittelwert:	38,9	28,8	47	57
	Median:	20	15	23	24
Bilirubin	Mittelwert:	0,83	0,71	0,9	1,05
	Median:	0,4	0,3	0,4	0,5
Quick (70-100)	Mittelwert:	90,5	95,96	89	88
	Median:	92	96,5	91	90
Cholinesterase	Mittelwert	9,11	9,27	8,9	7,8
	Median:	8,2	8,61	8,0	7,4
Alkalische Phosphatase	Mittelwert:	262	255,9	264	290
	Median:	207	205	209	240

Im Vergleich der Laborparameter zeigen sich diese über alle Gruppen hinweg weitestgehend konstant. Die Mittelwerte sowie Mediane der Thrombozyten liegen in der Gruppe der Patienten mit portaler Hypertension sowie mit schwerem Leberereignis unter denen der Vergleichskollektive, mit 170.000/µl jedoch noch im unteren Normbereich.

Tabelle 20 Untersuchung der laborchemischen Mittelwerte hinsichtlich eines signifikanten Unterschiedes in den Patientengruppen mit und ohne portale Hypertension

Parameter/Kollektiv	ohne portale Hypertension	mit portaler Hypertension	Signifikanz (*= signifikant)
Leukozyten	8667 ± 4298	6803 ± 4580	< ,001*
Hb	11,9 ± 1,8	11,2 ± 1,7	< ,001*
Thrombozyten	322 ± 107,3	191 ± 113,9	< ,001*
GOT	33 ± 30,2	34 ± 26,8	,325
GPT	24 ± 33,8	27 ± 21,2	,044*

gGT	29 ± 50,9	47 ± 102,7	< ,001*
Bilirubin	0,71 ± 1,68	0,91 ± 1,87	,084
Quick	95,98 ± 12,4	89,22 ± 15,3	,001*
Cholinesterase	9,27 ± 2,9	8,9 ± 4,2	,530
Alkalische Phosphatase	256 ± 244	264 ± 232	,560

Im Vergleich der Patienten mit und ohne portaler Hypertension in Tabelle 20 zeigt sich der Unterschied hinsichtlich der Thrombozyten, des Hämoglobinwertes sowie der Leukozyten signifikant, alle Werte befinden sich jedoch im Bereich der Normwerte. Während sich die GPT, die gGT und der Quick-Wert ebenfalls signifikant unterscheiden, zeigt sich bei den restlichen Werten wie GOT, dass Bilirubin, die Cholinesterase sowie die alkalische Phosphatase keine signifikanten Unterschiede. Über alle Gruppen verteilt zeigen sich die Werte diskret erhöht und leicht oberhalb der Normwerte. Zu beachten gilt, dass speziell in der Neonatalzeit abweichende Labor-Referenzbereiche gelten können und die Analyse der Laborparameter unabhängig vom Patientenalter erfolgte.

Tabelle 21 Durchschnittliche hepatisch assoziierte Laborparameter verglichen in den Subgruppen Tx, Cholangitis, und Varizenblutung mit dem Gesamtkollektiv

Parameter/Kollektiv		Gesamtkollektiv vor Tx (n=515)	Tx-Kollektiv (vor Tx) (n=40)	Cholangitis-Koll. (n=30)	Varizenblutung (n=16)
Leukozyten	MW:	7550	6205	6986	7447
	Median:	6910	4825	6000	6915
Hb	MW:	11,5	10,6	10,8	10,5
	Median:	11,4	10,5	11,0	10,5
Thrombozyten	MW:	239.000	166.000	204	231

	Median:	231.000	120.500	165,5	173
GOT	MW:	33,7	41,7	36,5	37,9
	Median:	30	36,0	28,5	34
GPT	MW:	25,7	28,2	28,6	33,1
	Median:	20	22,6	20,0	27
gGT	MW:	38,9	63,5	73,8	49,7
	Median:	20	32	20	35,5
Bilirubin	MW:	0,83	1,4	0,8	0,7
	Median:	0,4	0,47	0,5	0,4
Quick	MW:	90,5	85,2	88,5	81,5
	Median:	92	80	89	85
Cholinesterase	MW:	9,11	7,89	8,03	5,84
	Median:	8,2	7,45	7,39	6,29
Alkalische Phosphatase	MW:	262	330	273	288
	Median:	207	246	213	208

In Tabelle 21 werden selbige Laborparameter diesmal zwischen den Subgruppen mit den hepatischen Komplikationen „Varizenblutung“ sowie „Cholangitis“, sowie dem Patientenkollektiv, das im Verlauf ein Lebertransplantat erhält, verglichen. Erneut werden im Gesamtkollektiv, sowie in der Untergruppe der im Verlauf transplantierten Patienten lediglich Labordaten vor erfolgter Lebertransplantation berücksichtig. Auffällig zeigt sich anhand des Medians der Thrombozyten im Tx-Kollektiv eine Thrombozytopenie, hinweisend auf eine erhöhte Prävalenz dieser in diesem Patientenkollektiv. Zudem fällt ein im Vergleich erhöhtes Bilirubin auf. Die weiteren Laborparameter zeigen sich im Referenzbereich oder liegen auf ähnlichem Niveau leicht oberhalb des Referenzbereiches – eindeutige Abweichungen ergeben sich keine.

4.10 Mortalität

Hinsichtlich der Mortalität des Patientenkollektivs ergibt das Register 25 dokumentierte Todesfälle. Davon verstarben 10 Patienten im Rahmen einer respiratorischen

Insuffizienz, vier Patienten in Folge einer nicht näher bezeichneten Sepsis, zwei Patienten aufgrund eines Nierenversagens. Bei weiteren neun Patienten erfolgte die Angabe der Todesursache durch Freitextangaben: hier wurde einmalig ein Herzstillstand, einmalig eine zerebrale Ischämie, dreimalig ein Multiorganversagen am ehesten ebenfalls im Rahmen einer Sepsis genannt. Mehrfach wurde als Todesursache eine Therapieeinstellung, bzw. Therapielimitierung angegeben.

Das durchschnittliche Alter bei Todeseintritt liegt mit 375 Tagen etwas über einem Jahr. 72% (18/25) der Todesfälle ereigneten sich innerhalb des 1. Lebensjahres, davon verstarben vier Patienten innerhalb des 1. Lebensmonats. Führende Todesursache im 1. Lebensjahr ist in etwa 2/3 der Fälle eine respiratorische Insuffizienz. Die Todesrate im ersten Lebensjahr lag bei 5,5% (18/328).

Bei elf der verstorbenen Patienten wurde eine genetische Testung durchgeführt. Bei neun dieser wurde der Nachweis einer *PKHD1*-Variante angegeben, von acht der verstorbenen Patienten ist diese vollständig dokumentiert. Abbildung 15 zeigt die absolute Häufigkeit der Mutationsvarianten im Kollektiv der verstorbenen Patienten. Die Mutationsdetektionsraten liegt bei 72,7% (9/11). Bei acht Patienten erfolgte der Nachweis mindestens einer *PKHD1*-Varianten, bei sieben der Patienten konnten zwei Varianten nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich in neun Fällen um eine Trunkations-Variante (M=1), in drei Fällen um Misssense-Varianten (M=2), und jeweils einmalig um eine Splicing-Variante (4), eine Exon-Deletion-Variante (5) und eine In-Frame-Variante (6).

Abbildung 15 Absolute Häufigkeit der Mutationsvariationen bei verstorbenen Patienten

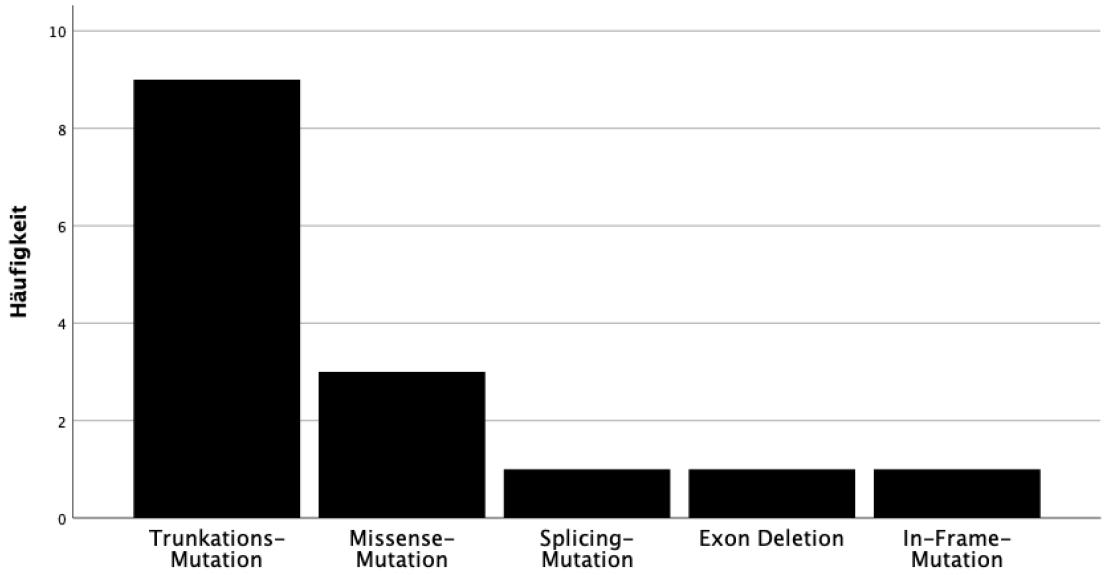


Tabelle 22 listet die *PKHD1*-Varianten der verstorbenen Patienten. Zwei Patienten weisen zwei Trunkations-Varianten auf. Ein Patient mit Nachweis einer homozygoten Trunkations-Variante verstirbt mit 0,2 Jahren nach intensivmedizinischer Therapielimitierung auf Wunsch der Eltern. Der zweite Patient mit Nachweis zweier heterozygoter Trunkations-Varianten verstirbt im Alter von zwei Jahren im Rahmen eines Herzstillstandes. Bei fünf Patienten konnte jeweils eine heterozygote Trunkations-Variante nachgewiesen werden. Bei zwei Patienten tritt die Trunkations-Variante in Kombination mit einer Missense-Variante auf. Einer dieser Patienten verstarb mit 0,65 Jahren im Rahmen einer respiratorischen Insuffizienz, der zweite Patient verstarb im Alter von 2,4 Jahren im Multiorganversagen. Bei jeweils einem Patienten erfolgte neben dem Nachweis einer Trunkations-Variante der Nachweis einer Splicing-Variante, einer Exon-Deletions-Variante sowie einer In-Frame-Variante.

