

Aus der Klinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Chirurgische Therapie der Autosomalen-Dominanten
Polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) –
Zystennierenentfernungen an der Charité Campus Mitte
von 2005–2018

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Natalie Oberländer

aus Temirtau/Karaganda

Datum der Promotion: 21.06.2020

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VI
ZUSAMMENFASSUNG	VII
Abstract (deutsch).....	VII
Abstract (englisch)	VIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Definition.....	1
1.2 Diagnose.....	3
1.3 Verlauf.....	4
1.4 Renale Manifestationen.....	4
1.5 Extrarenale Manifestationen	6
1.6 ADPKD und Lebensqualität	7
1.7 Therapie.....	7
1.7.1 Operative Therapie	7
1.7.2 Dialyse.....	9
1.7.3 Konservative Therapie.....	10
1.8 Zielstellung.....	11
2 PATIENTEN UND METHODIK	12
2.1 Kohorte und Zeitraum.....	12
2.2 Untersuchungsparameter.....	12
2.2.1 Demografische Daten	12
2.2.2 Nebenerkrankungen	13
2.2.3 Indikationen.....	13
2.2.4 Labor	13
2.2.5 Intra- und postoperativer Verlauf.....	13
2.2.6 Pathologie	13

2.2.7	Komplikationen – Morbidität und Mortalität.....	13
2.3	Operationstechnik.....	14
2.4	Statistische Methoden.....	15
3	ERGEBNISSE	16
3.1	Demografische Daten.....	16
3.2	Nebenerkrankungen.....	17
3.3	Indikationen	17
3.4	Labor.....	18
3.5	Intra- und postoperativer Verlauf	18
3.6	Pathologie.....	19
3.7	Komplikationen – Morbidität und Mortalität	21
3.8	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate	24
4	DISKUSSION	26
4.1	Studienpopulation und Charakteristika der Patienten	26
4.2	Indikationen	29
4.3	Intraoperativer Verlauf.....	29
4.4	Pathologie.....	32
4.5	Komplikationen – Morbidität und Mortalität	33
4.6	Schlussfolgerung.....	33
4.7	Limitationen	34
5	LITERATURVERZEICHNIS.....	35
6	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	45
7	LEBENS LAUF	46
8	DANKSAGUNG	47

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE:	angiotensin-converting-enzyme
ADPKD:	autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung, autosomal dominant polycystic kidney disease
ADPKD-IS:	ADPKD Impact Scale
ARPKD:	autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung, autosomal recessive polycystic kidney disease
BMI:	body mass index
CT:	Computertomografie
GANAB:	neutral alpha-glucosidase
Hb:	Hämoglobin
MRT:	Magnetresonanztomografie
mTOR:	mammalian target of rapamycin
NTX:	Nierentransplantation
OP:	Operation
PKD:	polycystic kidney disease
TKV:	total kidney volume

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Präparat einer Zystenniere nach Nephrektomie, Quelle: eigene Darstellung, Maßstab 1:2,5	2
Abb. 2: Operationssitus – retroperitonealer Zugang über Flankenschnitt, Quelle: eigene Darstellung	14
Abb. 3: Häufigkeit von keinen Komplikationen und Clavien-Dindo-Klasse I–II (blau) und Clavien-Dindo-Klasse III–V (rot) bei einer Nephrektomie vor (links) und nach (rechts) Nierentransplantation (NTX)	24

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Demografische Daten der Patienten in Gruppe 1 (Nephrektomie vor NTX) und Gruppe 2 (Nephrektomie nach NTX)	16
Tab. 2: Häufigkeit der Indikationen für die Nephrektomie in Gruppe 1 (Nephrektomie vor NTX) und Gruppe 2 (Nephrektomie nach NTX)	17
Tab. 3: Laborparameter in Gruppe 1 (Nephrektomie vor NTX) und Gruppe 2 (Nephrektomie nach NTX).....	18
Tab. 4: Intra- und postoperativer Verlauf in Gruppe 1 (Nephrektomie vor NTX) und Gruppe 2 (Nephrektomie nach NTX)	19
Tab. 5: Pathologische Befunde in Gruppe 1 (Nephrektomie vor NTX) und Gruppe 2 (Nephrektomie nach NTX).....	20
Tab. 6: Häufigkeit postoperativer Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation in Gruppe 1 (Nephrektomie vor NTX) und Gruppe 2 (Nephrektomie nach NTX)...	21
Tab. 7: Statistische Analyse potenzieller Einflussfaktoren auf den Outcome-Parameter Krankenhausaufenthalt > 7 Tage	25

ZUSAMMENFASSUNG

Abstract (deutsch)

Einleitung: Als eine der häufigsten Erbkrankheiten betrifft die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) weltweit rund 12,5 Millionen Menschen. Charakteristisch für die ADPKD sind multiple Nierenzysten, die das gesunde Nierenparenchym verdrängen. Zystennieren können ein Gewicht von mehreren Kilogramm erreichen. Die enorme Größe und abnorme Anatomie der Nieren verursachen unterschiedliche Symptome, wie chronische Schmerzzustände oder rezidivierende Infekte, die konservativ mitunter schwer zu behandeln sind. Neben der medikamentösen Hemmung des Zystenwachstums hat sich die Nephrektomie als chirurgische Behandlungsmethode der ADPKD bewährt. Die sukzessive Verdrängung des Nierenparenchyms durch die Zysten resultiert in einer Niereninsuffizienz, die typischerweise in der fünften Lebensdekade der Betroffenen einsetzt. Folglich ist bei der chirurgischen Behandlung symptomatischer Patienten neben der Nephrektomie die Nierentransplantation (NTX) als Alternative zur Dialyse von Bedeutung. Strittig ist aktuell vor allem der Zeitpunkt der Nephrektomie in Bezug zum Zeitpunkt der NTX.

Ziel: Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der postoperativen Komplikationen nach Zystennierenentfernung und der Vergleich von nichttransplantierten und transplantierten Patienten, um den optimalen Zeitpunkt der Nephrektomie zu bestimmen.

Methoden: Die Daten von 121 Nephrektomien, die zwischen 01/2005 und 12/2018 bei ADPKD-Patienten in der Charité Mitte durchgeführt worden waren, wurden retrospektiv analysiert. Die postoperativen Komplikationen wurden mittels Clavien-Dindo-Klassifikation ermittelt. Mögliche Einflussvariablen wurden mittels uni- und multivariater Analyse untersucht.

Ergebnisse: Alle Nephrektomien wurden unilateral über einen offenen retroperitonealen Zugang durchgeführt. In 89 Fällen erfolgte die Nephrektomie vor der geplanten NTX, in 32 Fällen danach. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die postoperative Morbidität und Mortalität. Schwerwiegende Komplikationen traten insgesamt selten auf und waren in der Regel beherrschbar. Die

Krankenhausaufenthaltsdauer war in der Gruppe mit einer NTX vor der Nephrektomie signifikant niedriger. Dagegen zeigten die Fälle ohne NTX ein signifikant höheres Nierengewicht.

Diskussion: Aktuell besteht ein medizinischer Konsens, dass eine Nephrektomie bei ADPKD-Patienten nur bei schwerwiegenden Symptomen und unter strenger Indikationsstellung durchgeführt werden sollte. Zur Festlegung des optimalen Zeitpunkts der Nephrektomie sind weitere Daten erforderlich. In der vorliegenden Analyse erwies sich die Nephrektomie unabhängig davon, ob sie vor oder nach der Transplantation stattfand, als risikoarmer Eingriff. Signifikante Unterschiede bezüglich postoperativer Komplikationen zwischen den beiden Gruppen bestanden nicht.

Abstract (englisch)

Introduction: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is one of the most common genetic disorders, affecting 12.5 million people worldwide. The disease causes the growth of large cysts on both kidneys, replacing the healthy kidney tissue. Polycystic kidneys can reach a weight of several kilograms and due to their size and abnormal anatomy, can cause a variety of symptoms. The symptoms can include chronic pain or recurrent infections that are often difficult to treat conservatively. Besides drug treatment, the nephrectomy has been proven as a surgical therapy option for symptomatic patients.

Successive displacement of the kidney parenchyma by cysts can eventually lead to chronic kidney failure, which typically occurs when the patient is in their fifties. Ultimately, patients are dependent on either dialysis or a renal transplant, hence there are two major surgeries to treat ADPKD – the native nephrectomy and kidney transplantation. This thesis discusses the timing of the native nephrectomy in relation to the date of transplantation.

Purpose: The purpose of the present thesis is to evaluate the postoperative complications following the removal of polycystic kidneys and to compare pre-transplant and post-transplant nephrectomies in order to determine the ideal date of nephrectomy in ADPKD patients.

Methods: The retrospective analysis contains the data of 121 nephrectomies, which were carried out between January 2005 and December 2018 on ADPKD patients at the clinic Charité Mitte. The postoperative complications were assessed with the help of the Clavien-Dindo classification; contributing factors were assessed using univariate and multivariate analysis.

Results: All nephrectomies were unilaterally performed via open retroperitoneal access. The nephrectomy was carried out prior to transplantation in 89 cases, and post transplantation in 32 cases. There was no significant difference in terms of postoperative morbidity or mortality between the groups. In general, severe complications were rare and could easily be controlled. The duration of hospitalization was significantly shorter in the post-transplant group while the kidney weight was significantly higher in the pre-transplant group.

Discussion: There is currently a medical consensus that a nephrectomy in ADPKD patients should be carried out only in the presence of severe symptoms and a precise indication. In the present examination, nephrectomy proves to be a safe procedure both for pre-transplant as well as post-transplant patients, however the determination of the ideal timing requires further analysis. No significant differences regarding postoperative complications between the two groups were detected.

1 EINLEITUNG

1.1 Definition

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist eine weit verbreitete Erbkrankheit. Die Inzidenz der ADPKD liegt bei 1:400 bis 1:1000; sie betrifft rund 12,5 Millionen Menschen weltweit (1, 2). Die ADPKD zeichnet sich durch Akkumulation multipler Nierenzysten aus, daher hat sich die Bezeichnung Zystenniere etabliert (s. Abb. 1). Fast immer sind beide Nieren betroffen (3, 4). Die unterschiedlich großen Zysten verdrängen bei progredientem Wachstum sukzessiv das funktionsfähige Nierengewebe. Letztlich mündet die Erkrankung in eine terminale Niereninsuffizienz (1, 4). Zystennieren können ein Gewicht von mehreren Kilogramm erreichen und zu einer Vielzahl von Symptomen und Komplikationen führen (5, 6). Als eine Systemerkrankung zeigt die ADPKD auch extrarenale Manifestationen. Dazu zählen Leber- und Pankreaszysten sowie zerebrale Aneurysmen und Aortenaneurysmen (4, 7).

Die ADPKD gehört zur heterogenen Gruppe polyzystischer Erkrankungen. Die bekanntesten Vertreter dieser Gruppe sind neben der ADPKD die autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) und das von-Hippel-Lindau-Syndrom. Diese Entitäten weisen im Vergleich zur ADPKD deutlich geringere Inzidenzen von 1:20.000 (ARPKD) und 1:35.000 (von-Hippel-Lindau-Syndrom) auf (8).