Tabelle 22 PKHD1-Varianten der verstorbenen Patienten

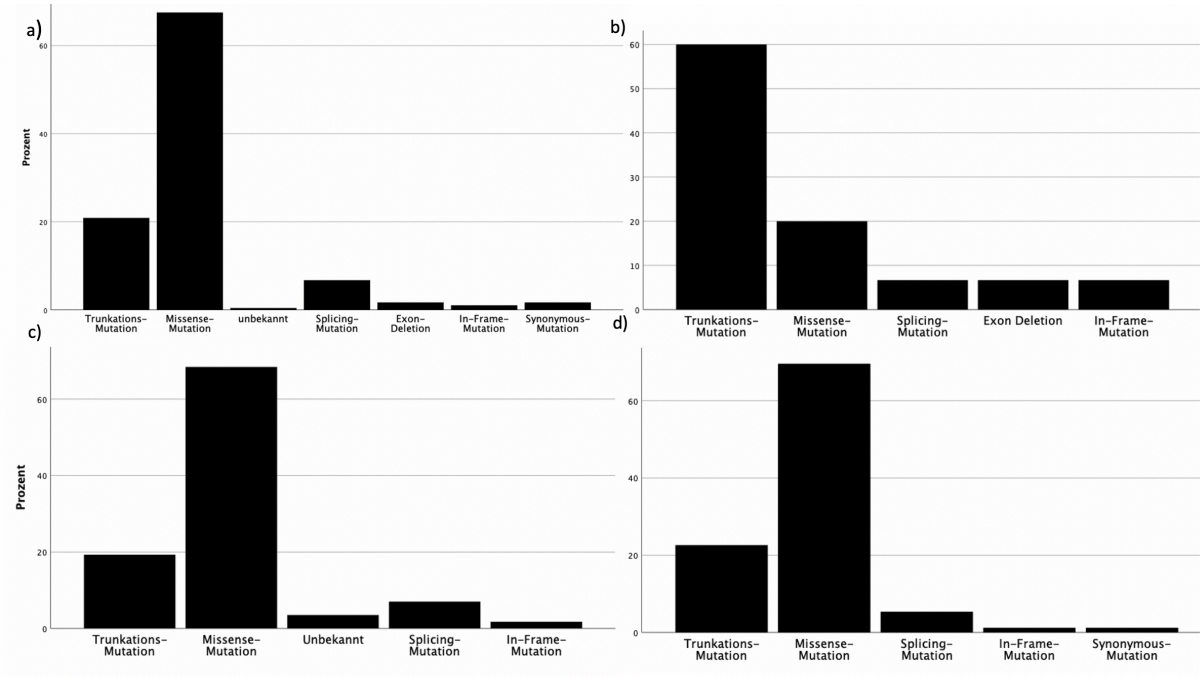
Pat-ID	Variante 1	M	ACMG	Variante 2	M	ACMG
115	c.5895dupA	1	5	c.9370C>T	2	5
042	c.5895dupA	1	5	c.8122C>T	1	5
262	c.9866G>T	2	1			
317	c.3118C>T	1	5	c.107C>T	2	5

012	c.10174C>T	1	5	c.10174C>T	1	5
010	c.8011C>T	1	5	c.51A>G	4	4
009	c.10174C>T	1	5	c.2119_2121delATT	6	5
449	c.6049dupT	1	5	dele1-67	5	5

4.11 Genotyp/Phänotyp - Korrelation

Abbildung 16 zeigt den Vergleich der jeweiligen Variationsanalysen zwischen einzelnen Untergruppen, bestehend aus dem Gesamtkollektiv, den im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten, den Patienten mit portaler Hypertension sowie den Patienten mit schwerwiegendem Leberereignis. Betrachtet man die Verteilung der einzelnen Mutationsvarianten in den jeweiligen Untergruppen, zeigt sich bei der Gruppe der Verstorbenen Patienten eine Trunkations-Variante bei 60% der Patienten, während eine Missense-Variante in 20% der Fälle vorlag. Gegensätzlich dazu lag die Prävalenz einer Missens-Variante im Gesamtkollektiv, im Patientenkollektiv Portale Hypertonie, der Gruppe mit schwerwiegendem Leberereignis sowie im Patientenkollektiv, die im Verlauf isoliert lebertransplantiert oder kombiniert nieren- und lebertransplantiert wurden bei deutlich über 60%, während eine Trunkations-Variante jeweil nur in etwa 20% der Fälle nachgewiesen werden konnte.

Abbildung 16 Variationsanalyse und Vergleich zwischen Untergruppen



i Die Abbildung zeigt die prozentuale Verteilung der detektierten Mutationsarten innerhalb der einzelnen Untergruppen a) Gesamtkollektiv b) Verstorbene Patienten c) Portale Hypertension d) Schweres Leberereignis

Homozygote Trunkations-Varianten wurden bei sechs Patienten des ARegPKD-Register nachgewiesen. Bei fünf der sechs Patienten tritt während des Beobachtungszeitraums eine portale Hypertension auf. Ein Patient mit homozygoter Trunkations-Variante verstirbt während des Beobachtungszeitraumes im Alter von 0,18 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit homozygoter Trunkations-Variante bei jeweils letztdokumentierter Konsultation beträgt 8,33 Jahre (n=6; SD 9,14; Min 0,167, Max 21,83).

Homozygote Missense-Varianten zeigten sich bei 30 Patienten. Keiner dieser Patienten verstarb während des Beobachtungszeitraums. 70% (21/30) wiesen eine portale Hypertension auf, bei 10% (3/30) der Patienten wurde ein schwerwiegendes Leberereignis dokumentiert. 6,7% (2/30) der Patienten wurden isoliert oder kombiniert Leber-transplantiert, 13,3% wurden Nieren-transplantiert. Das Register umfasst 140

ärztliche Konsultationen von 29 dieser Patienten. Bei jeweils letztdokumentierter Datenerfassung liegt das durchschnittliche Alter dieser Patiente bei 9,5 Jahren (n=29; SD 6,45; Min 1,08, Max 25,9).

Bei 56 Patienten des Registers wurde eine Missense-Variante in Kombination mit einer Trunkations-Variante nachgewiesen. Zwei dieser Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraums, der erste Patient im Alter von 0,65 Jahren im Rahmen einer respiratorischen Insuffizienz, der zweite Patient im Alter von 2,4 Jahren im Rahmen eines Multiorganversagens. Bei lediglich 34% (19/56) der Patienten konnte eine portale Hypertension detektiert werden. 5,4% (3/56) der Patienten wiesen ein schwerwiegendes Leberereignis auf, davon wurden zwei Patienten Leber-transplantiert. 8,9% der Patienten (5/56) Patienten wurden im Verlauf nieren-transplantiert. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit dokumentierter kombinierter Missense- und Trunkations-Variante bei letztdokumentierter Vorstellung liegt bei 11 Jahren (n=53 SD 10,5; Min 0,25; Max 60,25 Jahre).

Angesicht der postulierten hohen peri- und neonatalen Mortalität bei Patienten mit homozygoten Trunkations-Varianten, homozygoten Missense-Varianten sowie der Kombination aus Trunkations- und Missens-Variante liegt das duchschnittliche Alter betroffener Patienten bei letztdokumentierter ärztlicher Konsultation im ARegPKD-Register mit 8,3 Jahren (n=6; SD 9,14; Min 0,167 Max 21,83), 9,5 Jahren (n=29; SD 6,45; Min 1,08, Max 25,9), sowie 11 Jahren (n=53 SD 10,5; Min 0,25; Max 60,25 Jahre) wider erwartend hoch.

In Tabelle 23 werden die im ARegPKD-Register dokumentierten Trunkations- sowie Missens-Varianten, sowie die Kombination aus diesen zwischen den Patienten-gruppen mit portaler Hypertension sowie der Patiengruppe ohne portale Hypertension verglichen. Betrachtet man den prozentualen Anteil der Mutations-Variationen innerhalb der Patientensubgruppen mit und ohne portale Hypertension so zeigt sich, dass homozygote Trunkations-Varianten 4,0% der detektierten Varianten innerhalb der Gruppe mit portaler Hypertension ausmachen und in der Gruppe ohne portale Hypertension lediglich 0,8% betroffen sind. Homozygote Missense-Varianten liegen

hingegen bei 16,8% der Patienten mit portaler Hypertension vor, bei Patienten der Gruppe ohne portale Hypertension machen sie 7,6% der detektierten Mutationen aus. Der prozentuale Anteil der Patienten mit Kombination aus Trunkations- und Missense-Variante in der Gruppe der Patienten mit portaler Hypertension liegt bei 15,2%, in der Gruppe der Patienten ohne portale Hypertension liegt die Kombination aus Trunkations- und Missense-Variante bei 31,4% Patienten vor.

Im Vergleich der Mutations-Variationen zeigt sich hinsichtlich des hepatischen Phänotyps ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Trunkations-Varianten mit 57,8% zu 42,2% zugunsten der Patientengruppe ohne portale Hypertension, Patienten mit Nachweis einer homozygoten Trunkations-Varianten weisen in 83,3% (5/6) eine portale Hypertension auf. Die Verteilung der Missense-Varianten ist mit jeweils 50% in beiden Gruppen identisch, ebenso verteilen sich die heterozygoten Missense-Varianten ausgeglichen. Patienten mit homozygoter Missense-Variante weisen mit 70% (21/30) der Fälle jedoch signifikant häufiger eine portale Hypertension auf. Bei Patienten mit einer Kombination aus Trunkations- und Missense-Variante hingegen weisen im Vergleich der Gruppen mit 65,4% signifikant häufiger keinen ausgeprägten hepatischen Phänotyp im Sinne einer portalen Hypertonie auf. Hinsichtlich des Auftretens eines schweren Leberereignisses zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den jeweiligen Mutationsvariationen, ebenso ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Gruppe der Leber-transplantierten Patienten nachweisen.

Tabelle 23 Verteilung der Mutations-Variationen innerhalb der Gruppen mit und ohne portale Hypertension, schweres Leber-ereignis, LTx

	Portale Hypertension			Schweres Leberereignis			Isoliert / kombiniert lebertransplantiert		
	-	+	S	-	+	S	-	+	S
Trunkations-Variante	57,8% (52/90)	42,2% (38/90)	,027*	90% (81/90)	10% (9/90)	,394	92,2% (83/90)	7,8% (7/90)	,595
heterozygote Trunkations-	33,3% (1/3)	66,7% (2/3)	,595 1,0 (Fisher)	100% (3/3)	0% (0/3)	,513 1,0	100% (3/3)	0% (0/3)	,582 1,0 (Fisher)

Variante						(Fisher)			
homozygote Trunkations-Variante	16,7% (1/6)	83,3% (5/6)	,113 ,214 (Fisher)	66,7% (4/6)	33,3% (2/6)	,114	66,7% (4/6)	33,3% (2/6)	,036 ,094 (Fisher)
Missense-Variante	50% (101/202)	50% (101/202)	,319	88,6% (179/202)	11,4% (23/202)	,313	92,1% (186/202)	7,9% (16/202)	,172
heterozygote Missene-Variante	47,9% (35/73)	52,1% (38/73)	,900	84,9% (62/73)	15,1% (11/73)	,398	90,4% (66/73)	9,6% (7/73)	,849
homozygote Missense-Variante	30% (9/30)	70% (21/30)	,030*	90% (27/30)	10% (3/30)	,677	93,3% (28/30)	6,7% (2/30)	,627 1,00 (Fisher)
Trunkations- und Missense-Variante	66,1% (37/56)	33,9% (19/56)	,003*	94,6% (53/56)	5,4% (3/56)	,070 ,102 (Fisher)	96,4% (54/56)	3,6% (2/56)	,103

Vorliegende Daten zeigen, dass Patienten mit Trunkations-Varianten signifikant häufiger keine portale Hypertension aufweisen, ebenso liegt bei Patienten mit der Kombination aus Trunkations- und Missense-Variante eine portale Hypertension signifikant weniger vor. Patienten mit Nachweis einer homogzygoten Missense-Variante zeigen eine signifikante Assoziationen mit einem ausgeprägten hepatischen Phänotyp im Sinne einer portalen Hypertension. Hinsichtlich dem Auftreten eines schweren Leberereignis lassen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

5 Diskussion

5.1 Analyse der Ergebnisse hinsichtlich des hepatischen Phänotyps der ARPKD

Die deutlichen Fortschritte in der neo- und postnatalen medizinischen Überwachung und Therapie betroffener ARPKD Kinder haben die Überlebenswahrscheinlichkeit von ARPKD Patienten verbessert. Daher kommen in höherem Lebensalter zunehmend der hepatische Phänotyp einschließlich seiner Komplikationen klinisch zum Tragen. Hinsichtlich des Therapiemanagements, der Detektion möglicher Therapieansätze sowie zur Etablierung evidenzbasierter Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der ARPKD ist ein differenzierteres Verständnis für diese Erkrankung mit komplexem geno- und phänotypischem Muster notwendig.

Die hier vorgestellten Ergebnisse beruhen auf der Auswertung von Patienten im AReg-PKD-Register im Zeitraum von Januar 1987 bis Oktober 2019. Zum Zeitpunkt der Datensatzerhebung sind 568 Patienten eingeschlossen, was der größten bislang berichteten multizentrischen ARPKD Kohorte weltweit entspricht. Eingeschlossen sind 290 männliche und 278 weibliche Patienten entsprechend einer bei einer autosomal vererbten Erkrankung zu erwartenden Geschlechterverteilung von etwa 50%.

5.1.1 Hepatisch assoziierte Manifestation der ARPKD

Die Diagnosestellung der ARPKD in der ARegPKD Kohorte erfolgt durchschnittlich im zweiten Lebensjahr. Angesichts der geschätzten peri- und postnatalen Mortalität von bis zu 50% innerhalb des ersten Lebensjahres [36,7] ist davon auszugehen, dass das Register hinsichtlich der Abschätzung einer Inzidenz bei mutmaßlich unterrepräsentativem Einschluss bereits perinatal sowie unmittelbar postnatal verstorbener Patienten unterrepräsentiert ist.

Folgende Beobachtungen hinsichtlich des hepatischen Phänotyps der ARPKD Patienten können anhand dieser Studie festgestellt werden:

Bei der klinischen Untersuchung wird bei 43,4% der Patienten in einem durchschnittlichen Alter von 7,1 ± 5,5 Jahren eine Splenomegalie dokumentiert, eine Hepatomegalie zeigt sich bei 56,3% der Patienten in einem durchschnittlichen Alter von 6,3 ± 5,9 Jahren. Sonographisch lässt sich eine Splenomegalie mit 54,7% und eine Hepatomegalie mit 70,3% um ca. 10% häufiger nachweisen als bei der klinischen Untersuchung. Eine Splenomegalie wird sonographisch in einem mittleren Alter von 8,9 ± 6,9 Jahren im Schnitt zwei Jahre nach mittlerem Dokumentationsalter in der klinischen Untersuchung auffällig, eine Hepatomegalie manifestiert sich sonographisch mit einem mittleren Alter von 5,9 ± 5,8 Jahren etwas früher als bei der klinischen Untersuchung.

Klinische Auffälligkeiten wie ein Ikterus (5,0% der Fälle), ein Pruritus (4,9% der Fälle), ein Aszites (2,5% der Fälle) sowie Meläna (4,5% der Fälle) und Hämatemesis (4,3% der Fälle) treten bei unter 5% der Patienten auf. Bei 21 der 25 Patienten mit Pruritus werden die Retentionswerte angegeben: 6 der Patienten mit Pruritus haben ein normwertiges Serumkreatinin, in 15 Fällen wird anhand des erhöhten Kreatinins eine Niereninsuffizienz in unterschiedlichen Stadien nachgewiesen. Der Pruritus ist somit in Anbetracht einer möglichen urämischen Komponente als Mitursache in etwa 2/3 der Fälle als nicht sicher leberassoziiert zu werten.

Sonographisch wird bei 64,7% der Patienten ein inhomogenes Leberparenchym beschrieben. Mit einem mittleren Manifestationsalter von 5,6 ± 6,2 Jahren ist dies die am frühesten zu detektierende sonographische Auffälligkeit.

Bei Betrachtung der altersabhängigen Prävalenz der jeweiligen sonographisch detektierten hepatischen Manifestationen fällt auf, dass die Prävalenz einer Splenomegalie mit zunehmendem Alter kontinuierlich ansteigt, während die Prävalenz einer Hepatomegalie nahezu durchgehend über 50% liegt und eine maximale Prävalenz zwischen 75-78 % in den jüngeren Altersgruppen (zwischen einem und fünf Jahren) liegt. Die altersabhängige Inzidenz liegt im Falle einer Splenomegalie in den jüngeren

Altersgruppen bei etwa 30% und in den älteren Altersgruppen bei 40-55%, während die Inzidenz einer Hepatomegalie in den jüngeren Altersgruppen mit 50-58% höher liegt als in den älteren Altersgruppen mit etwa 40%.

Laborchemische Auffälligkeiten zeigen sich bei 60,7% der Patienten insbesondere mit Nachweis einer Anämie. Das durchschnittlichen Manifestationsalter einer Anämie liegt bei 4,5 ± 5,4 Jahren. Bei 37,2% der Patienten liegt eine Thrombozytopenie im durchschnittlichen Alter von 8,0 ± 6,8 Jahren vor, eine Leukozytopenie manifestiert sich bei 21,1% der Patienten im Durchschnittsalter 8,3 ± 5,4 Jahren. Eine Panzytopenie lag bei 14% der Patienten im durchschnittlichen Alter von 8,8 ± 5,2 Jahren vor. Eine Thrombozytopenie manifestiert sich mit zunehmender Prävalenz in einem höheren Alter und liegt bei 52,9% in der Altersgruppe jenseits des 25. Lebensjahres; die höchste Inzidenz liegt mit etwa 25% bei den Altersgruppen 5-10 Jahre und 10-18 Jahre. Die Prävalenz einer Leukozytopenie liegt in den jüngeren Altersgruppen jeweils unter 10% und liegt mit etwa 30% in den Altersgruppen 5-10 Jahren und 10-18 Jahren am höchsten; die Inzidenz einer Leukozytopenie liegt mit 21,2% ebenfalls in der Altersgruppe von 10-18 Jahren am höchsten.

5.1.2 Hepatisch assoziierte Komplikationen der ARPKD

5.1.2.1 Portocavale Kollateralkreisläufe und Varizenblutung

Das ARegPKD-Register erfasst eine portocavale Anastomose bei 18,1% (91/502) der Patienten. Eine Varizenblutung wird kumulativ in 23 Fällen bei 16 unterschiedlichen Patienten dokumentiert; bei zugrundeliegender portocavaler Anastomose liegt die Prävalenz einer Blutung somit bei 17,6% (16/91). In 18,1% (15/83) erfolgt die Varizenblutung bei erstdokumentierter portocavaler Anastomose, in 65% (15/23) der Fälle einer Varizenblutung ist ein vorbestehender portocavaler Kollateralkreislauf zuvor nicht dokumentiert. Angesichts dessen, sowie der potentiell letalen Gefahr einer

Varizenblutung, erscheint die zeitliche Diskrepanz von etwa sieben bzw. acht Jahren zwischen dem Alter bei Diagnosestellung der ARPKD (3,2 Jahre), dem durchschnittlichen Alter bei Erstdiagnose eines portocavalen Kollateralkreislaufs (9,4 ± 7,88 Jahre) sowie dem durchschnittlichen Alter bei erstdokumentiertem Blutungsereignis (9,1 ± 6,0 Jahren) sehr hoch. Daher sind engmaschigere Screening Untersuchungen und gegebenenfalls auch primärprophylaktische Maßnahmen hinsichtlich einer Varizenblutung bei Patienten mit ARPKD zu diskutieren, obgleich im Register kein dokumentierter Todesfall aufgrund einer Varizenblutung verzeichnet ist. Es gibt lediglich acht Blutungsereignisse bei bereits bekannter portocavaler Anastomose, was möglicherweise für eine gute Primärprävention spricht. Bei 2/3 (20/30) der Patienten, die ein therapeutisches Verfahren bezüglich der Varizen erhalten haben, ist kein Blutungsereignis dokumentiert.

5.1.2.2 Cholangitiden

Neben der Ausbildung von portocavalen Anastomosen mit möglichen Blutungskomplikationen sind rezidivierende Cholangiopathien respektive Cholangitiden eine weitere hepatisch assoziierte Komplikation der ARPKD. 5,8% (30/516) der Patienten des ARegPKD-Registers haben während des Beobachtungszeitraums mit einem mittleren Erstmanifestationsalter von 10,8 ± 10,7 Jahren mindestens eine Episode einer Cholangitis. In 45% (19/42) der Fälle sind die Patienten zum Zeitpunkt der Cholangitis bei Zustand nach Transplantation immunsupprimiert. Als auffällig zeigt sich, dass Patienten des Cholangitis-Kollektivs perinatal signifikant häufiger eine neonatale intensivmedizinische Behandlung benötigten und signifikant häufiger assistiert beatmet worden sind.

5.1.3 Transplantation

Im ARegPKD-Register sind 40 Patienten aufgeführt, die im Verlauf eine Lebertransplantation (16 Patienten, 2,8%) oder eine kombinierte Leber-Nierentransplantation (27 Patienten, 4,8%) erhalten haben. Bei drei der lebertransplantierten Patienten wird im zeitlichen Verlauf eine zweite Lebertransplantation notwendig. Die Rate der

lebertransplantierten Patienten liegt bei 7,0% (40/568) was exakt der in der Literatur postulierten Rate an Transplantationen bei ARPKD Patienten entspricht [7]. Die Transplantationen erfolgen im Durchschnitt im 10. Lebensjahr (minimal 1,3 Jahre, maximal 50,3 Jahre). Im Vergleich der nicht transplantierten Patienten zu den transplantierten Patienten zeigt sich ein mit 0,7 ± 1,7 Jahren signifikant früheres Alter bei Diagnosestellung der ARPKD als im Vergleichskollektiv mit 1,9 ± 4,61 Jahren.

Die später transplantierten Patienten benötigten postnatal mit 44,1% der Patienten signifikant häufiger eine neonatale Intensivtherapie (NICU) und sind signifikant häufiger assistiert beatmet worden. Sonographisch zeigt sich im Kollektiv der transplantierten Patienten signifikant häufiger eine Splenomegalie sowie eine Hepatomegalie, außerdem werden hepatische Anomalien wie ein inhomogenes Leberparenchym, eine periportale Fibrose, Gallengangsdilatationen, Leberzysten sowie Aszites signifikant häufiger dokumentiert. Bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum besteht signifikant häufiger eine Anämie sowie eine Leuko- und eine Thrombozytopenie. Wie zu erwarten, weisen lebertransplantierte Patienten vor Transplantation signifikant häufiger einen portocavalen Kollateralkreislauf auf und durchleben signifikant häufiger eine Cholangitis. Bereits im dritten Lebensjahr besteht bei den im Verlauf transplantierten Patienten signifikant häufiger eine Cholangitis, während jedoch bei keinem der Patienten im 3. Lebensjahr eine portocavale Anastomose dokumentiert wurde. Im dritten Lebensjahr weisen sämtliche sonographisch fassbare Leberanomalien noch keinen signifikanten Unterschied auf, laborchemisch besteht jedoch neben der Prävalenz einer Thrombozytopenie auch hinsichtlich einer Leukopenie bereits ein signifikanter Unterschied.

5.1.4 Portale Hypertension/Schweres Leberereignis

45,8% der Patienten weisen im durchschnittlichen Alter von 7,5 ± 7,0 Jahren erstmalig Anzeichen einer portalen Hypertension auf. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten von Anzeichen einer portalen Hypertension liegt im Gesamtkollektiv des ARegPKD-Registers bei 14,1 Jahren. Bei 10,0% der Patienten des ARegPKD wird mindestens ein schweres Leberereignis dokumentiert. Das durchschnittliche Alter dieser

Patienten liegt bei Eintritt des schweren Leberereignisses bei 9,3 ± 7,7 Jahren, die geschätzte mittlere Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden Leberereignisses liegt bei 38,5 Jahren.

Patienten mit portaler Hypertension weisen signifikant häufiger sonographische Auffälligkeiten wie ein inhomogenes Leberparenchym, eine periportale Fibrose, Gallengangsdilatationen, Leberzysten sowie Aszites auf. Im Falle eines inhomogenen Leberparenchyms sowie einer periportalen Fibrose besteht bereits im dritten Lebensjahr ein signifikant häufigeres Auftreten.

Patienten mit schwerem Leberereignis präsentieren sich neben einem distendierten Abdomen auch signifikant häufiger mit Zeichen einer gastrointestinalen Blutung als initialer Symptomatik. Sonographisch zeigt sich, übereinstimmend mit den Befunden der Patientengruppe mit portaler Hypertension, signifikant häufiger ein inhomogenes Leberparenchym, eine periportale Fibrose, Gallengangsdilatationen, sowie Aszites. Bezogen auf das dritte Lebensjahr erfolgt lediglich der sonographische Nachweis von Gallengangsdilatationen signifikant häufiger als im Kontrollkollektiv.

Laborchemisch liegt bei Patienten mit schwerem Leberereignis, bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum, ebenfalls übereinstimmend mit den Befunden der Patientengruppe mit portaler Hypertension signifikant häufiger eine Anämie, eine Leukozytopenie sowie eine Thrombozytopenie vor. Während bei den Patienten mit portaler Hypertension im 3. Lebensjahr signifikant häufiger eine Anämie besteht, zeigt sich in der Patientengruppe mit schwerem Leberereignis ein signifikant häufigeres Auftreten einer Thrombozytopenie.