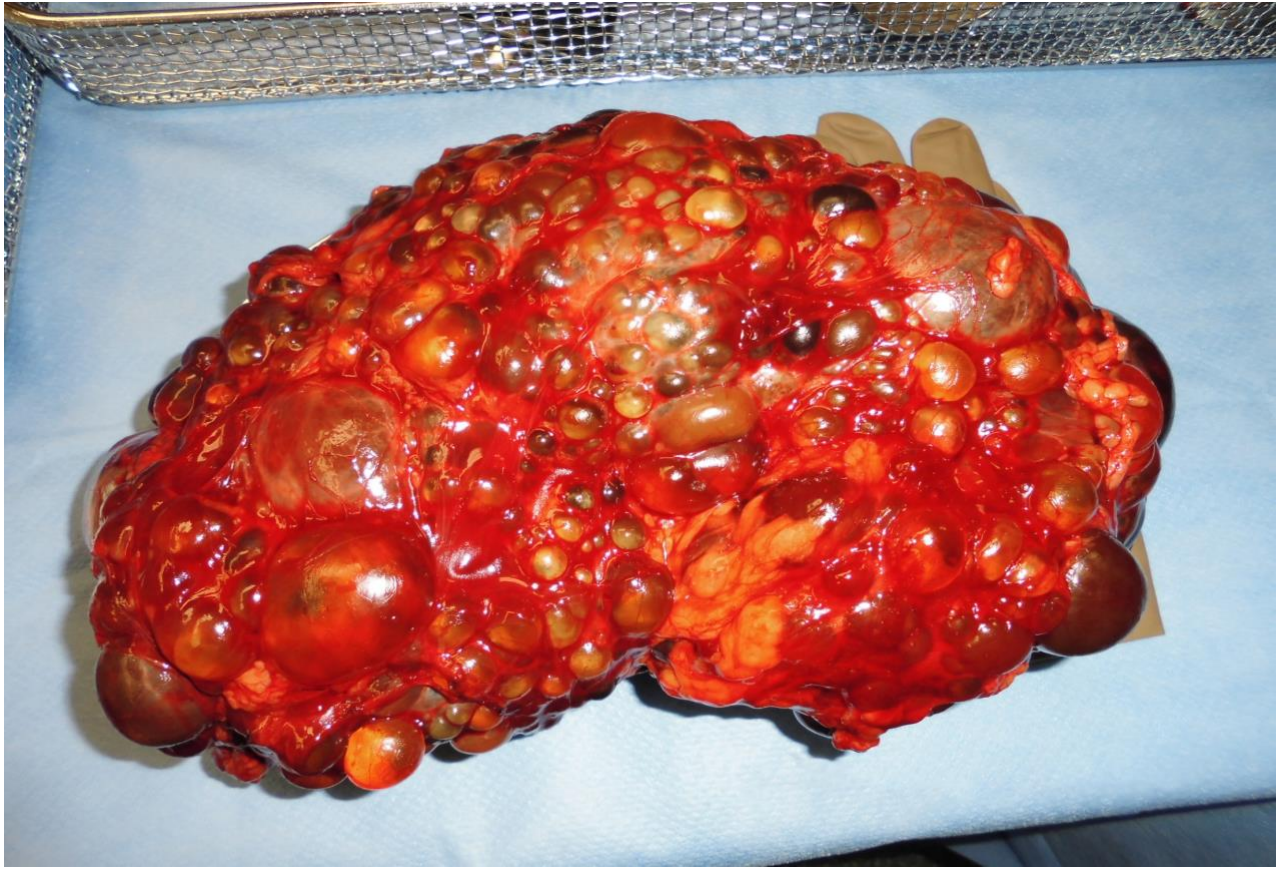


Abb. 1: Präparat einer Zystenniere nach Nephrektomie, Quelle: eigene Darstellung, Maßstab 1:2,5

Ursächlich für die ADPKD sind Mutationen im polycystic kidney disease (*PKD*)1- oder *PKD*2-Gen. In ca. 85 % der Fälle liegen Mutationen im *PKD*1-Gen vor; 15 % entfallen auf Mutationen im *PKD*2-Gen. *PKD*1 bzw. *PKD*2 kodieren für die Proteine Polycystin-1 bzw. Polycystin-2 (9). Selten (in etwa 0,3 % der Fälle) sind Mutationen im *GANAB*-Gen (Chromosom 11) die Ursache für eine ADPKD. Das von diesem Gen kodierte Protein neutral alpha-glucosidase (*GANAB*) spielt bei der Proteinfaltung eine Rolle (10).

Neben dem autosomal dominanten Vererbungsmodus sind in etwa 10–15 % der Fälle, spontane Mutationen und Mosaikbildungen ursächlich für die Krankheitsentstehung (2). Die Schwere der Symptome und die Verläufe sind variabel (11). Jedoch zeigen Patienten mit *PKD*2- und *GANAB*-Mutationen in der Regel einen milderen und langsamer progredienten Verlauf als Patienten mit *PKD*1-Mutationen (10, 12, 13). Der sonomorphologische Phänotyp der Zystennieren unterscheidet sich nicht zwischen *PKD*1- und *PKD*2-Mutationsträgern (14).

1.2 Diagnose

Im März 2015 veröffentlichte die Organisation "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) die ersten Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der ADPKD (2). Die Diagnose der ADPKD erfolgt in der Regel anhand der klinischen Symptomatik. Die einfachste und kostengünstigste Methode zur Diagnosestellung ist die Sonografie in Kombination mit der Erhebung der Familienanamnese (2).

Da die ADPKD eine autosomal dominante Vererbung aufweist, haben direkte Nachkommen ein 50%iges Risiko zu erkranken. Erstgradige Verwandte von Individuen mit bestätigter oder vermuteter ADPKD gelten daher als Risikopersonen. Ein Sonografiescreening von asymptomatischen Risikopersonen im Kindesalter wird derzeit nicht empfohlen (2). Gründe dafür sind u. a. eine potenzielle Stigmatisierung, die psychische Belastung sowie der fragliche Nutzen im Hinblick auf das Outcome. Für erwachsene Risikopersonen gilt eine Screeningempfehlung (2).

2009 wurden in den USA altersabhängige Kriterien zur Diagnose und zum Ausschluss einer ADPKD veröffentlicht (15). Danach gilt u. a. das Vorhandensein von insgesamt drei oder mehr Nierenzysten bei Risikopersonen von 15–39 Jahren als Beweis für eine ADPKD. Ebenso ist die Existenz von zwei oder mehr Zysten pro Niere im Alter von 40–59 Jahren beweisend für eine ADPKD. Sind im Alter von über 40 Jahren keine Nierenzysten nachweisbar, so gilt die ADPKD als ausgeschlossen (15, 16).

Die Familienanamnese ist als diagnostisches Kriterium zwar hilfreich, weist aber Limitationen auf. Fehldiagnosen aufgrund inkorrekt angegebener Vaterschaftsangaben, Spontanmutationen und Mosaikbildungen sind möglich. Ca. 15 % der ADPKD-Patienten zeigen eine negative Familienanamnese (17).

Differenzialdiagnostisch sind andere polyzystische Erkrankungen wie die ARPKD, tuberöse Sklerose, Nierenzysten im Rahmen eines Diabetes oder Markschwammnieren abzugrenzen (2).

Sind klinische Befunde nicht wegweisend, kann ein direktes Mutationsscreening erfolgen (18). Das Mittel der Wahl bei der genetischen Diagnostik der ADPKD ist die Sequenzierung nach Sanger (16). Das In-vitro-Verfahren findet seit 1977 in der Genetik Anwendung. Ein

Mutationsscreening kann bei atypischer Symptomausprägung oder widersprüchlichen Befunden hilfreich sein (19).

1.3 Verlauf

Das Wachstum der Zystennieren beginnt im Kindesalter und setzt sich kontinuierlich fort. Im Durchschnitt beginnt die Abnahme der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate, GFR) bei ADPKD-Betroffenen im Alter von ca. 30–50 Jahren und mündet mit ca. 50–60 Jahren in eine terminale Niereninsuffizienz (20, 21). Ab einem geschätzten Nierenvolumen (total kidney volume, TKV) von ca. 1000 ml beginnt die Abnahme der Nierenfunktion. Übersteigt das TKV 1500 ml, beträgt die jährliche Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ca. 4–5 ml/min (5). Dennoch kann die Nierenfunktion bei Betroffenen auch bei einem hohen TKV über einen langen Zeitraum im Normbereich liegen (5).

Das TKV lässt sich mittels bildgebender Verfahren wie Sonografie, Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) ermitteln, wobei die beiden letztgenannten Methoden eine genauere Bestimmung erlauben (21). Im Durchschnitt wird eine Zunahme des TKV von bis zu 5 % pro Jahr erwartet (5). Das TKV korreliert mit den im Rahmen einer fortschreitenden Erkrankung auftretenden Symptomen wie Hämaturie oder Schmerzen (21).

Im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz sind Betroffene entweder auf eine Nierentransplantation (NTX) oder Dialyse angewiesen (22). Dabei ist die Wahl des passenden Dialyseverfahrens essenziell für die adäquate Behandlung und die Lebensqualität der Betroffenen (23).

1.4 Renale Manifestationen

Als Systemerkrankung zeigt die ADPKD renale und extrarenale Manifestationen (4). Typisch für die ADPKD sind multiple, teilweise monströse Zysten, die aufgrund ihrer enormen Größe zu einer Verdrängungssymptomatik im Abdomen und konsekutiv zu Schmerzzuständen führen (24). Schmerzzustände im Abdomen und in den Flanken führen nicht selten auch zur Diagnose der ADPKD (25). Patienten klagen außerdem über Schmerzen im Bereich des unteren Rückens, der Leisten und der Beine, teilweise mit

radikulärem Ausstrahlungsmuster (26). Oftmals haben die Schmerzen auch einen diffusen Charakter (27). Expansionen, Einblutungen und Rupturen der Zysten können chronische, therapierefraktäre Schmerzen verursachen, die konservativ schwer beherrschbar sind (21, 25).

Neben der Verdrängungssymptomatik bergen Zysten auch das Risiko einer Infektion (28). Schätzungsweise 30–50 % aller Betroffenen entwickeln im Laufe ihres Lebens eine von den Nierenzysten ausgehende Infektion (28-30). Die klinische Diagnose einer Zysteninfektion kann schwierig sein. Da die Zysten oft keinen Anschluss an das Hohlssystem haben, ist der Urinbefund meist unauffällig (31). Typische Leitsymptome wie Schmerzen im Abdomen und Fieber, kommen bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen vor. Dazu zählen Pyelonephritiden, paranephritische und parahepatische Abszesse sowie andere abdominale Pathologien, die nicht mit der ADPKD in Zusammenhang stehen (28). Der sonografische Nachweis einer Zysteninfektion ist durch die abnorme Anatomie erschwert (32). Wegweisend ist in diesen Fällen eine Fluor-18-Deoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomografie-(FDG-PET)-CT (33). Die zeitige und präzise Diagnose ist essenziell für eine erfolgreiche Therapie. Aufgrund des häufig fehlenden Anschlusses der Zysten an das Hohlssystem kommen nur Antibiotika, die die Zystenwand penetrieren können, in Frage (28). Im klinischen Setting finden lipophile Antibiosen wie Fluorchinolone Anwendung (34).