Bezüglich der Folgekomplikationen der CHF weisen folgende Sachverhalte auf eine mutmaßlich lückenhafte Dokumentation einzelner klinischer Verläufe im ARegPKD-Register hin; die Prävalenzen hepatisch assoziierter Komplikationen liegen somit gegebenenfalls höher als die im Register erfassten Prävalenzen. Bei zwei Patienten, die aufgrund rezidivierender Cholangitiden eine Lebertransplantation erhalten haben, ist keine einzige Episode einer zuvor aufgetretenen Cholangitis dokumentiert. Bei 20

weiteren Patienten ist eine endoskopische Sklerosierung oder Operation von Varizen notwendig geworden, ohne das zuvor eine Varizenblutung dokumentiert wurde. Daher ist zu diskutieren, ob hinsichtlich der Indikationsstellung zu einer Varizenintervention von einer höheren Prävalenz an stattgehabten Varizenblutungen auszugehen ist oder ob die Tatsache, das 2/3 der behandelten Patienten zuvor keine Varizenblutung hatten, auf wirksamen präventiven Maßnahmen zur Blutungsprophylaxe beruht. Letzteres wäre insofern bemerkenswert, da nach interdisziplinären Expertenempfehlungen bezüglich des Managements für eine portale Hypertonie im Kindesalter bei ARPKD von Mai 2013 aufgrund mangelnder Datenlage keine generelle Empfehlung für eine primär prophylaktische Therapie ausgesprochen wird [50].

5.2 Analyse der Ergebnisse anhand publizierter Daten hinsichtlich der hepatischen Manifestation bei ARPKD

5.2.1 Übersicht der Datenlage

Die bisherige Datenlage in der Literatur hinsichtlich des hepatischen Phänotyps der Patienten mit ARPKD ist überschaubar. Entsprechende, meist retrospektiv angelegte Studien beschreiben Kohorten mit Fallzahlen zwischen 14 und 209 Patienten [7,51-53] mit Beobachtungszeiträumen zwischen 6 und 43 Jahren.

Das Nationale Human Genome Research Institute (NHGRI) des „National Institute of Health“ (NIH) hat 2003 eine prospektive Beobachtungstudie der Nieren- und Lebermanifestation bei Patienten mit ARPKD/CHF initiiert. Eingeschlossen werden Patienten mit diagnostizierter ARPKD: Dies beinhaltet eine charakteristische Nieren- sowie Lebermanifestation (entweder bioptisch oder klinisch gesichert) sowie eine einer autosomal rezessiven Vererbung entsprechenden familiären Krankheitsanamnese mit sonographisch unauffälligem Befund bei den Eltern [36]. Im Jahr 2021, bei Abschluss des Registers, sind 374 Patienten eingeschlossen [54]. Aufgrund des prospektiven

Studienansatzes beinhaltet das Register, ähnlich wie das ARegPKD-Register, viele Daten von Patienten in einem fortgeschrittenen Alter. Ein zusätzliches Einschlusskriterium bei dieser Studie ist das Überleben jenseits des 6. Lebensmonats. Perinatal letale Fälle, sowie Letalität bis zum 6. Lebensmonat werden nicht erfasst.

Mittels Metaanalyse basierend auf 155 Artikeln publizierter Literatur hinsichtlich einer kongenitalen hepatischen Fibrose aus den Jahren 1950 bis 2010 wird ein Subkollektiv von 788 ARPKD Patienten beschrieben [55], dass zahlenmäßig die größte Vergleichskohorte darstellt.

5.2.2 Hepatische Manifestation bei ARPKD

Die Erfassung des hepatischen Phänotyps ist in der Literatur nicht standardisiert; die beschriebenen hepatisch assoziierten Parameter bei ARPKD variieren. Die Parameter zur Definition einer portalen Hypertension unterscheiden sich in den bisher publizierten Studien, so dass eine entsprechende Variabilität der Prävalenzdaten resultiert. Beim Vergleich der Daten mit älteren Studien ist zu beachten, dass in jüngeren Studien aufgrund der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten sowie auch hinsichtlich der fortgeschrittenen Diagnostik und letztendlich auch dem gewachsenen Verständnis hinsichtlich der Definition einer ARPKD, eine ganz andere Auswahl der Patienten mit ARPKD zu erwarten ist.

In den Studien wird die Diagnose einer portalen Hypertension überwiegend klinisch gestellt und anhand des sonographischen Nachweises einer Hepatomegalie, einer Splenomegalie sowie eines retrograden portalvenösen Flusses definiert. Zusätzlich wird das Auftreten hepatisch assoziierter Komplikationen wie beispielsweise der Nachweis von Ösophagusvarizen berücksichtigt. Auf diese Weise variiert die Prävalenz einer portalen Hypertension je nach Studie zwischen 11 und 46% [7]. Weitere Studien zeigen, dass etwa die Hälfte bis Zweidrittel der Patienten als bedeutendste Lebermanifestation eine portale Hypertension entwickeln [56,57,45].

Die Patienten des ARegPKD-Registers weisen zu 45,8% Anzeichen einer portalen Hypertension auf. Der sonographische Nachweis einer Hepatomegalie erfolgt bei 70,3% der Patienten, eine Splenomegalie wird bei 54,7% der Patienten dokumentiert. Diese Zahlen liegen zwischen den bereits publizierten Prävalenzen vorheriger Studien [51,56,58].

Guay-Woodford et al. vergleichen 2003 den Verlauf von kumulativ 209 ARPKD Patienten und differenzieren zwischen einer jüngeren sowie einer älteren Subgruppe. Hinsichtlich der hepatischen Manifestation wird beschrieben, dass in der älteren Kohorte eine Varizenblutung bei 10,8%, eine Cholangitis bei 5,0% und eine Lebertransplantation bei 7% dokumentiert worden ist. In der jüngeren Kohorte hingegen liegt die Prävalenz einer Varizenblutung bei 4,0%, einer Cholangitis bei 4,1% und 2,4% haben eine Lebertransplantation erhalten. Alle Patienten, die Leber transplantiert worden sind, haben anamnestisch stattgehabte Varizenblutungen oder Cholangitiden gehabt.

Es wurde postuliert, dass die Manifestation des hepatischen Phänotyps entgegengesetzt der renalen Manifestation sowie dem Auftreten einer arteriellen Hypertonie unabhängig vom Alter bei Diagnosestellung verläuft und sich der hepatische Phänotyp häufiger bei einer Subgruppe der Kohorte klinisch signifikant manifestiert. Die Daten von Guay-Woodford sind insofern mit unseren Daten vergleichbar, als das auch unsere Kohorte eine mit fortschreitendem Alter ansteigende Prävalenz an Cholangitiden verzeichnet und die Prävalenz von Varizenblutungen in den fortgeschrittenen Altersgruppen deutlich höher liegt als bei jüngeren Patienten. Während bei den Cholangitiden ein nahezu kontinuierlicher Anstieg der Prävalenz zu verzeichnen ist, weisen Patienten in der Altersgruppe 5-10 Jahren sowie Patienten, die älter als 25 Jahre sind, mit etwa 25% die höchste Prävalenz an Varizenblutungen auf.

In ihrer systematischen Literaturrecherche zur kongenitalen hepatischen Fibrose finden Srinath et. al 2012 [55] 155 Artikel aus den Jahren 1950 bis 2010 in denen über 1230 Patienten mit CHF berichtet wird. In 64% (788/1230) der Patienten tritt die CHF im Rahmen einer ARPKD auf, in 25,6% (315/1230) im Rahmen eines Caroli-Syndroms beziehungsweise einer Caroli-Erkrankung und in 9,5% (118/1230) im Rahmen einer

eigenständigen CHF. In der Subgruppe CHF bei ARPKD Patienten liegt das mittlere Alter bei Diagnosestellung bei 2,5 Jahren (n=250; Min/Max: 0-37, SD 6.2). Als hepatisch assoziierte Symptomatik der Patienten bei Erstvorstellung (n=195) wird in 13% der Fälle eine abdominale Distension angegeben, bei 12 % der Patienten bestehen Zeichen einer portalen Hypertension. Die Erstdiagnose der ARPKD erfolgt in 7% der Patienten im Rahmen einer Cholangitis und in 6% im Rahmen einer gastrointestinalen Blutung. Bei 4% der Patienten erfolgt die Diagnosestellung im Rahmen einer neonatalen respiratorischen Insuffizienz [55].

Die Erstmanifestation in Assoziation mit einer kongenitalen hepatischen Fibrose wird in der ARPKD Subgruppe bei Srinath et al. wie folgt angegeben: Eine portale Hypertension wird in 45% (n=286/639) in einem mittleren Alter von 40 Jahren (Median 4; Range 0-29), ein Hypersplenismus in 37% (n=62/166) im mittleren Alter von 19 Jahren (5; 0,6-20) dokumentiert. Ösophageale Varizen treten bei 29% der Patienten (92/315) im mittleren Alter von 20 Jahren (7;2-36) auf, Aszites in 7% (14/201). Eine Cholangitis wird in 18% der Patienten (58/322) im mittleren Manifestationsalter von 17 Jahren (2,5; 0-37) und rezidivierende Cholangitiden in 54 % (20/37) dokumentiert. Ein portosystemischer Shunt wird in 26% der Patienten (57/216) im mittleren Alter von 24 Jahren (8;1,9-36) dokumentiert. In der Subgruppe der Patienten mit ARPKD und hepatischem Phänotyp treten 80 dokumentierte Todesfälle (80/249) in einem mittleren Alter von 18 Jahren auf. In Bezug auf die kongenitale hepatische Fibrose wird in 78 Fällen ein Todesgrund angegeben: Dabei ist mit 37% eine Sepsis führend, gefolgt von 15% der Patienten, die Tumor assoziiert im Rahmen eines Cholangiokarzinoms gestorben sind. In 6% versterben Patienten an den Folgen einer Varizenblutung, bei 5% ist ein respiratorisches Versagen im Rahmen einer portopulmonalen Hypertension als Todesursache angegeben. Bei den Patienten mit Sepsis assoziierter Todesursache gehören 69% der Patienten (20/29) der ARPKD Subgruppe an, 60% (12/20) der betroffenen ARPKD Patienten versterben unter Immunsuppression nach isolierter Nierentransplantation [55]. Im Vergleich der Ergebnisse dieser zahlenmäßig größten Vergleichskohorte mit dem ARegPKD-Register finden sich zum Teil Übereinstimmungen, jedoch auch Diskrepanzen. Beispielsweise liegt das mittlere Alter der Patienten bei

Diagnosestellung im ARegPKD Kollektiv mit 1,8 Jahren unter den von Srinath et al. dokumentierten 2,5 Jahren. Die Prävalenz einer portalen Hypertension liegt im Kollektiv von Srinath et al. mit 45% der Patienten vergleichbar mit der Prävalenz von 45,8% in unserem Kollektiv. Allerdings liegt bei Srinath et al. das mittlere Manifestationsalter für eine portale Hypertonie mit 40 Jahren deutlich höher als die 7,5 ± 7,0 Jahre im ARegPKD Kollektiv. Aszites gilt als selten bei Patienten mit kongenitaler hepatischer Fibrose [29], bei ARPKD Patienten liegt dies nach Literaturrecherche jedoch mit 7% deutlich höher als bei den restlichen Patienten mit kongenitaler hepatischer Fibrose, vergleichbar mit einer Prävalenz von 9,4% im ARegPKD-Register. Srinath et al. beschreibt entsprechend seiner Literaturrecherche eine höhere Prävalenz an Ösophagusvarizen (29% gegenüber 17,4%) und Cholangitiden (18% gegenüber 5,8%). Beide Entitäten treten mit 20, respektive 17 Jahren ebenfalls erst in einem höheren Lebensalter auf als im ARegPKD Kollektiv, wo sie mit 10, respektive 10,7 Jahren auftreten.

Im ARegPKD-Register liegt die Gesamtprävalenz eines schweren Leberereignisses bei 10,9%. Bei der Prävalenz einer portalen Hypertension von 49,7% zeigt sich ein Progress der portalen Hypertension mit Manifestation eines schweren Leberereignisses bei 22% der Patienten. Hinsichtlich der Synthesefunktion der Leber zeigen sich im Vergleich der hepatisch assoziierten Laborparameter zwischen den Subgruppen der Patienten mit portaler Hypertension und schwerem Leberereignis zwar signifikante Differenzen hinsichtlich der jeweiligen Mittelwerte, diese liegen jedoch allesamt im erweiterten Normbereich, korrelierend mit den Ergebnissen von Majeed et al. [45].

Im Jahre 2020 beschreiben Wicher et. al. [59] das Auftreten einer portalen Hypertension sowie die klinischen Verläufe von 17 Patienten mit genetisch verifizierter ARPKD. Eine portale Hypertension wird bei 71% der Patienten dokumentiert. Eine Splenomegalie manifestiert sich bei 59% der Patienten, ein Hypersplenismus besteht bei 47%. Ösophageale Varizen bestehen bei 92% der Patienten, bei 24%, das heißt 4 dieser Patienten werden Blutungsereignisse dokumentiert [59], bei 50% dieser wiederum ist das Blutungsereignis die Indikation zur erstmaligen Ösophagogastroduodenoskopie. Die Verteilung der Varizenlokalisation entspricht der im ARegPKD-Register, die Prävalenz

einer Varizenblutung bei Patienten mit dokumentierter portocavaler Anastomose liegt jedoch mit 17,6% und einer hypothetischen Prävalenz von 3,1% (16/521) im Gesamtkollektiv deutlich niedriger. Ein Hypersplenismus, definiert als Thrombozytopenie (<100.000/μl) sowie eine Splenomegalie treten in 47% sowie 59% auf. Es manifestiert sich zunächst die Splenomegalie mit einem medianen Alter von 5 Jahren, gefolgt von der Thrombozytopenie im medianen Alter von 6 Jahren. Es wird festgestellt, dass sich eine portale Hypertension bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten mit ARPKD manifestiert und das bereits frühzeitig hepatisch assoziierte Komplikationen eintreten können. Die präventive endoskopische Versorgung von Varizen, beispielsweise mittels endoskopischer Varizenligatur erweist sich als effektiv, aggressivere operative therapeutische Optionen, eingeschlossen einer Lebertransplantation sind nur selten notwendig.

Gunay-Aygun et. al. stellen in ihrer Arbeit aus dem Jahre 2013 [60] fest, dass aufgrund der negativen Korrelation zum Milzvolumen sowie der Milzlänge, korrigiert nach der Patientenlänge, die Thrombozytenzahl der beste Prädiktor für den Schweregrad der portalen Hypertension darstellt. Aufgrund der erfassten Befunde diskutieren auch Gunay-Aygun et al., dass sich eine portale Hypertension bei Patienten mit ARPKD oftmals bereits frühzeitig manifestiert, von der renalen Manifestation unabhängig verläuft und bei betroffenen Patienten unterdiagnostiziert ist.

Übereinstimmend mit Gunay-Aygun et al. [60] und Wicher et al. [59] zeigen auch unsere Ergebnisse, dass von einer frühzeitigen hepatischen Manifestation der ARPKD auszugehen ist. 27,3% der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits bildmorphologische Anzeichen einer Leberfibrose auf, bei 18,5% können Leberzysten festgestellt werden. Bei einer Gesamtprävalenz von 54,7% manifestiert sich eine Splenomegalie bereits bei 32,8% der Patienten im ersten Lebensjahr. Bei Patienten unter 5 Jahren liegt die Prävalenz bei etwa 37,7% (55/146) und steigt auf eine Manifestationsrate von etwa 70% bei ARPKD Patienten im Erwachsenenalter an.

Unsere Registerdaten unterstreichen den Stellenwert der Thrombozytenzahl als prognostischen Marker hinsichtlich des Schweregrades einer portalen Hypertonie

(aufgrund der signifikant negativen Korrelation des Milzvolumens und der Thrombozytenzahl). Dies ist eindrücklich belegt durch die unterschiedlichen Prävalenzzahlen für die Thrombozytopenie in den jeweiligen Untergruppen. So weisen Patienten aller hepatisch assoziierten Untergruppen signifikant häufiger eine Thrombozytopenie auf, als das jeweilige Vergleichskollektiv. Patienten, die in der Folge transplantiert werden, sowie Patienten der Subgruppe „schweres Leberereignis“ weisen bereits im 3. Lebensjahr signifikant häufiger eine Thrombozytopenie auf als das Vergleichskollektiv.

Im Gegensatz zur dokumentierten zeitlichen Manifestation einer Thrombozytopenie sowie Splenomegalie durch Wicher et al. [59] liegt das mediane Alter einer Thrombozytopenie definiert als < 150.000/μl (im Gegensatz zu <100.000/μl bei Wicher et al.) mit einer Prävalenz von 37,2% jedoch mit 6,8 Jahren im ARegPKD-Register niedriger als die mediane sonographische Detektion einer Splenomegalie (53,9%) mit 7,8 Jahren. Aufgrund der nachgewiesenen Korrelation der Thrombozytenanzahl mit dem Milzvolumen unterstreicht das niedrigere mediane Manifestationsalter der Thrombozytopenie den Stellenwert der Thrombozyten als prognostischen Marker einer Splenomegalie respektive einer portalen Hypertension.

Bei den Patienten mit Cholangitis finden Gunay-Aygun et al. (2013) [60] sonographisch lediglich bei 25% Patienten einen erweiterten Ductus hepaticus communis in Verbindung mit normalen intrahepatischen Gallengängen. Dagegen zeigt sich in unseren Untersuchungen im ARegPKD-Register eine Gallengangsdilatation bei 74,1% der Patienten. Dies ist insofern beachtlich, da die Prävalenz einer Gallengangsdilatation im Gesamtkollektiv mit 31,5% im ARegPKD-Register deutlich niedriger liegt als im Patientenkollektiv des NIH-Registers mit 56%. Auch der sonographische Nachweis von Leberzysten und Gallengangszysten erfolgt im ARegPKD Kollektiv häufiger als im Vergleichskollektiv von Gunay-Aygun. Unter der Annahme, dass aszendierende Cholangitiden gehäuft aufgrund zystischer Dilatationen der Gallengänge mit konsekutiver Stase der Galle und somit retrogradem Aufstieg der gastrointestinalen Bakterien resultieren, sind Patienten mit kongenitaler hepatischer Fibrose für infektiöse Cholangitiden prädisponiert. Über das superinfizierte Gallengangssystem und einem erhöhten

intraluminalen Druck kann es eher zur Translokation von Bakterien in die Blutstrombahn mit folgendem möglicherweise letal verlaufendem septischem Schock kommen [61]. Damit gut vereinbar findet sich in unserem Kollektiv mit 74,1% eine signifikant erhöhte Prävalenz einer Gallengangsdilatation in der Gruppe der Patienten mit Cholangitis, verglichen mit der Prävalenz von 29% im Vergleichskollektiv.

Weiterhin besteht in unserem Patientenkollektiv mit Cholangitis mit 51,7% eine signifikant erhöhte Prävalenz von Aszites. Während laut Literatur die Bildung von Aszites eine eher seltene Komplikation der portalen Hypertension darstellt [29], zeigt sich anhand des ARegPKD Kollektivs ein signifikant häufigeres Auftreten von Aszites bei Patienten mit ausgeprägtem hepatischen Phänotyp. So zeigen sich signifikante Unterschiede in der Detektion von Aszites gegenüber dem Restkollektiv bei Patienten mit portocavaler Anastomose, beim Patientenkollektiv mit Cholangitis, bei in der Folge transplantierten Patienten sowie bei Patienten mit portaler Hypertension und Patienten mit schwerem Leberereignis. Im dritten Lebensjahr hat bei den drei zuletzt genannten Patientengruppen noch kein signifikanter Unterschied bestanden.

5.2.3 ARPKD und Transplantation

Khan et al. [53] detektieren 2002 in einer Subgruppe von ARPKD Patienten nach erfolgter Nierentransplantation eine klinisch signifikante portale Hypertension in 78% der Patienten. Ein Hypersplenismus wird in 50% der Fälle, eine gastrointestinale Blutung in 36% und dilatierte Gallengänge bei ebenfalls 36% der Patienten dokumentiert. Zusammengefasst entwickeln in dieser Untersuchung 79% der Patienten, die ein Nierentransplant erhalten haben, Komplikationen der kongenitalen hepatischen Fibrose. Die hepatisch assoziierte Mortalität liegt bei 29% und macht 80% der Gesamtmortalität aus [53]. Davis et al. [62] beschreiben 2003 den Verlauf von 203 PKD Patienten und 7044 Nicht-PKD Patienten aus dem NAPRTCS-Register (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study), die zwischen 1987 und 2001 kumulativ 7725 Nierentransplantationen erhalten haben. Das Transplantatüberleben sowie das

Gesamtüberleben der Patienten weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Der klinische Verlauf von 14 verstorbenen PKD Patienten, allesamt ARPKD Patienten, wird differenzierter charakterisiert. Davis et al. beschreiben ein erhöhtes Risiko einer Sepsis in dieser Subgruppe: 64% der Todesfälle von Patienten mit ARPKD nach erfolgter Nierentransplantation treten in der Folge einer Sepsis auf [62].

In einer retrospektiven multizentrischen Studie aus Frankreich zeigen Chapal et al. [52] den Verlauf von 14 isoliert Nieren- oder kombiniert Nieren- und Leber transplantierten Patienten. Bei 79% der Patienten wird eine Hepatomegalie beschrieben, eine Splenomegalie wird bei 71% der Patienten dokumentiert. Eine Varizenblutung ereignet sich bei 43% der Patienten. Von 5 Patienten mit nachgewiesenem Caroli-Syndrom bekommen 3 Patienten rezidivierende Cholangitiden. 21% der Patienten (3/14) versterben während des Beobachtungszeitraums aufgrund einer Cholangitis [52].

Auch Srinath et al. dokumentieren in ihrer systematischen Literaturrecherche von 2012 [55] eine deutliche Korrelation hinsichtlich einer Sepsis assoziierten Todesursache in der Subgruppe der ARPKD Patienten. So besteht bei 69% der Patienten mit kongenitaler hepatischer Fibrose, die an einer Sepsis verstorben sind, eine ARPKD als Grunderkrankung. 60% (12/20) der betroffenen ARPKD Patienten sind nach alleiniger Nierentransplantation immunsupprimiert gewesen [55].

Während sich das Transplantat- sowie Patientenüberleben zwischen nierentransplantierten Patienten mit PKD nicht von denen mit anderweitiger renaler Grunderkrankung [62] unterschieden hat, weisen die ARPKD Patienten nach Nierentransplantation eine mit 64-80% deutlich erhöhte hepatisch assoziierte Mortalität auf [53,62].

Telega et al. 2013 [63] diskutieren angesichts der deutlich erhöhten hepatisch assoziierten Morbidität und Mortalität der ARPKD Patienten, bei oftmals durch etablierte Nierenersatzverfahren gut kompensierter renaler Manifestation, die Indikation einer gegebenenfalls präemptiven Leber- oder kombinierten Leber- und Nierentransplantation bei einer Subgruppe der ARPKD Patienten mit ausgeprägtem hepatischen Phänotyp.

Es gibt unterschiedliche Strategien hinsichtlich der Transplantation von ARPKD Patienten [64]. Eine isolierte Nierentransplantation und ein möglichst langes Hinauszögern der sequenziellen Lebertransplantation wird damit begründet, dass bei ARPKD Patienten lange Zeit keine Anzeichen einer Leberinsuffizienz bestehen und die Blutungskomplikationen aus Varizen mittels primärprophylaktischer endoskopischer Therapie gut zu kontrollieren sind [59]. Telega et al. weisen jedoch darauf hin, dass zum einen die chirurgische Mortalität bei pädiatrischen Lebertransplantat-Empfängern auf weniger als 10% in einem Jahr gefallen ist, und zudem die immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation und fortbestehender Leberfibrose mit gegebenenfalls bestehendem Caroli-Syndrom zu letal verlaufenden septischen Cholangitiden führen könnte und darüber hinaus das immunsuppressive Regime nach Nierentransplantation weitestgehend dem der kombinierten Leber- und Nierentransplantation entspricht [63].