Je nach Lage und Größe können Nierenzysten den Harnabfluss behindern. Die Urinretention birgt ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen und Nephrolithiasis (35). Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist die Inzidenz für Konkrementleiden bei ADPKD-Patienten um bis zu einem Faktor 10 erhöht. Rund ein Viertel dieser Patienten wird mindestens einmal im Laufe des Lebens symptomatisch (36). Bei den Konkrementen handelt es sich in ca. 50 % der Fälle um Harnsäuresteine (35). Die Ätiologie der Nephrolithiasis bei ADPKD-Patienten ist noch nicht vollständig geklärt, sowohl anatomische als auch metabolische Faktoren spielen eine kausale Rolle (37).

Der Urin von ADPKD-Patienten weist metabolische Abweichungen von der Norm auf. Die Konzentrationen von Phosphor, Kalium, Magnesium und Citrat sind erniedrigt. Der pH-Wert liegt in der Regel im azidotischen Bereich (38, 39). Citrat und Magnesium beugen als essenzielle Steininhibitoren der Konkrementbildung vor und sind bei der ADPKD im Urin

nicht ausreichend vorhanden (38). Weiter fällt eine Proteinurie auf (36). Die Proteinurie ist ein wichtiger Prognosefaktor im Hinblick auf die Progression der ADPKD und gilt als Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen (40).

Nierenzysten mit Anschluss an das harnableitende Hohlssystem können durch Einblutungen Mikro- und Makrohämaturien verursachen. Die Folgen reichen von Anämien bis zur Bildung retroperitonealer und subkapsulärer Hämatome (2). Differenzialdiagnostisch muss bei der schmerzlosen Makrohämaturie eine Neoplasie der Nieren und des harnableitenden Hohlsystems ausgeschlossen werden (2). Die ADPKD weist kein erhöhtes Aufkommen von Nierenzellkarzinomen auf (24).

Die Hypertension ist ein Prognosefaktor für die Progression der ADPKD (4). Studien belegen, dass im Wesentlichen zwei Ursachen für die Hypertension verantwortlich sind. Einerseits kommt es durch die Kompression des Nierenparenchyms sukzessiv zu einer renalen Ischämie (41). Außerdem konnte eine Überaktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bei ADPKD-Patienten gezeigt werden (42).

1.5 Extrarenale Manifestationen

Als Systemerkrankung geht die ADPKD mit extrarenalen Manifestationen einher (4). Obwohl häufig asymptomatisch, können sie wesentlich zur Morbidität und Mortalität der ADPKD-Patienten beitragen (7).

Mit einer Prävalenz von ca. 80 % zählen Leberzysten zu den häufigsten extrarenalen Manifestationen (7). Eine Kompression von Strukturen des Ductus hepaticus kann einen Aszites, eine Hepatitis und eine Cholezystitis zur Folge haben (11). Wie bei den Nierenzysten besteht auch bei den Leberzysten kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Neoplasien (43). Deutlich seltener, mit einer Prävalenz von ca. 10 %, treten Pankreaszysten auf (44). Die wichtigste Komplikation ist hierbei die dauerhafte Kompression des Ductus pancreaticus und eine daraus resultierende chronische Pankreatitis (45).

Mit einer Prävalenz von ca. 8 % kommen asymptomatische zerebrale Aneurysmen vor (46). Die Inzidenz bei ADPKD-Patienten liegt vier- bis fünfmal höher als in der Allgemeinbevölkerung (47). Trotz niedriger Prävalenz tragen Rupturen zerebraler

Aneurysmen erheblich zur Mortalität von ADPKD-Patienten bei. Die Mortalitätsrate nach Aneurysmaruptur beträgt ca. 50 % (48). Zerebrale Aneurysmen treten gehäuft bei positiver Familienanamnese auf. Des Weiteren sind Aneurysmen der Aorta, der Arteria splenica und der Koronararterien möglich (49).

Weitere extrarenale Manifestationen sind u.a. Milz- und Lungenzysten, eine Divertikulose oder ein Mitralklappenprolaps (50).

1.6 ADPKD und Lebensqualität

Die mit der ADPKD einhergehenden physischen und psychischen Einschränkungen haben erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen (23). Zur Erfassung der Lebensqualität bedarf es standardisierter Messinstrumente. Das derzeit aussagekräftigste Instrument ist die ADPKD impact scale (ADPKD-IS). Mit Hilfe der ADPKD-IS können Rückschlüsse auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) gezogen werden.

Die ADPKD-IS besteht aus 14 Aspekten, die in drei Kategorien – physische Beschwerden, Erschöpfung/Müdigkeit und psychische Symptome – eingeteilt werden. Sie ist das erste Messinstrument, das subjektive diffuse Symptome, wie Abgeschlagenheit oder Angstzustände, erfasst (51). Somit ist die ADPKD-IS in der Lage die gesundheitsbezogene Lebensqualität von ADPKD-Patienten ganzheitlich abzubilden.

1.7 Therapie

1.7.1 Operative Therapie

Derzeit werden Zystennierenentfernungen bei symptomatischen ADPKD-Patienten in der Fachwelt rege diskutiert (52, 53). In den folgenden Abschnitten wird daher der aktuelle Studienstand bezüglich der Indikationen für Nephrektomien, der operativen Methoden, des uni- bzw. bilateralen Vorgehens sowie des Zeitpunkts des Eingriffs in Bezug zu einer geplanten NTX dargestellt.

Aktuell herrscht ein Konsens unter den Medizinern, dass eine Nephrektomie nur bei starker Symptomatik indiziert ist (6, 54). Als Indikationen gelten u. a. rezidivierende Zysteninfektionen, chronische Schmerzen, vegetative Beschwerden durch Kompression

abdominaler Organe, konservativ nicht beherrschbare Zysteneinblutungen, ein therapierefraktärer Hypertonus, Platzprobleme vor einer geplanten NTX sowie der Verdacht auf Malignität (52).

Derzeit ist das offene retroperitoneale Vorgehen der Goldstandard für Nephrektomien bei ADPKD-Patienten (6). Das laparoskopische Vorgehen ist nur bei relativ kleinen Nieren durchführbar und daher für die meisten ADPKD-Patienten nicht geeignet. Die Vorteile des laparoskopischen Vorgehens sind eine kürzere Operationsdauer und eine niedrigere Komplikationsrate im Vergleich zum offenen Vorgehen (55, 56).

Kontrovers diskutiert wird in der Literatur das bilaterale Vorgehen. In den 1970er Jahren war die einzeitige bilaterale Nephrektomie vor einer anstehenden NTX üblich (57). Durch diese Maßnahme konnten letale, von den Zystennieren ausgehende Infekte verringert werden. Es traten aber vermehrt postoperative Komplikationen, wie ein Verlust der Diuresis oder eine Verschlechterung einer vorbestehenden Anämie, auf (58). In einigen Studien war die bilaterale Nephrektomie bei ADPKD-Patienten mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate assoziiert (59, 60). Aktuell ist die einzeitige bilaterale Nephrektomie in den Hintergrund gerückt (6).

Diskutiert wird derzeit auch der Zeitpunkt der Nephrektomie in Relation zum Zeitpunkt der NTX. ADPKD-Patienten machen weltweit ca. 10 % aller Transplantatempfänger aus (6). Strittig ist, ob die Nephrektomie vor oder nach einer NTX oder simultan mit der NTX erfolgen sollte. Vorteilhaft bei der simultanen Vorgehensweise ist, dass der Patient sich lediglich einer statt zwei Operationen unterziehen muss. In einer publizierten Studie lag die Rate postoperativer Komplikationen bei simultaner Nephrektomie und NTX im Vergleich zur alleinigen NTX um 40 % höher. Vor allem waren bei simultanen Operationen Transfusionen signifikant häufiger notwendig als bei einem zweizeitigen Vorgehen (61). Im Gegensatz dazu fanden Fuller et al. (2005) keinen Unterschied zwischen einem ein- und zweizeitigen Vorgehen in Bezug auf postoperative Komplikationen. Limitierend bei dieser Studie war die mit 32 Fällen niedrige Patientenzahl (52).

Alternativ zum simultanen Vorgehen ist eine Nephrektomie vor oder nach einer NTX durchführbar. Studien, die die Nephrektomie vor einer NTX präferieren, begründen dies u. a. mit einer höheren Infektionsrate unter Immunsuppression (62). Durch die Entwicklung

potenter Antibiotika kann schweren Infektionen vorgebeugt werden, so dass die Infektionsgefahr alleine kein ausschlaggebendes Argument für eine pauschale Nephrektomie vor einer NTX mehr darstellt (52). Neuere Studien belegen niedrigere Komplikationsraten bei Nephrektomien nach der NTX. Neben einer kürzeren Krankenhausverweildauer zeichnen sich diese Patienten durch eine signifikant niedrigere Rate an Bluttransfusionen aus (6, 63).

1.7.2 Dialyse

Bei den Dialyseverfahren wird zwischen einer Hämö- und Peritonealdialyse unterschieden. Die Vor- und Nachteile der beiden Verfahren ergeben sich aus dem Wirkmechanismus.

Bei der Hämodialyse wird das extrakorporal zirkulierende Blut des Patienten über eine externe semipermeable Membran gefiltert (64). Die Betroffenen müssen mehrmals pro Woche eine Dialysepraxis aufsuchen. Die stark eingeschränkte Mobilität wirkt sich negativ auf die Lebensqualität aus (23).

Bei der Peritonealdialyse wird das körpereigene Peritoneum als Filtrationsmembran genutzt (64). Die Patienten können die Dialyse selbst durchführen, wodurch sie in der Gestaltung ihres Alltags unabhängiger werden. Auf der anderen Seite erfordert dieses Verfahren aber ein hohes Maß an Compliance (23).

Aufgrund anatomischer Limitationen ist nicht jeder ADPKD-Patient für die Peritonealdialyse geeignet. Die enorme Größe der Zystennieren führt zu einer Verkleinerung des Intrapitonealraumes und zu erhöhten Druckverhältnissen. Zu den druckbedingten Komplikationen zählen Abdominalhernien und perineale Auslaufstellen, die die Gefahr für Peritonitiden erhöhen (65, 66). Von diesen Komplikationen sind ADPKD-Patienten doppelt so häufig betroffen wie Dialysepatienten ohne ADPKD (67).

Die Wahl des Dialyseverfahrens ist eine Einzelfallentscheidung, die mit dem Patienten gemeinsam getroffen werden muss. Faktoren, wie der individuelle Lebensstil sowie die Bereitschaft des Patienten, ein hohes Maß an Verantwortung an der Durchführung des Nierenersatzverfahrens zu übernehmen, sind ausschlaggebend. Die Basis für die Entscheidung zwischen Hämö- und Peritonealdialyse bildet eine umfassende Aufklärung.