Korrelierend mit den bereits publizierten Daten [52,55,62] weisen die ARPKD Patienten im Rahmen der kongenitalen hepatischen Fibrose sowie dem Caroli-Syndrom ein erhöhtes Risiko einer Cholangitis sowie Sepsis auf. Die Gesamtprävalenz einer Cholangitis liegt im ARegPKD-Register jedoch nur bei 5,8% (30/516). In der altersabhängigen Verteilung zeigt sich die höchste Prävalenz mit 13,3% bei Patienten in der Altersgruppe jenseits des 25. Lebensjahres. Von den kumulativ 40 Patienten, die isoliert oder kombiniert ein Lebertransplantat erhalten haben, bestand bei ≥ 35% (14/40) die Indikation zur Transplantation aufgrund rezidivierender Cholangitiden. Todesfälle im Rahmen einer Cholangitis werden im ARegPKD-Register nicht dokumentiert. Bei 16% (4/25) der Patienten wird als Todesursache eine nicht näher spezifizierte Sepsis angegeben, bei weiteren drei Patienten ein Multiorganversagen, am ehesten ebenfalls im Rahmen einer Sepsis. Einer der Patienten mit dokumentierter Sepsis als Todesursache ist am ersten postoperativen Tag nach kombinierter Nieren- und Lebertransplantation verstorben.

Von kumulativ 42 dokumentierten Episoden einer Cholangitis, ereigneten sich 45% (19/42) Episoden nach stattgehabter Transplantation und somit unter immunsuppressiver Therapie. 52,6% dieser Patienten waren isoliert Nieren transplantiert, die

weiteren 47,4% der Patienten waren entweder isoliert Leber transplantiert (zwei), kombiniert Leber- und Nierentransplantiert (drei) und sequenziell Nieren- und Leber transplantiert (vier). Eine immunsuppressive Therapie nach isolierter Nierentransplantation und fortbestehender Leberpathologie erhöht das Risiko einer infektiösen Cholangitis. Im ARegPKD-Register ist bemerkenswert, dass die immunsupprimierten Patienten mit isolierter oder kombinierter Lebertransplantation gleichermaßen nach erfolgter Transplantation von Cholangitiden betroffen worden sind wie isoliert Nieren transplantierte Patienten.

5.2.4 Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Die Mutationsdetektionsraten in den bisher publizierten Studien liegen zwischen 42% und 87% [3]. Die Varianz erklärt sich zum einen durch unterschiedliche und im zeitlichen Verlauf verbesserte Methoden und Strategien hinsichtlich der Detektion der Varianten sowie der Einschätzung der Pathogenität der Varianten. Des Weiteren wurde seither gezeigt, dass auch Varianten in anderen Genen zu ARPKD-ähnlichen Phänotypen führen können [65].

In Abhängigkeit der jeweiligen Einschlusskriterien der jeweiligen Mutations-Detektions-Studien, liegt zudem eine unterschiedliche Zusammensetzung des Patientenkollektivs hinsichtlich der jeweiligen phänotypischen Ausprägung zugrunde. Gunay-Aygun et al. weisen in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2010 auf, dass entsprechend dem Anteil eingeschlossener Patienten mit perinatal schwerem Verlauf, unterschiedliche Mutationsdetektionsraten erzielt werden. Bergmann et al. zeigen bereits 2003 [44] eine Mutationsrate von 77% in einer Gruppe mit Patienten mit perinatal schwerem Verlauf im Vergleich zu einer Mutationsrate von 40% bei Patienten mit perinatal mildem Verlauf auf. Ebenso berichten Furu et al. 2003 [27] über Mutationsdetektionsraten von 42%, respektive 85% in den Vergleichsgruppen der Patienten mit perinatal schwerem sowie perinatal mildem Verlauf. Die höhere Mutationsdetektionsrate in den jeweiligen

Gruppen mit perinatal schwerem Verlauf wird durch die höhere Prävalenz an leichter zu detektierenden Trunkations-Varianten erklärt.

Im ARegPKD-Register ist eine *PKHD1*-Variante bei 86,6% der untersuchten Patienten dokumentiert, kumulativ werden im Gesamtkollektiv über 60% Missense-Varianten, ca. 20% Trunkations-Varianten und ca. 10-20% anderweitige Varianten dokumentiert.

In den bisherigen Publikationen ist mehrfach beschrieben, dass zwei homozygote Trunkations-Varianten mit einem schwerwiegenden Phänotyp mit hoher peri- und neonataler Mortalität assoziiert sind. Es ist im Weiteren beschrieben, dass Patienten mit einer homozygoten Missense-Variante, oder der Kombination aus einer Trunkations- und einer Missense-Variante ebenfalls einen schwerwiegenden klinischen Verlauf haben [33,44,27]. Neuere Arbeiten zeigen jedoch, dass ein Überleben über die Perinatalzeit hinaus auch mit zwei trunkierenden Varianten möglich ist [1]. Für ein Überleben über die Neugeborenenperiode hinaus ist das Vorhandensein von wenigstens einer Missense-Variante notwendig [3]. Neue Arbeiten aus dem Register deuten zudem darauf hin, dass neben der Art der Variante auch die Lokalisation einer Missense-Variante relevant für die Ausprägung eines Phänotyps sein kann [66].

Mit dem Nachweis einer deutlich erhöhten Rate an Trunkations-Varianten in der Gruppe verstorbener Patienten im Vergleich zum Restkollektiv, bestätigen unsere Daten, dass Trunkations-Varianten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. Die Aussage, dass homozygote Trunkations-Varianten, homozygote Missense-Varianten, sowie die Kombination aus Trunkations- und Missense-Varianten eine hohe peri- sowie neonatale Mortalität aufweisen, lässt sich anhand unserer Daten nicht vollständig belegen. Zwar herrscht in der Gruppe der verstorbenen Patienten eine deutlich erhöhte Prävalenz an Trunkations-Varianten; betrachtet man jedoch das durchschnittliche letztdokumentierte Alter der Patienten mit homozygoter Trunkations-Variante, homozygoter Missense-Variante sowie der Kombination aus Trunkations- und Missense-Variante, liegt das durchschnittliche Alter der jeweils letztdokumentierten klinischen Konsultation deutlich jenseits der Neonatalzeit. Eine homozygote Trunkations-Variante ist somit nicht unweigerlich neo- oder perinatal letal. Es sei

darauf hingewiesen, dass aufgrund des prospektiven Studienansatzes die Gruppe der Patienten mit peri- und neonatal letalem Verlauf vermutlich unterrepräsentativ eingeschlossen ist.

5.3 Strategien des Therapiemanagements bei ARPKD mit hepatischer Manifestation

Mangels evidenzbasierter Leitlinien hinsichtlich der Diagnosestellung und der Therapiestrategien von Patienten mit ARPKD ergeben sich die bestehenden Strategien hinsichtlich des Therapiemanagements aus den Empfehlungen einer multidisziplinären Expertenkomission, die diese im Mai 2013, basierend auf Publikationen aus den Jahren 1990 bis 2013, aufgestellt haben. Da keine kausale Therapie der ARPKD zur Verfügung steht, dienen die Therapieoptionen allesamt dem Symptommanagement der Erkrankung [67].

Die phänotypische Ausprägung sowie das jeweilige Manifestationsalter variieren bei Patienten mit ARPKD enorm [7]. Ein Screening bezüglich der Lebermanifestationen, insbesondere der möglichen und potentiell letalen Komplikationen im Rahmen der ARPKD ist obligat. Bei entsprechender Therapieverzögerung möglicher Komplikationen steigt das Mortalitätsrisiko unmittelbar. Die regelmäßige klinische Untersuchung der Patienten mit besonderem Blick hinsichtlich der hepatischen Manifestation im Rahmen jährlicher sonographischer Kontrollen bezüglich einer Splenomegalie, sowie etwaiger Leberauffälligkeiten und laborchemische Kontrollen, insbesondere hinsichtlich einer Thrombozytopenie, sollte bei allen Patienten durchgeführt werden. Bei der körperlichen Untersuchung ist auf eine Splenomegalie als klinisches Korrelat der portalen Hypertonie zu achten. Dies kann sich aufgrund der meist ebenfalls bestehenden bilateralen Nephromegalie schwierig gestalten. Die dopplersonographische Diagnostik mit Dokumentation der Milzgröße, des portalvenösen Flusses sowie etwaiger weiterer Gefäßpathologien im Rahmen einer portalvenösen Hypertonie muss sich bei Nachweis einer Splenomegalie anschließen. Zu beachten ist, dass eine portale Hypertonie bei

unauffälligem klinischem sowie apparativem Befund nicht auszuschließen ist. Eine abdominale Sonographie ist im 5. Lebensjahr empfohlen, bei unauffälligem Befund sollen alle 2-3 Jahre Kontrolluntersuchungen erfolgen. Laborchemische Kontrollen, insbesondere der absoluten Zahlen des Blutbildes, sollten jährlich erfolgen. Deutlich pathologische Laborparameter sind für gewöhnlich nicht zu erwarten; eine Thrombozytopenie kann ein früher signifikanter Hinweis für eine Splenomegalie und portale Hypertonie sein.

Bezüglich des hepatischen Phänotyps wird empfohlen, dass bei Auftreten einer Splenomegalie und Thrombozytopenie (<150.000/μl) oder bei bereits erfolgtem Nachweis portocavaler Anastomosen oder Aszites sowie dem Bild eines hepatopulmonalen Syndroms von einer portalen Hypertonie auszugehen ist. Eine bioptische Diagnosesicherung der kongenitalen hepatischen Fibrose bei vorbekannter ARPKD, bei eben diesen Symptomen und unauffälligen oder allenfalls leicht erhöhten Leberwerten ist nicht notwendig. Dopplersonographisch sollte eine Lebervenenthrombose ausgeschlossen werden. Bei gastrointestinalen Blutungsstigmata wie Hämatemesis, Hämatochezie oder Meläna ist eine umgehende Abklärung indiziert. Bei jeglichem Verdacht auf eine portale Hypertonie oder Cholangiopathie sollte die unmittelbare Zuweisung zu einem pädiatrischen Gastroenterologen oder Hepatologen erfolgen.

Die Diagnosestellung einer Cholangitis erweist sich mitunter als schwierig, da sie laborchemisch und bildmorphologisch inapparent erscheinen kann und bei Kindern die klassische Infekt Trias von Fieber, Abgeschlagenheit und rechtsseitigen Oberbauchschmerzen nur selten eindeutig ist. Zudem sind im Kindesalter eine Vielzahl weiterer Ätiologien unklaren Fiebers differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen. Eine Cholangitis sollte jedoch auf dem besonderen Hintergrund der ARPKD immer bedacht werden [55]. Die Diagnose einer Cholangitis sowie eine anschließende oft langzeitige intravenöse antibiotische Therapie sind hinsichtlich der kongenitalen hepatischen Fibrose potentiell Prognose verschlechternd [67]. Es besteht bis dato keine klare Korrelation zwischen der Schwere der hepatischen Manifestation bei ARPKD und dem Risiko einer Cholangitis. Eine routinemäßige prophylaktische antibiotische Therapie ist nicht

indiziert, sollte jedoch bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere unmittelbar nach Transplantation in Einzelfällen über 6-12 Wochen evaluiert werden. Eine Diagnostik mittels Leberbiopsie führt selten zur Diagnose einer Cholangitis, zudem besteht bei dilatierten Gallengangängen ein erhöhtes Komplikationsrisiko.

Eine Dauermedikation mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) ist nicht empfohlen, da in der Regel keine Cholestase vorliegt und zudem in randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien bei Erwachsenen mit sklerosierender Cholangitis eine zuvor unbekannte Toxizität der UDCA postuliert wurde [68].

Wenn eine portale Hypertonie gesichert ist, erfolgt das weitere Screening gemäß bestehender Empfehlungen für eine portale Hypertension im Kindesalter aus dem Jahre 2011[50]. Während es für erwachsene Patienten mit portaler Hypertonie evidenzbasierte Daten und Therapieansätze gibt, existieren diese für betroffene Kinder nicht. Aufgrund der limitierten Anzahl randomisierter Studien im Rahmen pädiatrischer Lebererkrankungen basieren die Empfehlungen auf Expertenmeinungen oder resultieren aus Kohorten Studien und Fallserien und sind angepasst an die Empfehlungen des Baveno V Consenus Workshop für Methoden der Diagnose und Therapie der portalen Hypertension aus dem Jahre 2010. Dabei wird zwischen einer Primär- und einer Sekundärprophylaxe unterschieden. Die Primärprophylaxe dient zur Prävention der Entwicklung von Komplikationen der portalen Hypertension. Kinder mit einem klinischen Nachweis von portaler Hypertension sollen nur Kontrollendoskopien erhalten, falls sie sich auch für eine primäre Blutungsprophylaxe eignen. Die Kinder, die eine portale Hypertension und ein erhöhtes Risiko für Ösophagusvarizen aufweisen, haben allermeist auch eine Splenomegalie und Thrombozytopenie. Diese Angaben oder auch eine klinische Entscheidungshilfe mit der Erfassung von Milzgröße, der Thrombozytenanzahl und der Serumalbumin-Konzentration hilft die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Varizen und damit die Notwendigkeit einer Endoskopie abzuschätzen [69].

Aufgrund der aktuellen Datenlage in der Literatur kann keine Empfehlung zu einer primärprophylaktischen Therapie für Kinder mit Varizen in der Folge einer portalen Hypertension gegeben werden. Ebenso wenig ist eine übereinstimmende endoskopische

Klassifizierung für Ösophagusvarizen bei Kindern validiert. Im Rahmen definierter Studienprotokolle kann eine prophylaktische Therapie mit nicht selektiven Betablockern oder eine endoskopische Varizenligatur (EVL) in Betracht gezogen werden [70]. Eine prophylaktische EVL kann bei ausgewählten Kindern im Rahmen gewisser klinischer Umstände, wie beispielsweise bei einem erhöhten Mortalitätsrisiko im Rahmen der Erstmanifestation einer Varizenblutung notwendig werden. Eine endoskopische Sklerosierung der Varizen ist angesichts der höheren Komplikationen gegenüber der endoskopischen Ligatur im Rahmen der Primärprophylaxe nicht indiziert.

Das Vorgehen bei einer akuten Blutung richtet sich nach den Vorgaben der pädiatrischen Intensivmedizin. Eine endoskopische Diagnostik und Therapie ist bei jedem Patienten mit dokumentierter gastrointestinaler Blutung aufgrund ösophagealer Varizen indiziert. Eine endoskopische Varizenligatur ist das empfohlene Verfahren zur endoskopischen Therapie. Mittels dieser Technik konnte die Mortalität gesenkt werden, zudem hat sie eine niedrigere Komplikationsrate [50,71,72]. Die endoskopische Varizensklerosierung ist das empfohlene Verfahren bei denjenigen Patienten, bei denen eine Varizenligatur technisch nicht durchzuführen ist; die Sklerosierungstherapie ist jedoch mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert [73,74]. Eine Ballontamponade des Ösophagus sollte, wenn überhaupt, lediglich als eine intermittierende Therapie (für maximal 24h) bis zu einer definitiven Versorgung erfolgen [75]. Bei rezidivierenden Blutungen innerhalb von fünf Tagen ist eine erneute endoskopische Therapie möglicherweise zielführend, bei persistierender Blutung trotz kombinierter medikamentöser sowie endoskopischer Therapie ist die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent Shunts (TIPSS) indiziert. Bei frustraner TIPSS Anlage ist die operative Anlage eines portosystemischen Shunts in Betracht zu ziehen.

Zur Sekundärprophylaxe bei portaler Hypertonie und vorherigen Blutungen ist die endoskopische Varizenligatur die präferierte Therapieform bei einer Rezidivblutung bei Kindern mit Leberzirrhose. Eine endoskopische Ligatur sollte alle 2-4 Wochen und kumulativ bis zu fünfmal in Folge erfolgen, um Varizen nach einem erstmaligem Blutungsereignis zu eradizieren. Bei einer erfolglosen Varizeneradikation müssen

alternative therapeutische Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Eine endoskopische Sklerosierungstherapie ist aufgrund ihrer höheren Komplikationsrate verglichen mit der Ligaturtherapie nur bei denjenigen Patienten indiziert, bei denen eine Ligatur nicht möglich ist [73,74].

Nachgewiesenermaßen senkt die medikamentöse Therapie mittels nicht-selektiver Betablocker (NSBB) allein sowie in Kombination mit einer endoskopischen Ligatur die Mortalität von Patienten mit portaler Hypertension, der Nutzen einer medikamentösen Therapie bei Kindern wird jedoch kontrovers diskutiert [50,76], die Datenlage ist nicht ausreichend um eine Empfehlung auszusprechen. Ebenfalls gibt es keine Datenlage hinsichtlich des Nutzens von Nitraten im Rahmen einer sekundären Blutungsprophylaxe bei Kindern mit portaler Hypertension. Nur bei den Kindern, bei denen eine EVL oder EST nicht möglich oder nicht gewünscht ist, sollte eine medikamentöse Therapie mittels NSBB in Betracht gezogen werden, auch wenn es keine evidenzbasierte Dosisempfehlungen gibt [50].

Bei den Patienten, bei denen endoskopische Maßnahmen hinsichtlich einer erneuten Varizenblutung nicht ausreichen, ist ähnlich wie bei der akuten Blutung die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent Shunts (TIPSS) indiziert, alternativ die operative portosystemische Shuntanlage die Methode der Wahl bei denjenigen Kindern, die eine gute 5 Jahres-Überlebensprognose aufweisen. TIPSS könnte ebenfalls eine Langzeitalternative für Kinder mit guter Prognose sein, wenn eine operative Shuntanlage nicht durchführbar ist. TIPSS kann bei Patienten mit schlechter Prognose günstig sein, um die Zeit bis zu einer Lebertransplantation zu überbrücken. Die Lebertransplantation bietet eine gute Option für eine Langzeittherapie bei entsprechenden Patienten und sollte bei Kindern mit Therapie refraktären Varizenblutungen immer bedacht werden [50]. Gegebenenfalls wird die Lebertransplantation auch zum initialen Therapieansatz, wenn neben der Varizenblutung gleichzeitig eine weitere Indikation für die Transplantation besteht, wie zum Beispiel eine Cholangitis oder eine Leberinsuffizienz. Man muss kritisch darauf hinweisen, dass die Indikation, sowie der bestmögliche Zeitpunkt für eine Lebertransplantation oder anderweitige

Operationsverfahren wie beispielsweise den portocavalen Shunt für ARPKD Patienten nicht geklärt ist [50].

Das erhöhte Langzeitrisiko für ein hepatobiliäres Malignom bei ARPKD (Cholangiokarzinom oder Hepatozelluläres Karzinom) stellt eine potentielle Spätkomplikation im Rahmen der kongenitalen hepatischen Fibrose ab dem 4. Lebensjahrzehnt dar [55] und steht nicht im Vordergrund des frühzeitigen routinemäßigen Screenings [67].

6 Literatur

1 Ebner K, Dafinger C, Ortiz-Bruechle N, *et al.* Challenges in establishing genotype–phenotype correlations in ARPKD: case report on a toddler with two severe PKHD1 mutations. *Pediatr Nephrol* 2017; **32**: 1–5.

2 Frank V, Zerres K, Bergmann C. Transcriptional Complexity in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *CJASN* 2014; **9**: 1729–36.

3 Gunay-Aygun M, Tuchman M, Lukose L, *et al.* PKHD1 sequence variations in 78 children and adults with autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010; **99**: 160–73.

4 Zerres K, Mücher G, Becker J, *et al.* Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet* 1998; **76**: 137–44.

5 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.

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.

7 Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *PEDIATRICS* 2003; **111**: 1072–80.

8 Neocyst - Network for Early Onset Cystic Kidney Disease. https://www.neocyst.de/de/arpkd/.

9 McDonald RA, Avner ED. Inherited polycystic kidney disease in children. *Semin Nephrol* 1991; **11**: 632–42.

10 Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Senderek J, Eggermann T, Bergmann C. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *J Nephrol* 2003; **16**: 453–8.

11 Dias NF, Lanzarini V, Onuchic LF, Koch VHK. Clinical aspects of autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2010; **32**: 263–7.

12 LAMBERT PP. Polycystic disease of the kidney; a review. *Arch Pathol (Chic)* 1947; **44**: 34–58.

13 OSATHANONDH V, POTTER EL. PATHOGENESIS OF POLYCYSTIC KIDNEYS. SURVEY OF RESULTS OF MICRODISSECTION. *Arch Pathol (Chic)* 1964; **77**: 510–2.

14 Rossetti S, Harris PC. Genotype–Phenotype Correlations in Autosomal Dominant and Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Figure 1. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 1374–80.

15 Menezes LFC, Cai Y, Nagasawa Y, *et al.* Polyductin, the PKHD1 gene product, comprises isoforms expressed in plasma membrane, primary cilium, and cytoplasm. *Kidney Int* 2004; **66**: 1345–55.

16 Ward CJ, Yuan D, Masyuk TV, *et al.* Cellular and subcellular localization of the ARPKD protein; fibrocystin is expressed on primary cilia. *Hum Mol Genet* 2003; **12**: 2703–10.

17 Zhang J, Wu M, Wang S, Shah JV, Wilson PD, Zhou J. Polycystic kidney disease protein fibrocystin localizes to the mitotic spindle and regulates spindle bipolarity. *Hum Mol Genet* 2010; **19**: 3306–19.

18 Ong ACM, Harris PC. A polycystin-centric view of cyst formation and disease: the polycystins revisited. *Kidney Int* 2015; **88**: 699–710.

19 Onuchic LF. *PKHD1,* the Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1 Gene, Encodes a Novel Large Protein Containing Multiple Immunoglobulin-Like Plexin-Transcription–Factor Domains and Parallel Beta-Helix 1 Repeats. 2002; : 1–13.

20 Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, *et al.* The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002; **30**: 259–69.

21 Harris PC, Rossetti S. Molecular genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2004; **81**: 75–85.

22 Department of Human Genetics, RWTH Aachen University. Mutation Database Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD/PHKD1). http://www.humgen.rwth-aachen.de.

23 Lu H, Galeano MCR, Ott E, *et al.* Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nat Genet* 2017; **49**: 1025–34.

24 Glazer A, Wilkinson A, Backer CB, Lapan S, H J. The Zn Finger protein Iguana impacts Hedgehog signaling by promoting ciliogenesis. 2013; : 1–19.

25 Blyth H, Ockenden BG. Polycystic disease of kidney and liver presenting in childhood. *Journal of Medical Genetics* 1971; **8**: 257–84.

26 Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2009; **60**: 321–37.

27 Furu L. Milder Presentation of Recessive Polycystic Kidney Disease Requires Presence of Amino Acid Substitution Mutations. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 2004–14.

28 Dell KM, Sweeney WE, Avner ED. Polycystic Kidney Disease. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. Pediatric Nephrology: Sixth Completely Revised, Updated and Enlarged Edition. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009: 849–87.

29 Shneider BL, Magid MS. Liver disease in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Transplant* 2005; **9**: 634–9.

30 Kisewetter WB, Patrick DB. Childhood splenectomy: indications for and results from. *Am Surg* 1971; **37**: 135–9.

31 Stanley AJ, Gilmour HM, Ghosh S, Ferguson A, McGilchrist AJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a treatment for protein-losing enteropathy caused by portal hypertension. *Gastroenterology* 1996; **111**: 1679–82.

32 Alkhouri N, Carter-Kent C, Mayacy S, *et al.* Reversal of protein-losing enteropathy after liver transplantation in a child with idiopathic familial neonatal hepatitis. *Liver Transpl* 2009; **15**: 1894–6.

33 Bergmann C, Schmitt CP, Neuhaus TJ, Vester U, K Z, Senderek J. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005; **67**: 829–48.