1.7.3 Konservative Therapie

Neben der chirurgischen Therapie der ADPKD gibt es die Möglichkeit der medikamentösen Behandlung, die das Zystenwachstum hemmt und die Progression der Erkrankung verlangsamt (68, 69).

Im Rahmen der Pathogenese der ADPKD wird u. a. eine Überexpression des mammalian target of rapamycin (mTOR) diskutiert (70). mTOR kommt bei allen Säugetieren vor und reguliert u. a. die Proliferation und Differenzierung von Zellen (71). Daher ist die Hemmung des Zystenwachstums durch mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus) eine mögliche Therapieoption. Die SIRENA-Studie (Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD) belegt, dass eine Sirolimus-Therapie das Zystenwachstum hemmt und das Parenchymvolumen vergrößert. Es wurde allerdings kein Effekt auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) dokumentiert (69).

Die TEMPO-Studie (Tolvaptan Efficacy and safety in Management of Polycystic kidney disease and Outcome) untersuchte den Einfluss des Vasopressin-Antagonisten Tolvaptan auf das Zystenwachstum. Tolvaptan verringerte das Zystenwachstum um mehr als 50 %, verlangsamte die Progredienz der Niereninsuffizienz und linderte die symptomassoziierten Beschwerden der ADPKD-Patienten (72). Aktuell ist Tolvaptan eine anerkannte Therapieoption bei der Behandlung der ADPKD (2).

Laut den Ergebnissen der HALT-Studien (HALT Polycystic Kidney Disease Trials) verlangsamt eine strikte Blutdruckeinstellung das Wachstum des TKV (68, 73). In diesem Kontext haben sich angiotensin-converting-enzyme-(ACE)-Hemmer bewährt. Kommt es unter ACE-Hemmern zu einer unzureichenden Senkung des Blutdrucks, empfiehlt sich die Kombination mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker. Eine pauschale Doppelblockade (ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker) erwies sich jedoch nicht als vorteilhaft. Der Zielblutdruck von ADPKD-Patienten liegt bei <115/75 (68, 73). Die Ziele einer strengen Blutdruckeinstellung sind einerseits die Hemmung des Nierenwachstums und andererseits die Vermeidung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen (42, 68).

1.8 Zielstellung

Die Zystennierenentfernung ist bei symptomatischen ADPKD-Patienten eine wichtige Behandlungsoption. Strittig ist der optimale Zeitpunkt der Nephrektomie, insbesondere ob sie vor oder nach einer NTX stattfinden sollte. Bisherige Studien zu dieser Thematik basieren auf kleinen Fallzahlen, was die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert. Daher soll in der geplanten Studie an einer größeren ADPKD-Kohorte das intra- und postoperative Risiko einer Nephrektomie vor und nach einer NTX verglichen werden. Im Einzelnen sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Welche demografischen Daten weist die Kohorte auf? Sind diese vergleichbar mit denen anderer Studien zu dieser Thematik?
- Wie groß ist der Anteil bereits nierentransplantierter Patienten am Gesamtkollektiv?
- Welche Indikationen für die Nephrektomie wurden gestellt?
- Welche Komplikationen traten postoperativ auf?
- Unterscheiden sich die Komplikationsraten der Patienten ohne NTX von denen der bereits transplantierten?
- Wann ist der optimale Zeitpunkt einer Zystennierenentfernung in Bezug zu einer NTX?

2 PATIENTEN UND METHODIK

2.1 Kohorte und Zeitraum

In die retrospektive Analyse wurden zunächst alle Nephrektomien (n = 141), die von 01/2005 bis 12/2018 in der Klinik für Urologie der Charité Mitte durchgeführt wurden, eingeschlossen. Die Daten stammten aus der digitalen Krankenakte im SAP und TBASE. Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich unterschiedlicher Variablen untersucht, die vor der Datensammlung ausgewählt wurden. Drei Patienten wurden bilateral zweizeitig operiert und tauchten jeweils zwei Mal im Datensatz auf. Dadurch war die Patientenzahl kleiner als die Fallzahl.

Die Nephrektomien wurden in der Regel elektiv durchgeführt. Vor der Operation stellten sich die Patienten in der prästationären Sprechstunde vor. Dort wurde eine Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung, eine Blutentnahme, eine Sonografie sowie eine präoperative CT durchgeführt. In Ausnahmefällen kamen die Patienten mit akuter Symptomatik über die Rettungsstelle in die Klinik für Urologie.

Aufgrund von lückenhaften Datensätzen bzw. fehlenden Befunden wurden im Rahmen der retrospektiven Analyse 20 Fälle von der Auswertung ausgeschlossen. Schlussendlich wurden 121 Nephrektomien ausgewertet.

Alle Nephrektomien erfolgten unilateral und offen retroperitoneal. Unterschieden wurden Nephrektomien, die vor (Gruppe 1) und nach (Gruppe 2) der NTX erfolgten.

2.2 Untersuchungsparameter

Die eingeschlossenen Parameter lassen sich in folgende Kategorien einteilen: demografische Daten, Nebenerkrankungen, Indikationen, Labor, intra- und postoperativer Verlauf, Pathologie, Komplikationen – Morbidität und Mortalität.

2.2.1 Demografische Daten

Die demografischen Daten umfassten folgende Variablen: Alter, Geschlecht, Seite (rechte oder linke Niere), body mass index (BMI), Dialyseform (Hämodialyse oder kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD)) und Dauer der Dialysepflichtigkeit.

2.2.2 Nebenerkrankungen

Alle Nebenerkrankungen der Patienten wurden zunächst getrennt dokumentiert. Um die statistische Auswertung zu vereinfachen, wurden die Nebenerkrankungen danach in folgende Gruppen eingeteilt: Stoffwechselerkrankungen, Herzkreislauferkrankungen, neurologische Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen und Z. n. Malignomen in der Anamnese. Die Analyse wurde ausschließlich für Herzkreislauferkrankungen durchgeführt.

2.2.3 Indikationen

Bei den Indikationen zur Zystennierenentfernung waren pro Patient mehrere Indikationen möglich. Zu den Indikationen zählten Schaffung von Platz in Vorbereitung auf eine NTX, Schmerzen, Infekte, Nephrolithiasis und gastrointestinale Beschwerden. Die gastrointestinalen Beschwerden umfassten Völlegefühl, Inappetenz sowie diffuse Magen-Darm-Schmerzen.

2.2.4 Labor

Ausgewertet wurden die prä- und postoperativen Hämoglobin-(Hb)-Werte. Bei den bereits transplantierten Patienten wurden zusätzlich prä- und postoperative Kreatinin-Werte analysiert. Die präoperativen Laborwerte wurden einen Tag vor, die postoperativen Werte einen Tag nach der Operation erhoben.

2.2.5 Intra- und postoperativer Verlauf

Der intra-/postoperative Verlauf wurde durch die OP-Dauer und die Krankenhausaufenthaltsdauer erfasst.

2.2.6 Pathologie

Die histopathologischen Befunde wurden über die Variablen Gewicht der entnommenen Niere, Malignität (ja oder nein) und Entzündung (akut oder chronisch) charakterisiert.

2.2.7 Komplikationen – Morbidität und Mortalität

Die postoperativen Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo-Klassifikation erfasst. Zur Verdeutlichung der Häufigkeit keiner/geringer und schwerer Komplikationen wurden die Clavien-Dindo-Klassen in zwei Subgruppen zusammengefasst (s. Abb. 3). Unter der

ersten Subgruppe wurden keine Komplikationen und die Clavien-Dindo-Klassen I–II subsumiert, unter der zweiten Subgruppe die Klassen III–V.

2.3 Operationstechnik

Alle Nephrektomien erfolgten offen retroperitoneal per Flankenschnitt (s. Abb. 2). Trotz des Versuchs, das Peritoneum beim Eingriff zu schonen, gestaltete sich die Präparation häufig schwierig. Aufgrund von postentzündlichen Verklebungen und Verwachsungen zwischen den Zysten und dem Peritoneum gelang dessen Mobilisation nicht immer. Läsionen des Peritoneums wurden möglichst verschlossen. Auch die Schonung der Zysten war auf Grund ihrer Größe nur eingeschränkt möglich. Bei der Präparation kam es häufig zu Rupturen der Zysten.

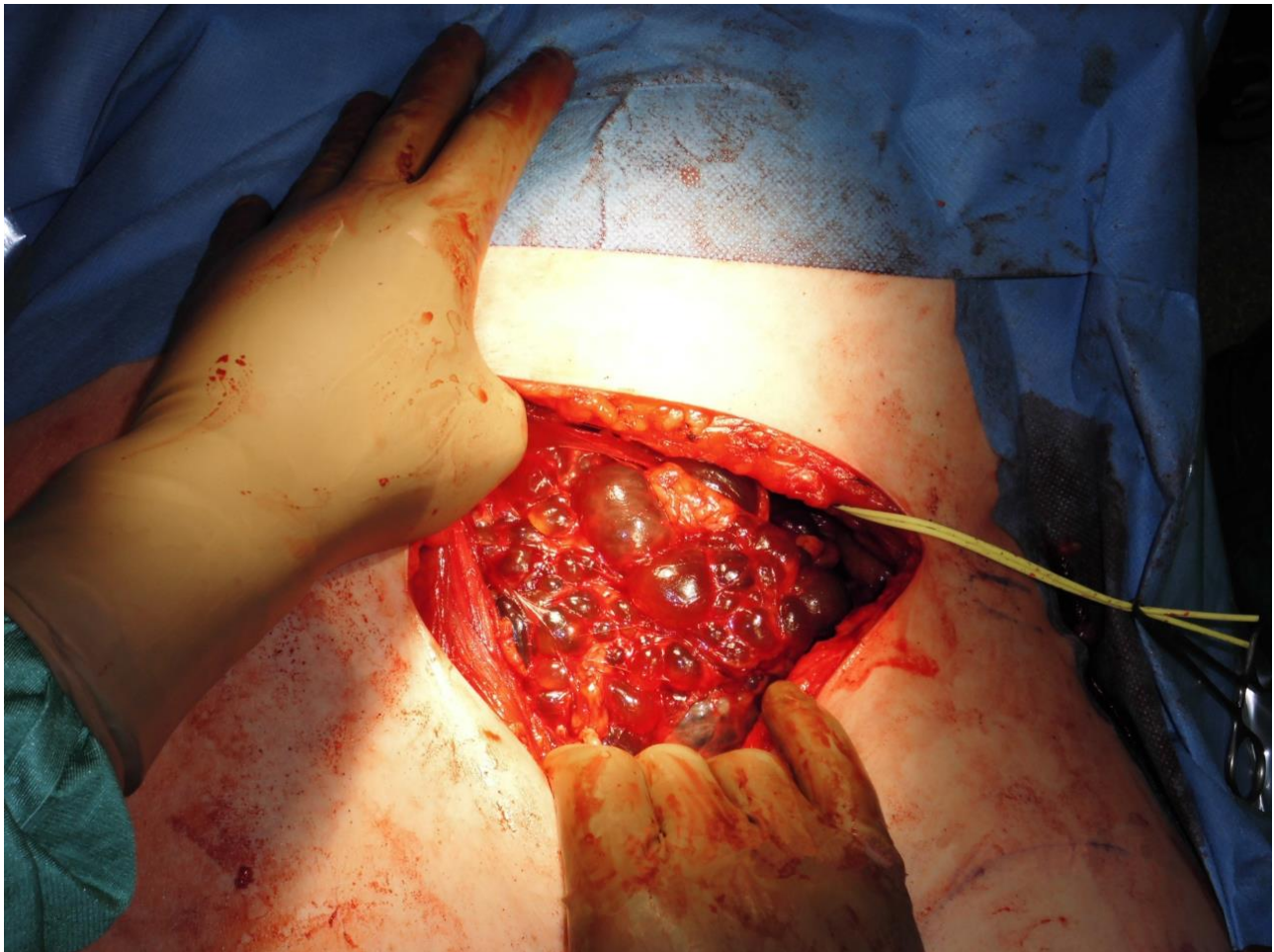


Abb. 2: Operationssitus – retroperitonealer Zugang über Flankenschnitt, Quelle: eigene Darstellung

2.4 Statistische Methoden

Die Primärdaten wurden zunächst in einer Exceltabelle gesammelt und archiviert. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (SPSS Inc., Version 25, Armonk, NY). Für die Auswertung wurden die Patienten ohne (Gruppe 1) und mit (Gruppe 2) einer vorangegangenen NTX getrennt untersucht.

Die Auswirkungen unterschiedlicher Risikofaktoren (demografische Daten wie Alter, BMI etc., Nebenerkrankungen, Nierengewicht, OP-Zeit) auf die Komplikationsrate nach einer Nephrektomie in Gruppe 1 und Gruppe 2 wurden mit Hilfe univariater und multivariater Analysen untersucht. Kategoriale Variablen wurden entweder mittels Chi-Quadrat oder Fisher-Test verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem t-Test (normalverteilte Daten) oder dem Mann-Whitney-U-Test getestet, wenn die Annahme einer Gauß-Verteilung nicht zutraf. Die Ergebnisse für kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung und für kategoriale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentangaben angegeben.

Für alle Tests galt ein $p < 0,05$ als statistisch signifikant. Die Odds-Ratio wurde ermittelt. Alle statistischen Ermittlungen lagen im 95-Prozent-Konfidenzintervall.

3 ERGEBNISSE

3.1 Demografische Daten

Die vorliegende Studie umfasste 121 unilaterale Nephrektomien bei ADPKD-Patienten, die am Campus Mitte der Charité durchgeführt wurden. Alle Eingriffe erfolgten offen retroperitoneal. Neunundachtzig Nephrektomien wurden ohne vorhergehende NTX durchgeführt (Gruppe 1). Zweiunddreißig Zystennierenentfernungen erfolgten bei bereits nierentransplantierten Patienten (Gruppe 2). Tabelle 1 zeigt die demografischen Daten der Fälle nach ihrer Zugehörigkeit zu Gruppe 1 und Gruppe 2.

Tab. 1: Demografische Daten der Patienten in Gruppe 1 (Nephrektomie vor NTX) und Gruppe 2 (Nephrektomie nach NTX)

*p < 0,05 statistisch signifikant

Parameter	Gruppe 1 Nephrektomie vor NTX (n = 89)	Gruppe 2 Nephrektomie nach NTX (n = 32)	p-Wert
Alter in Jahren (Mittelwert)	53,92	53,75	0,927
Geschlecht männlich (%)	69,7	68,8	0,923
Seite rechts (%)	58,4	34,4	0,020*
BMI in kg/m² (Mittelwert)	25,93	25,31	0,445
Dialysedauer in Monaten (Median)	33	22	0,100

Das Durchschnittsalter beider Gruppen lag bei ca. 54 Jahren. In beiden Gruppen dominierte das männliche Geschlecht mit einem Anteil von 69,7 % (Gruppe 1) bzw. 68,8 % (Gruppe 2). Die Dauer der Dialysepflichtigkeit betrug bei den nichttransplantierten Patienten 33 Monate und in der transplantierten Gruppe 22 Monate.

Die Seitenverteilung unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen. In Gruppe 1 erfolgte die Nephrektomie signifikant häufiger auf der rechten Seite. In Gruppe 2 fanden die meisten Eingriffe auf der linken Seite statt (p = 0,020).

Bei der Datenerhebung zur Dialyse wurde zwischen Hämodialyse und Peritonealdialyse unterschieden. In lediglich fünf von 121 Fällen war eine Peritonealdialyse angewendet worden. Aufgrund der geringen Häufigkeit dieser Subgruppe wurde auf eine statistische Analyse verzichtet.

3.2 Nebenerkrankungen

Die häufigsten Nebenerkrankungen betrafen das Herzkreislaufsystem. Der Anteil der Fälle mit Herzkreislauferkrankungen war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (83,1 % Gruppe 1 vs. 81,3 % Gruppe 2, $p = 0,808$). Am häufigsten trat eine koronare Herzkrankheit (KHK) gefolgt von einer Hypertonie und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) auf.

3.3 Indikationen

In Tabelle 2 sind die Indikationen zur Nephrektomie in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit aufgeführt. Für jeden Fall gab es mehrere Indikationen. Die häufigste, nicht in der Tabelle aufgeführte Indikation war das Platzproblem in Vorbereitung auf die NTX, die ausschließlich Fälle in Gruppe 1 betraf.

Tab. 2: Häufigkeit der Indikationen für die Nephrektomie in Gruppe 1 (Nephrektomie vor NTX) und Gruppe 2 (Nephrektomie nach NTX)

Angaben in Prozent, $p < 0,05$ statistisch signifikant

Indikationen	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
	Nephrektomie vor NTX (n = 89)	Nephrektomie nach NTX (n = 32)	
Schmerzen (%)	50,6	59,4	0,392
Rezidivierende Infekte (%)	31,5	28,1	0,725
Urolithiasis (%)	11,2	6,3	0,514
Hb-relevante Hämaturie (%)	4,5	6,3	0,654
gastrointestinale Beschwerden (%)	2,2	0	1,000

Zu den häufigsten Indikationen in beiden Gruppen zählten Schmerzen und rezidivierende Infekte. Eine Urolithiasis, Hb-relevante Hämaturien und gastrointestinale Beschwerden wurden deutlich seltener angegeben. Bei den auftretenden Indikationen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.4 Labor

Die Hb-Differenz wurde aus den Daten des prä- und postoperativen Labors gebildet. Die präoperativen Hb- und Kreatinin-Werte stammten vom Tag vor der Nephrektomie, die postoperativen Hb- und Kreatinin-Werte vom ersten postoperativen Tag. Tabelle 3 fasst die Laboraten der Fälle aus Gruppe 1 und 2 zusammen.

Tab. 3: Laborparameter in Gruppe 1 (Nephrektomie vor NTX) und Gruppe 2 (Nephrektomie nach NTX)

$p < 0,05$ statistisch signifikant

Laborparameter	Gruppe 1 Nephrektomie vor NTX (n = 89)	Gruppe 2 Nephrektomie nach NTX (n = 32)	p-Wert
Hb-Differenz (g/dl)	2,2	2,5	0,468
Kreatinin präoperativ (mg/dl)	-	1,47	-
Kreatinin postoperativ (mg/dl)	-	1,61	-

Zwischen beiden Gruppen bestand hinsichtlich des Blutverlustes, gemessen an der Hb-Differenz, kein signifikanter Unterschied ($p = 0,468$). Die Kreatinin-Werte wurden nur in Gruppe 2 analysiert. Die Patienten in Gruppe 1 waren durchweg niereninsuffizient. Der Unterschied zwischen den prä- und postoperativen Kreatinin-Werten in Gruppe 2 war mit 0,14 mg/dl gering.

3.5 Intra- und postoperativer Verlauf

Tabelle 4 fasst die Daten zum intra- und postoperativen Verlauf der Fälle aus Gruppe 1 und Gruppe 2 zusammen.

Tab. 4: Intra- und postoperativer Verlauf in Gruppe 1 (Nephrektomie vor NTX) und Gruppe 2 (Nephrektomie nach NTX)

*p < 0,05 statistisch signifikant

Parameter	Gruppe 1 Nephrektomie vor NTX (n = 89)	Gruppe 2 Nephrektomie nach NTX (n = 32)	p-Wert
Operationsdauer in Minuten (Median)	175,00	170,50	0,541
Krankenhausaufenthalt in Tagen (Median)	7,00	6,00	0,001*

Die OP-Zeit betrug in Gruppe 1 im Median 175 Minuten und in Gruppe 2 171 Minuten. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (p = 0,541). Der Krankenhausaufenthalt wurde ab dem ersten postoperativen Tag gezählt. Mit nur sechs Tagen lag die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer in der bereits transplantierten Gruppe (Gruppe 2) signifikant niedriger als in der nichttransplantierten Gruppe (7 Tage, Gruppe 1).

3.6 Pathologie

Tabelle 5 fasst die Daten zu den pathologischen Befunden der Fälle aus Gruppe 1 und Gruppe 2 zusammen.

Tab. 5: Pathologische Befunde in Gruppe 1 (Nephrektomie vor NTX) und Gruppe 2 (Nephrektomie nach NTX)

*p < 0,05 statistisch signifikant

Parameter	Gruppe 1 Nephrektomie vor NTX (n = 89)	Gruppe 2 Nephrektomie nach NTX (n = 32)	p-Wert
Malignität (%)	3,4	3,1	1,000
Entzündung akut (%)	5,6	15,6	0,127
Entzündung chronisch (%)	61,8	71,9	0,307
Gewicht entnommene Niere (g)	2600,00	1683,00	0,004*

Detektierte Malignome waren Zufallsbefunde im Rahmen der histopathologischen Begutachtung. In beiden Gruppen waren sie mit 3,4 % (Gruppe 1) und 3,1 % (Gruppe 2) nur selten vertreten. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Malignomen zwischen den Gruppen ($p = 1,000$).

Chronische Entzündungszeichen (Gruppe 1: 61,8 %, Gruppe 2: 71,9 %) wurden in den Nierenpräparaten häufiger gefunden als akute Entzündungszeichen (Gruppe 1: 5,6 %, Gruppe 2: 15,6 %). Die Unterschiede in den Häufigkeiten zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant (chronische Entzündungen: $p = 0,307$ bzw. akute Entzündungen: $p = 0,127$). Dagegen war das durchschnittliche Nierengewicht in den beiden Gruppen signifikant verschieden. Die Nieren der transplantierten Gruppe waren signifikant leichter als die der nichttransplantierten Gruppe (1683 g vs. 2600 g, $p = 0,004$). Die schwerste Niere wog 6450 g und die leichteste 1075 g.

3.7 Komplikationen – Morbidität und Mortalität

Die postoperativen Komplikationen wurden mittels Clavien-Dindo-Klassifikation erfasst. Tabelle 6 stellt die Häufigkeit der Fälle in den Clavien-Dindo-Klassen für Gruppe 1 und Gruppe 2 dar.