34 Haumann S, Burgmaier K, Bergmann C, Müller R-U, Liebau MC. Erbliche Zystennieren- erkrankungen: Autosomal- dominante und autosomal- rezessive polyzystische Nieren- erkrankung (ADPKD und ARPKD). *medizinische genetik* 2018; **30**: 422–8.

35 Shorbagi A. Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: A review of the literature. *WJG* 2010; **16**: 683–8.

36 Gunay-Aygun M, Avner ED, Bacallao RL, *et al.* Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis: Summary statement of a First National Institutes of Health/Office of Rare Diseases conference. *The Journal of Pediatrics* 2006; **149**: 159–64.

37 Wen J. Congenital Hepatic Fibrosis in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Clinical and Translational Science* 2011; **4**: 460–5.

38 Matthiesen S. Identifizierung und Charakterisierung von Pkhd1, dem Maus Ortholog des humanen ARPKD Gens, sowie Erstellung und Analyse einer Pkhd1 mutierten Maus. 2003; : 1–170.

39 Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology* 1992; **16**: 1069–83.

40 Calvet JP. Polycystic kidney disease: Primary extracellular matrix abnormality or defective cellular differentiation? *Kidney Int* 1993; **43**: 101–8.

41 Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis--role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed* 2002; **4**: 27.

42 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.

43 Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol* 2015; **30**: 15–30.

44 Bergmann C. Spectrum of Mutations in the Gene for Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD/PKHD1). *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 76–89.

45 Majeed NA, Font-Montgomery E, Lukose L, *et al.* Prospective evaluation of kidney and liver disease in autosomal recessive polycystic kidney disease-congenital hepatic fibrosis. *Molecular Genetics and Metabolism* 2020; **131**: 1–10.

46 Boddu R, Yang C, O'Connor AK, *et al.* Intragenic motifs regulate the transcriptional complexity of Pkhd1/PKHD1. *J Mol Med* 2014; **92**: 1045–56.

47 Deeg K-H, Hofmann V, Hoyer EF. Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie - Thieme.de - Thieme Webshop - Deeg, Karl-Heinz, Hofmann, Volker & Hoyer, Peter Friedrich.

48 Kratzer W, Fritz V, Mason RA, Haenle MM, Kaechele V, Roemerstein Study Group. Factors affecting liver size: a sonographic survey of 2080 subjects. *J Ultrasound Med* 2003; **22**: 1155–61.

49 Rosenberg HK, Markowitz RI, Kolberg H, Park C, Hubbard A, Bellah RD. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. *AJR Am J Roentgenol* 1991; **157**: 119–21.

50 Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, *et al.* Portal Hypertension in Children: Expert Pediatric Opinion on the Report of the Baveno V Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant* 2012; **16**: 426–37.

51 Capisonda R, Phan V, Traubuci J, Daneman A, Balfe JW, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: outcomes from a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2003; **18**: 119–26.

52 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**: 2083–8.

53 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**: 360–5.

54 Nationales Human Genome Research Institute NHGRI. Clinical and Molecular Investigations Into Ciliopathies. 2003. (https://www.clinicaltrials.gov; NCT00068224).

55 Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2012; **54**: 580–7.

56 Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 1997; **11**: 302–6.

57 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.

58 Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Steinkamm C, Mücher G. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; **11 Suppl 6**: 29–33.

59 Wicher D, Grenda R, Teisseyre M, *et al.* Occurrence of Portal Hypertension and Its Clinical Course in Patients With Molecularly Confirmed

Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). *Front Pediatr* 2020; **8**: 591379.

60 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**: 112–2.

61 Hanau LH, Steigbigel NH. ACUTE (ASCENDING) CHOLANGITIS. *Infectious Disease Clinics of North America* 2000; **14**: 521–46.

62 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**: 364–9.

63 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.

64 Grenda R, Kaliciński P. Combined and sequential liver–kidney transplantation in children. 2018; : 1–11.

65 Bergmann C. Early and Severe Polycystic Kidney Disease and Related Ciliopathies: An Emerging Field of Interest. *Nephron* 2019; **141**: 50–60.

66 Burgmaier K, Kilian S, Arbeiter K, *et al.* Early childhood height-adjusted total kidney volume as a risk marker of kidney survival in ARPKD. *Sci Rep* 2021; : 1–10.

67 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. *The Journal of Pediatrics* 2014; **165**: 611–7.

68 Kowdley KV, Befeler AS, Harnois D, *et al.* High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; **50**: 808–14.

69 MD CR, MD CR-M, JErOme Dumortier MD P, Le Gall MD C, Thierry Ponchon MD P, Alain Lachaux MD P. Endoscopic treatment of gastroesophageal varices in young infants with cyanoacrylate glue: a pilot study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009; **69**: 1034–8.

70 Pimenta JR, Ferreira AR, Bittencourt PFS, Resende CB de, Fagundes EDT, Silva IMLD. EVALUATION OF PRIMARY PROPHYLAXIS WITH PROPRANOLOL AND ELASTIC BAND LIGATION IN VARICEAL

BLEEDING IN CIRRHOTIC CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Arq Gastroenterol* 2016; **53**: 257–61.

71 Fox VL, Carr-Locke DL, Connors PJ, Leichtner AM. Endoscopic ligation of esophageal varices in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1995; **20**: 202–8.

72 Reinoso MA, Sharp HL, Rank J. Endoscopic variceal ligation in pediatric patients with portal hypertension secondary to liver cirrhosis. *Gastrointestinal Endoscopy* 1997; **46**: 244–6.

73 Hou MC, Lin HC, Kuo BI, Chen CH, Lee FY, Lee SD. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1995; **21**: 1517–22.

74 Zargar SA, Javid G, Khan BA, *et al.* Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002; **36**: 666–72.

75 Takahashi T, Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Tajiri T. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices in a child with extrahepatic portal venous obstruction. *J Nippon Med Sch* 2009; **76**: 173–8.

76 Schreiber RA. Propranolol and portal hypertension: should kids be on the block? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1999; **29**: 10–1.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 ARPKD – klinische Präsentation 12

Abbildung 2 Leberbiopsat eines Patienten mit kongenitaler hepatischer Fibrose (Trichromfärbung, x 230) 17

Abbildung 3 Verteilung der Mutationsvarianten im Gesamtkollektiv 28

Abbildung 4 Erstdokumentierte leberassoziierte Auffälligkeiten bei der klinischen Untersuchung 30

Abbildung 5 Erstdokumentierte sonographische Auffälligkeiten 32

Abbildung 6 Laborchemische Auffälligkeiten 33

Abbildung 7 Manifestation ED Portocavale Anastomose 34

Abbildung 8 Altersverteilung Varizenblutung 39

Abbildung 9 Cholangitiden in Abhängigkeit des Alters und Transplantations-Status 44

Abbildung 10 Übersicht Alter bei Transplantation 52

Abbildung 11 Altersverteilung bei Eintreten einer portalen Hypertension und eines schweren Leberereignisses 62

Abbildung 12 Überlebenskurve bezüglich des hepatischen Phänotyps, a bis zum Auftreten einer portalen Hypertension, b bis zum Auftreten eines schwerwiegende Leberereignis 63

Abbildung 13 Absolute Häufigkeit der Mutationsvarianten bei Patienten mit portaler Hypertension 68

Abbildung 14 Absolute Häufigkeit der Mutationsvarianten bei Patienten mit schwerem Leberereignis 76

Abbildung 15 Absolute Häufigkeit der Mutationsvariationen bei verstorbenen Patienten 83

Abbildung 16 Variationsanalyse und Vergleich zwischen Untergruppen 85

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs, erfasst im Zeitraum von 32 Jahren und 9 Monaten (01/1987-10/2019) *26*

Tabelle 2 Genetik der Patienten mit pränatalen Hepatischen Auffälligkeiten *29*

Tabelle 3 Subgruppen-Analyse der Patienten mit portocavaler Anastomose *36*

Tabelle 4 Subgruppen-Analyse der Patienten mit Varizenblutung *40*

Tabelle 5 PKHD1-Varianten der Patienten mit Varizenblutung *43*

Tabelle 6 Leberassoziierte Auffälligkeiten bei Patienten mit dokumentierter Cholangitis *46*

Tabelle 7 PKHD1-Varianten der Patienten mit dokumentierter Cholangitis *48*

Tabelle 8 Altersabhängige Prävalenz hepatischer assoziierter Manifestationen der ARPKD *50*

Tabelle 9 Altersabhängige Inzidenz hepatischer assoziierter Manifestationen der ARPKD *51*

Tabelle 10 PKHD1-Varianten der lebertransplantierten Patienten *53*

Tabelle 11 Vergleich der Patienten des LTx/CKLTx -Kollektivs und nicht Leber-transplantierte Patienten *55*

Tabelle 12 Vergleich zwischen im Verlauf transplantierten und nicht transplantierten Patienten im Alter von 2-3 Jahren *58*

Tabelle 13 Vergleich des Patientenkollektivs mit portaler Hypertension und dem Restkollektiv *64*

Tabelle 14 Vergleich des Patientenkollektivs mit portaler Hypertension und dem Restkollektiv im 3. Lebensjahr *66*

Tabelle 15 PKHD1-Varianten der Patienten mit portaler Hypertension *69*

Tabelle 16 Vergleich des Patientenkollektivs mit schwerem Leberereignis und dem Restkollektiv *72*

Tabelle 17 Vergleich des Patientenkollektivs mit schwerem Leberereignis und dem Restkollektiv im 3. Lebensjahr *75*

Tabelle 18 PKHD1-Varianten der Patienten mit schwerem Leberereignis 77

Tabelle 19 Durchschnittliche hepatisch assoziierte Laborparameter verglichen in den Subgruppen "keine portale Hypertension", "portale Hypertension" und "schweres Leberereignis" mit dem Gesamtkollektiv 78

Tabelle 20 Untersuchung der laborchemischen Mittelwerte hinsichtlich eines signifikanten Unterschiedes in den Patientengruppen mit und ohne portale Hypertension 79

Tabelle 21 Durchschnittliche hepatisch assoziierte Laborparameter verglichen in den Subgruppen Tx, Cholangitis, und Varizenblutung mit dem Gesamtkollektiv 80

Tabelle 22 PKHD1-Varianten der verstorbenen Patienten 83

Tabelle 23 Verteilung der Mutations-Variationen innerhalb der Gruppen mit und ohne portale Hypertension, schweres Leberereignis, LTx 87

8 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Folgender Abstract wurde für den 54. ESPGHAN 2022 (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) sowie für die 37. GPGE-Jahrestagung 2022 (Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie) eingereicht.

Hepatic Phenotype and Complications in Patients with ARPKD - data from the International ARPKD Registry Study ARegPKD

[1]Broekaert IJ, [1]Burgmaier K, [2]Kilian S, [1]Leidig B, [3]Büscher A, [4]Dursun I, [5]Gokce I, [6]Hooman N, [7] Massella L, [8]Mastrangelo A, [9]Miklaszewska M, [10]Obrycki L, [11]Ranchin B, [12]Shroff R, [13]Wühl E, [1]Dötsch J, [13]Schäfer F, [1,14]Liebau MC, and the ARegPKD consortium

1. Department of Paediatrics, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany
2. Institute of Medical Biometry, University Hospital Heidelberg, University of Heidelberg, Germany
3. Department of Pediatrics II, University Hospital Essen, Essen, Germany
4. Department of Pediatric Nephrology, Erciyes University, Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey
5. Research and Training Hospital, Division of Pediatric Nephrology, Marmara University, Istanbul, Turkey
6. Department of Pediatric Nephrology, Ali-Asghar Children Hospital, Ali-Asghar Clinical Research Development Center (AACRDC), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
7. Division of Nephrology, Department of Pediatric Subspecialties, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy
8. Pediatric Nephrology, Dialysis and Transplant Unit, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy
9. Department of Pediatric Nephrology and Hypertension, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland
10. The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland
11. Pediatric Nephrology Unit, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Centre de référence maladies rénales rares, Bron, France
12. UCL Great Ormond Street Hospital for Children Institute of Child Health, UCL, London, UK
13. Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany
14. Centre for Molecular Medicine, University Hospital Cologne and University of Cologne, Faculty of Medicine, Cologne, Germany