Tab. 6: Häufigkeit postoperativer Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation in Gruppe 1 (Nephrektomie vor NTX) und Gruppe 2 (Nephrektomie nach NTX)

Angaben in Prozent und absoluten Zahlen, $p < 0,05$ statistisch signifikant

Clavien-Dindo-Klassifikation	Gruppe 1	Gruppe 2
	Nephrektomie vor NTX (n = 89)	Nephrektomie nach NTX (n = 32)
keine Komplikationen (%/n)	56,2/50	62,5/20
Klasse I (%/n)	7,9/7	9,4/3
Klasse II (%/n)	22,5/20	25,0/8
Klasse IIIa (%/n)	3,4/3	3,1/1
Klasse IIIb (%/n)	4,5/4	0,0/0
Klasse IVa (%/n)	0,0/0	0,0/0
Klasse IVb (%/n)	2,2/2	0,0/0
Klasse V (%/n)	3,4/3	0,0/0
Clavien-Dindo gesamt zwischen Gruppe 1 und 2	p-Wert: 0,936	

In beiden Gruppen traten bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (Gruppe 1: 56,2 %, Gruppe 2: 62,5 %) keine postoperativen Komplikationen auf. Es kam zu keinerlei Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf. Die durchschnittliche Clavien-Dindo-Klassifizierung unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,936$).

Die häufigsten Komplikationen in der Clavien-Dindo-Klasse I waren prolongierte Schmerzverläufe gefolgt von Elektrolytentgleisungen, die mit Analgetika und Elektrolytgaben rasch behoben werden konnten.

In der Clavien-Dindo-Klasse II waren Anämien und die daraus folgende Notwendigkeit der Gabe von Erythrozyten-Konzentraten die häufigste Komplikation. Bei 15 % aller Eingriffe waren Bluttransfusionen notwendig. Zu 90 % erfolgten diese postoperativ und zu 10 % intraoperativ. Die Fälle mit Bildung eines retroperitonealen Hämatoms erforderten zu keinem Zeitpunkt eine invasive Intervention.

Zur Clavien-Dindo-Klasse IIIa gehörten zwei Fälle mit einem postoperativen Pneumothorax. Aufgrund massiver Verwachsungen war es nicht immer möglich das Peritoneum sowie die Pleura zu schonen. Akzidentelle peritoneale sowie pleurale Läsionen wurden stets verschlossen. Nur wenige Fälle entsprachen der Clavien-Dindo-Klasse IIIb. In einem Fall wurde bei der Nephrektomie aufgrund massiver Verwachsungen das Pankreas verletzt und konsekutiv eine Pankreasteilresektion durchgeführt. Der übrige postoperative Verlauf war unauffällig, die Verweildauer war allerdings mit elf Tagen erhöht.

Fälle, die der Clavien-Dindo-Klasse IVa zugeordnet werden können, kamen nicht vor. Zwei Fälle wurden als Clavien-Dindo-Klasse IVb klassifiziert. Ein Patient zeigte am zweiten postoperativen Tag eine unklare abdominale Schmerzsymptomatik und steigende Infektparameter. In der CT konnte kein Infektfokus identifiziert werden. In einer anschließenden explorativen Laparotomie wurde ein retroperitonealer Abszess detektiert, der problemlos ausgeräumt werden konnte. Im zweiten Fall kam es zu einer fulminanten bilateralen Lungenarterienembolie. Der Patient wurde auf der Intensivstation behandelt und erfolgreich reanimiert.

In der Analyse gab es insgesamt drei Todesfälle (Clavien-Dindo-Klasse V). Alle Todesfälle traten in Gruppe 1 auf. Der intraoperative Verlauf war in allen drei Fällen unauffällig. In zwei von drei Fällen war die Ursache eine Sepsis.

Postoperativ erlitt einer der beiden Patienten eine Duodenalperforation mit septischem Schock und Multiorganversagen. Der zweite Sepsisfall war eine Patientin, die akut über die Rettungsstelle mit klinischem Verdacht auf eine renale Zysteninfektion eingeliefert wurde. Es erfolgte der Nachweis eines gegen drei Antibiotikagruppen resistenten, gramnegativen Keims (3MRGN) im Urin. Nach einer erfolglosen resistenzgerechten antibiotischen Therapie wurde bei Schmerzdominanz der linken Flanke zunächst eine linksseitige Nephrektomie durchgeführt. Auch nach dem Eingriff besserte sich die Klinik der Patientin

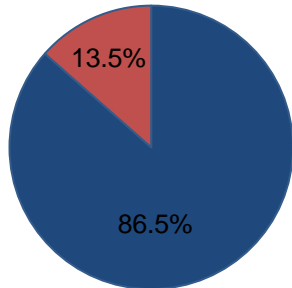
nicht. In der CT konnte kein Infektfokus identifiziert werden. Schließlich erfolgte die rechtsseitige Nephrektomie. Die Infektparameter und das Fieber persistierten trotz bilateraler Nephrektomie und intensiver antibiotischer Therapie. Die Patientin verstarb schließlich an Multiorganversagen in Folge eines septischen Schocks.

Im dritten Fall handelte es sich um einen Zeugen Jehovas. Die Indikation zur Nephrektomie erfolgte bei rezidivierenden Zysteneinblutungen und Makrohämaturie. Der Patient war bei der Aufnahme anämisch. Der intraoperative Verlauf war unauffällig. Am ersten postoperativen Tag wurde der Patient somnolent aufgefunden. Er wurde mit V. a. Analgetikaüberhang und einem Blutzucker von 7 mg/% auf die Intensivstation verlegt. Bei dem Patienten war bisher kein Diabetes bekannt. Die Todesursache geht nicht aus den Unterlagen hervor. Der Patient und seine Angehörigen lehnten die Gabe von Blutprodukten und eine Obduktion streng ab.

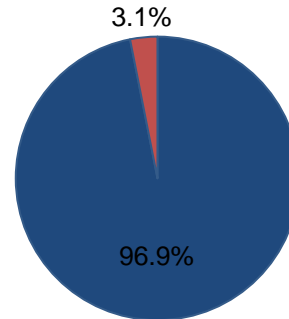
In keinem der 121 Fälle wurde der Patient mit postoperativen Komplikationen nach Hause entlassen (bei keinem Patienten wurde der Clavien-Dindo-Klasse der Zusatz „d“ hinzugefügt).

Zur Verdeutlichung der Häufigkeit keiner/geringer und schwerer Komplikationen wurden die Clavien-Dindo-Klassen in zwei Subgruppen zusammengefasst (s. Abb. 3). Unter der ersten Subgruppe wurden keine Komplikationen und die Clavien-Dindo-Klassen I–II subsumiert, unter der zweiten Subgruppe die Klassen III–V. Der überwiegende Anteil der Fälle beider Gruppen (vor/nach NTX) zeigte allenfalls geringe Komplikationen. Eine Clavien-Dindo-Klasse von \geq III kam in Gruppe 1 in 13,5 % ($n = 12$) der Fälle und in Gruppe 2 in 3,1 % ($n = 1$) der Fälle vor. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,181$).

Nephrektomie vor NTX (n = 89)



Nephrektomie nach NTX (n = 32)



■ keine Komplikationen, Clavien I-II ■ Clavien ≥ III

Abb. 3: Häufigkeit von keinen Komplikationen und Clavien-Dindo-Klasse I–II (blau) und Clavien-Dindo-Klasse III–V (rot) bei einer Nephrektomie vor (links) und nach (rechts) Nierentransplantation (NTX)

3.8 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate

In der vorliegenden Studie war die Clavien-Dindo-Klassifikation aufgrund der unterschiedlichen Verteilung der Fälle in den Klassen I–V kein geeigneter Outcome-Parameter. Als Outcome-Parameter wurde daher die Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts gewählt. Als Cut-off diente eine Aufenthaltsdauer > 7 Tage. Die folgende Tabelle 7 zeigt den Effekt potenzieller Einflussfaktoren auf diesen Outcome-Parameter.

Tab. 7: Statistische Analyse potenzieller Einflussfaktoren auf den Outcome-Parameter Krankenhausaufenthalt > 7 Tage

*p < 0,05 statistisch signifikant

Einflussfaktoren	p-Wert
Alter	0,000*
Gruppe 1	0,013*
Geschlecht männlich	0,558
Seite Nephrektomie links	0,273
BMI	0,289
Dialysezeit	0,288
OP-Zeit	0,967
Gewicht entnommene Niere	0,052

Das Alter erwies sich als statistisch signifikanter Einflussfaktor auf die Krankenhausaufenthaltsdauer. Mit steigendem Alter stieg die Rate an prolongierten Krankenhausaufenthalten an. Außerdem hatte die Zugehörigkeit zu den Gruppen 1 oder 2 einen statistisch signifikanten Einfluss. Patienten der Gruppe 1 (Nephrektomie vor NTX) wiesen eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer auf.

4 DISKUSSION

Die Zystennierenentfernung ist bei symptomatischen ADPKD-Patienten eine wichtige Behandlungsoption. Unklar ist bisher der ideale Zeitpunkt der Nephrektomie im Hinblick auf die NTX. Um dies zu eruieren, wurde das intra- und postoperative Risiko einer Nephrektomie vor und nach einer NTX einer ADPKD-Kohorte verglichen.

4.1 Studienpopulation und Charakteristika der Patienten

Im Rahmen einer Literaturrecherche konnten vier Studien mit einer zu der vorliegenden Analyse vergleichbaren Thematik gefunden werden. Nach aktuellem Stand ist die vorliegende Arbeit die umfangreichste Studie zu Zystennierenentfernungen bei ADPKD-Patienten. Sie umfasst insgesamt 121 Fälle mit einer unilateralen Nephrektomie bei ADPKD. Alle Operationen wurden am Campus Mitte der Charité durchgeführt. Chebib et al. (2015) analysierten 470 ADPKD-Transplantatempfänger; jedoch erhielten nur 114 von diesen Patienten eine Nephrektomie vor bzw. nach NTX. Der Studienzeitraum betrug mehr als dreißig Jahre. In der vorliegenden Studie umfasste der Zeitraum lediglich 13 Jahre. Jankowska et al. (2018) analysierten in einem Studienzeitraum von 24 Jahren 162 ADPKD-Transplantatempfänger, von denen 72 nephrektomiert wurden. Zwei weitere Studien sind durch deutlich niedrige Patientenzahlen gekennzeichnet (Fuller et al. (2005): 32 Patienten; Kirkman et al. (2011): 35 Patienten).

Folglich betrachtet die vorliegende Studie das größte Patientenkollektiv in einem vergleichsweise kurzen Studienzeitraum. Dadurch ergeben sich einige Vorteile. In einem Studienzeitraum von über 30 Jahren wie bei Chebib et al. (2015) kommt es in der Behandlung bzw. beim operativen Vorgehen zu Veränderungen aufgrund des technologischen Fortschritts. Folglich sind Fälle, die mit einem jahrzehntelangen Abstand behandelt wurden, nur bedingt vergleichbar. Dieser Effekt tritt bei einem kürzeren Zeitraum von 13 Jahren in wesentlich geringerem Maße auf.

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Fuller et al. (2005) lag mit 43 Jahren deutlich niedriger als in der vorliegenden Studie. Dagegen war das Durchschnittsalter mit 52 Jahren in der Kohorte von Kirkman et al. (2011) mit der vorliegenden Patientenklientel vergleichbar (knapp 54 Jahre). In zwei Studien mit ADPKD-Patienten, die eine NTX

erhielten, wurden jeweils entweder nephrektomierte oder nicht nephrektomierte Patienten eingeschlossen. Hier betrug das Durchschnittsalter 53 (Chebib et al., 2015) bzw. 63 Jahre (Jankowska et al., 2018). In der vorliegenden Studie war das Durchschnittsalter der Patienten in Gruppe 1 und Gruppe 2 vergleichbar (knapp 54 Jahre). Insgesamt waren die Patienten in den bisher durchgeführten Studien in der Regel in der fünften oder sechsten Lebensdekade. Dies entspricht dem Durchschnittsalter, in dem ADPKD-Patienten niereninsuffizient und dialysepflichtig werden (1, 4).

In der vorliegenden Kohorte dominierten wie auch in anderen Publikationen die Männer (6, 52, 63). Die Geschlechterverteilung in Gruppe 1 und 2 unterschied sich nicht signifikant. In der Studie von Kirkman et al. (2011) war der Anteil an Frauen geringfügig höher. Aufgrund der autosomalen Vererbung betrifft die ADPKD Männer und Frauen gleichermaßen (2). Dennoch sind in den Studien zur Zystennierenentfernung tendenziell Männer das häufigere Geschlecht (6, 63). Die Indikation zur Nephrektomie wird nur bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung gestellt (52). Um die Progression der ADPKD zu verlangsamen, hat sich u. a. eine konsequente Blutdruckeinstellung bewährt (68). Eine salzarme Ernährung unterstützt die medikamentöse Blutdruckregulation (74, 75). Die Aussagekraft der wenigen Analysen zum Zeitpunkt der Nephrektomie bei ADPKD-Patienten wird durch die niedrigen Patientenzahlen limitiert. Dennoch ist davon auszugehen, dass ein gesunder Lebensstil den Verlauf der Erkrankung abmildern kann. Zu einem solchen Lebensstil gehört neben einer salzarmen Ernährung u. a. auch eine Nikotin- und Alkoholkarenz (76). Im Alltag verhalten sich Frauen im Durchschnitt gesundheitsbewusster als Männer (77). Dieser geschlechtsspezifische Unterschied wäre eine denkbare Ursache dafür, dass bei Frauen seltener die Notwendigkeit der Zystennierenentfernung besteht.

Die Seitenverteilung unterschied sich in der vorliegenden Studie signifikant zwischen den beiden Gruppen. Bei Gruppe 1 erfolgte die Nephrektomie zu 58,4 % auf der rechten Seite, in Gruppe 2 nur zu 34,4 %. Der Unterschied kann mit den extrarenalen Manifestationen der ADPKD begründet werden. Mit einer Prävalenz von ca. 80 % zählen Leberzysten zu den häufigsten extrarenalen Manifestationen (7). Leberzysten können das Platzproblem verstärken und zu rechtsseitigen Symptomen führen, die eine Nephrektomie vor einer geplanten NTX erforderlich machen.

Die Dialysezeit betrug in der vorliegenden Analyse in Gruppe 1 33 Monate und in Gruppe 2 22 Monate. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die kürzere Dialysedauer in Gruppe 2 lässt sich dadurch erklären, dass transplantierte Patienten bei guter Transplantatfunktion nicht mehr auf die Dialyse angewiesen sind. Folglich endet die Dialysepflichtigkeit mit der NTX. In den vorliegenden Fällen wurden die Patienten meist mit einer Hämodialyse behandelt; in nur fünf von 121 Fällen wurde eine Peritonealdialyse verwendet. In der Literatur wird das Verhältnis zwischen Peritoneal- und Hämodialyse mit 1 : 6 angegeben. Dies entspricht auch der Verteilung bei dialysepflichtigen nicht-ADPKD-Patienten (78). Eine Peritonealdialyse kann bei der ADPKD problematisch sein, da die Progression der Nierenzysten zu einer Verkleinerung des intraperitonealen Raumes und konsekutiv zu erhöhten Druckverhältnissen führt. Zu den daraus entstehenden druckbedingten Komplikationen gehören ein erhöhtes Risiko für Abdominalhernien sowie perineale Auslaufstellen mit der Gefahr einer Peritonitis (65, 66). Das Risiko für die genannten Komplikationen war in der Studie von Jankowska et al. (2015) bei ADPKD-Patienten etwa doppelt so hoch wie bei Patienten einer Kontrollgruppe.

Einige Wissenschaftler halten eine ADPKD dennoch für keine Kontraindikation für eine Peritonealdialyse. Hadimeri et al. (1998) konnten bei 26 ADPKD-Patienten und 26 Kontrollpatienten kein erhöhtes Aufkommen der oben genannten Komplikationen bei ADPKD-Patienten unter der Peritonealdialyse detektieren. Auch Li et al. (2011) fanden keine erhöhte Rate an Peritonitiden bei 42 ADPKD-Patienten im Vergleich zu 84 Kontrollpatienten. Insgesamt weisen Studien, die die Peritonealdialyse bei ADPKD-Patienten empfehlen, nur geringe Patientenzahlen auf (79-81).

Obwohl die Peritonealdialyse eine gute Alternative zur Hämodialyse darstellt und die Lebensqualität dialysepflichtiger Patienten deutlich verbessern kann, ist sie für ADPKD-Patienten keine Standardoption (23). Zur Abschätzung des Komplikationsrisikos bedarf es weiterer Studien mit größeren Patientenzahlen.

Die Hämodialyse stellt für ADPKD-Patienten aktuell die bewährteste Dialyseform dar. Letztlich ist die Form der Dialyse aber eine Einzelfallentscheidung, die gemeinsam mit dem Patienten diskutiert werden muss. Die Peritonealdialyse erhöht die Autonomie des

Patienten im Alltag, erfordert aber auch ein höheres Maß an Compliance. Diese Faktoren müssen der Arzt und der Patient bei der individuellen Entscheidung berücksichtigen.

4.2 Indikationen

Aktuell besteht in der Fachwelt ein Konsens darüber, dass eine Nephrektomie nur bei starker Symptomausprägung durchgeführt werden sollte (6, 54). Als Indikationen zur Nephrektomie gelten rezidivierende Infekte, chronische Schmerzen, konservativ nicht beherrschbare Zysteneinblutungen, ein therapierefraktärer Hypertonus und Platzprobleme vor einer NTX (6, 52, 54, 61, 63). Auch in der vorliegenden Kohorte wurde die Indikation nur bei Vorliegen eines oder mehrerer der genannten Probleme und einer nachhaltigen Einschränkung der Patienten gestellt.

4.3 Intraoperativer Verlauf

Die Entfernung von Zystennieren erfolgt laut Literatur in der Regel offen chirurgisch. Auch in der vorliegenden Analyse wurde ausnahmslos diese Methode gewählt (6).

Gemäß dem aktuellen Forschungsstand ist der Goldstandard bei Zystennierenentfernungen das offen chirurgische Vorgehen. Aktuell wird der retroperitoneale Zugangsweg präferiert, der auch in der vorliegenden Studie ausnahmslos genutzt wurde. Beim retroperitonealen Vorgehen handelt es sich um einen Einhöhleneingriff mit dem großen Vorteil, dass bei akzidentellen Rupturen der Zysten das möglicherweise infektiöse Sekret nicht direkt in die Bauchhöhle fließt und Peritonitiden verursacht. Es existieren keine Studien zum offenen transperitonealen Vorgehen bei Zystennierenentfernungen, sodass anzunehmen ist, dass diese Methode obsolet ist. Die transperitoneale Methode findet vor allem bei der radikalen Nephrektomie bei bösartigen Befunden Anwendung, da so die radikale Lymphadenektomie erleichtert und die Übersicht über den OP-Situs verbessert wird (82).

Neben dem offenen Vorgehen gewinnt die laparoskopische Nephrektomie immer mehr an Bedeutung. Beim laparoskopischen Vorgehen wird, wie bei der offenen Methode, zwischen trans- und retroperitonealer OP-Technik unterschieden.

Benoit et al. (2018) verglichen 43 transperitoneale und 39 retroperitoneale laparoskopische Zystennierenentfernungen. Die OP-Zeit unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen (83). Die durchschnittliche OP-Zeit der transperitonealen Gruppe betrug 170 Minuten und die der retroperitonealen Gruppe 210 Minuten ($p < 0,05$). Statistisch signifikant verschieden war auch die Hospitalisierungsdauer (transperitoneale Gruppe 5,3 Tage; retroperitoneale Gruppe 7,2 Tage, $p < 0,05$).

Die durchschnittliche OP-Zeit von 170 Minuten bei der laparoskopischen transperitonealen Gruppe der Studie von Benoit et al. (2018) ist vergleichbar mit dem Zeitbedarf in der vorliegenden Analyse, obwohl hier der offene retroperitoneale Zugangsweg gewählt wurde (Gruppe 1: 170 Minuten, Gruppe 2: 175 Minuten).

Andere laparoskopische Studien dokumentierten kürzere OP-Zeiten. In der Studie von Desai et al. (2008) mit 21 laparoskopischen Nephrektomien (19 trans- und 2 retroperitoneal) betrug die OP-Zeit ca. 131 Minuten (84) und lag damit deutlich niedriger als in der vorliegenden Studie. Zu beachten ist aber, dass das durchschnittliche Nierengewicht bei Desai et al. (2008) mit ca. 1000 g deutlich unter dem Durchschnittsgewicht in der vorliegenden Studie lag (Gruppe 1: 2600 g; Gruppe 2: 1683 g). Das Nierengewicht in der vorliegenden Kohorte überschritt damit deutlich die Grenze, bis zu der ein laparoskopisches Vorgehen möglich ist. Das Rekordgewicht einer Zystenniere in der vorliegenden Studie lag bei 6540 g. Die schwersten Zystennieren hatten laut einer Einzelfallbeschreibung ein Gewicht von insgesamt 20 kg (85). Bei dem Patienten erfolgte eine offene bilaterale Nephrektomie. Der intraoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Der Patient wurde die ersten fünf postoperativen Tage auf der Intensivstation überwacht, der restliche postoperative Verlauf war unauffällig (85). Das Nierengewicht der beiden Gruppen in der vorliegenden Studie unterschied sich signifikant ($p = 0,004$). Diese Differenz erklärt sich daraus, dass die enorme Nierengröße in Gruppe 1 Platzprobleme hervorrief, die vor der Transplantation behoben werden sollten.

Längere OP-Zeiten sind bei den ausgeprägten Befunden im Rahmen des offenen Vorgehens vermutlich unvermeidbar. Bei Fuller et al. (2005) waren die OP-Zeiten mit 231 Minuten bei den nichttransplantierten und 208 Minuten bei den transplantierten Patienten sogar deutlich länger.

Interessanterweise sind die Indikationen beim laparoskopischen und beim offenen Vorgehen sehr ähnlich. Bei beiden Methoden zählen u. a. chronische Schmerzen, rezidivierende Infektionen und ein konservativ nicht beherrschbarer Hypertonus zu den häufigsten Indikationen (55, 56).

Ein laparoskopischer Eingriff kommt nur bei relativ kleinen Nieren in Frage. Durchschnittlich besitzen Zystennieren zum OP-Zeitpunkt aber ein Gewicht von mehreren Kilogramm, was die Klientel für eine laparoskopische Vorgehensweise stark begrenzt (1, 4, 11). Die in den laparoskopischen Studien aufgeführten Vorteile umfassen die Standardvorteile eines minimal invasiven Verfahrens (z. B. geringerer Blutverlust, schnellere Rekonvaleszenz) (55, 56). Die schnellere Rekonvaleszenz scheint insbesondere für die transperitoneale laparoskopische Nephrektomie zuzutreffen (84).

In Zusammenschau lässt sich schlussfolgern, dass die transperitoneale Variante der laparoskopischen Nephrektomie zeitsparend, risikoarm und mit einer schnellen Rekonvaleszenz verbunden ist. Die Aussagekraft vorhandener Studien wird aber durch die teilweise niedrigen Patientenzahlen und durch die eingeschränkte Vergleichbarkeit mit offenen Nephrektomien aufgrund der stark abweichenden Organgewichte limitiert. Bezüglich Roboter-assistierter Verfahren gibt es für die ADPKD bislang keine Studien.

Die überwiegende Mehrzahl der Zystennierenentfernung erfolgt unilateral. Dies war auch in der vorliegenden Studie ausnahmslos der Fall. Gegenstand von Diskussionen ist das bilaterale Vorgehen. In den 1970er Jahren war die offene bilaterale Nephrektomie vor einer anstehenden NTX ein häufiger Eingriff (57). Durch diese Vorgehensweise konnte die Rate infektionsbedingter Komplikationen gesenkt werden. Allerdings traten vermehrt postoperative Komplikationen, wie ein Verlust der Diurese oder eine Verschlechterung einer vorbestehenden Anämie, auf (58). Durch die Verwendung von Erythropoetin ist das Problem der Anämie in den Hintergrund gerückt. In den vergangenen Jahrzehnten ist die Zahl der bilateralen Nephrektomien stetig gesunken, da die Verfügbarkeit potenterer Antibiotika die Infektionsrate der Zystennieren senken konnte und Infektionen als primäre bzw. alleinige Indikationen für eine Entfernung damit an Bedeutung verloren haben (59, 60).

Dennoch findet die bilaterale Prozedur auch heute noch Anwendung. Fuller et al. (2005) untersuchten in ihrer retrospektiven Analyse 32 Patienten, die vor oder nach einer geplanten NTX oder simultan nephrektomiert wurden. Bei 25 Patienten erfolgte die Nephrektomie bilateral. Bilateral nephrektomierte und einzeitig transplantierte Patienten zeichneten sich durch einen größeren intraoperativen Blutverlust mit der Notwendigkeit einer Transfusion aus. Transfusionen bergen das Risiko der Antikörperbildung und einer konsekutiven Abstoßung des Transplantats. Derartige Komplikationen traten in der Studie von Fuller et al. (2005) nicht auf; die Unterschiede in den Komplikationsraten zwischen den drei Gruppen waren nicht signifikant. Dennoch sprachen sich die Autoren gegen ein pauschales bilaterales Vorgehen aus und befürworteten es nur bei strenger Indikationsstellung. Mögliche Indikationen waren ein Karzinomverdacht sowie starke lokale Symptome auf beiden Seiten. Aktuell spielt die einzeitige bilaterale Nephrektomie vor einer NTX eine untergeordnete Rolle (6).

4.4 Pathologie

Die ADPKD ist laut Literatur nicht mit einer erhöhten Rate renaler Neoplasien assoziiert (24). Auch in der vorliegenden Studie zeigten nur 3,4 % der Fälle in Gruppe 1 und 3,1 % der Fälle in Gruppe 2 eine renale Neoplasie. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant. Alle Malignome waren Zufallsbefunde im Rahmen der histopathologischen Untersuchung. Dieses Resultat ist mit den Ergebnissen anderer Studien zu dieser Thematik vergleichbar (6, 52, 54, 63).

Eine häufige Indikation zur Nephrektomie waren rezidivierende Infekte. Alle entnommenen Zystennieren wiesen eine akute Entzündung, eine chronische Entzündung oder eine Kombination aus beiden Entzündungsformen auf. Akute Entzündungen kamen mit 5,6 % in Gruppe 1 und mit 15,6 % in Gruppe 2 deutlich seltener vor als chronische Entzündungen (61,8 % vs. 71,9 %). Die Häufigkeit des Auftretens chronischer und akuter Entzündung war in den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Die tendenziell höhere Rate an akuten Entzündungen in Gruppe 2 ist möglicherweise eine Folge der Immunsuppression nach der NTX. Die Patienten in Gruppe 2 waren daher anfälliger für Infekte als die nichttransplantierten Patienten in Gruppe 1. Aktuell fehlen Publikationen, die den histologischen Befund der entfernten Zystennieren detailliert vergleichen.

4.5 Komplikationen – Morbidität und Mortalität

Insgesamt belegt die vorliegende Analyse, dass es sich bei einer Zystennierenentfernung – trotz der teils monströsen Größe der Organe – um einen Eingriff mit einem geringen Risiko handelt. In über der Hälfte der Fälle traten in beiden Gruppen keine Komplikationen auf.

Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied bei den Komplikationen. Eine Transplantation und Immunsuppression erwiesen sich in der vorliegenden Analyse nicht als Risikofaktoren bei einer nachfolgenden Nephrektomie. In Gruppe 2 traten Komplikationen eher seltener und mit einem geringeren Schweregrad auf. Die drei Todesfälle betrafen nichttransplantierte Patienten. Bei Chebib et al. (2015) wies eine Nephrektomie nach erfolgter NTX sogar signifikant weniger Komplikationen auf. Bei Kirkman et al. (2011) lagen die Komplikationsraten bei Nephrektomien vor NTX ebenfalls höher, obwohl der Unterschied statistisch nicht signifikant war. Auch Fuller et al. (2005) fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das vermutete höhere Risiko von immunsupprimierten Patienten für postoperative Komplikationen (z. B. Wundheilungsstörungen, höhere Infektionsraten) kann durch die vorhandenen Studien somit nicht bestätigt werden.

In der vorliegenden Studie unterschied sich die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant zwischen Gruppe 1 und 2. Patienten der nichttransplantierten Gruppe blieben im Mittel sieben Tage und Patienten aus der bereits transplantierten Gruppe sechs Tage im Krankenhaus. Diese Ergebnisse sind mit den Resultaten von Fuller et al. vergleichbar (2005). Bei der multivariaten Analyse zu den Einflussfaktoren für eine Krankenhausaufenthaltsdauer > 7 Tage erwiesen sich ein höheres Alter und die Zugehörigkeit zu Gruppe 1 (Nephrektomie ohne NTX) als signifikante Risiken für eine verlängerte Hospitalisierung.

4.6 Schlussfolgerung

Laut den vorliegenden Daten ist eine offene retroperitoneale Zystennierenentfernung eine risikoarme Behandlungsoption für symptomatische ADPKD-Patienten. Bezüglich der Komplikationsraten macht es keinen Unterschied, ob die Nephrektomie vor oder nach der

NTX stattfindet. Nach den Daten der vorliegenden Studie scheint eine Nephrektomie nach NTX sogar eher niedrigere Komplikationsraten zur Folge zu haben.

Der Zeitpunkt der Nephrektomie sollte damit primär durch die Schwere der Symptomatik des Patienten bestimmt werden. Eine Entfernung der Zystennieren sollte ausschließlich bei starker Symptomausprägung und unter strenger Indikationsstellung erwogen werden.

4.7 Limitationen

Die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse ist durch verschiedene Limitationen begrenzt. Alle Eingriffe wurden in einem Zentrum durchgeführt. Analysiert wurden ausschließlich unilaterale offene Nephrektomien. Folglich sind allgemeingültige Aussagen zur chirurgischen Behandlung der ADPKD nur eingeschränkt möglich.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit konnten nur Variablen berücksichtigt werden, die aus der elektronischen Akte hervorgingen. Somit war es nicht möglich, eigene Variablen im Vorfeld zu definieren.

Die Datendokumentation war im Studienzeitraum nicht konstant. Bei später operierten Patienten waren wesentlich mehr Informationen vorhanden als bei alten Fällen. 20 Fälle mussten aufgrund fehlender Daten aus der Analyse ausgeschlossen werden. Gründe waren einerseits eine mangelnde Dokumentation und andererseits fehlende Zugriffsmöglichkeiten auf ältere Daten.

Zwischen den beiden Gruppen gab es große Unterschiede in der Fallzahl. Ein Matching der Patienten der beiden Gruppen fand nicht statt.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med.* 2009;60:321-37.
2. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, Kasiske BL, Odland D, Pei Y, Perrone RD, Pirson Y, Schrier RW, Torra R, Torres VE, Watnick T, Wheeler DC. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015;88(1):17-27.
3. Beebe DK. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am Fam Physician.* 1996;53(3):925-31.
4. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2007;369(9569):1287-301.
5. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, Jr., Wetzel LH, Baumgarten DA, Kenney PJ, Harris PC, Klahr S, Bennett WM, Hirschman GN, Meyers CM, Zhang X, Zhu F, Miller JP. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Eng J Med.* 2006;354(20):2122-30.
6. Jankowska M, Kuzmiuk-Glembin I, Skonieczny P, Debska-Slizien A. Native Nephrectomy in Renal Transplant Recipients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Transplant Proc.* 2018;50(6):1863-7.
7. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(2):247-54.
8. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(1):15-30.
9. Harris PC. 2008 Homer W. Smith Award: insights into the pathogenesis of polycystic kidney disease from gene discovery. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(6):1188-98.
10. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, Edwards ME, Madsen CD, Mauritz SR, Banks CJ, Baheti S, Reddy B, Herrero JI, Banales JM, Hogan MC, Tasic V, Watnick TJ, Chapman AB, Vigneau C, Lavainne F, Audrezet MP,

Ferec C, Le Meur Y, Torres VE, Harris PC. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIalpha Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am Journal Hum Genet.* 2016;98(6):1193-207.

11. Chandok N. Polycystic liver disease: a clinical review. *Ann Hepatol.* 2012;11(6):819-26.

12. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, Kenney PJ, King BF, Jr., Glockner JF, Wetzel LH, Brummer ME, O'Neill WC, Robbin ML, Bennett WM, Klahr S, Hirschman GH, Kimmel PL, Thompson PA, Miller JP. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int.* 2003;64(3):1035-45.

13. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggarr-Malik AK, San Millan JL, Torra R, Breuning M, Ravine D. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet.* 1999;353(9147):103-7.

14. de Almeida E, Martins Prata M, de Almeida S, Lavinha J. Long-term follow-up of a family with autosomal dominant polycystic kidney disease type 3. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(3):631-4.

15. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, Parfrey P, Cramer B, Coto E, Torra R, San Millan JL, Gibson R, Breuning M, Peters D, Ravine D. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):205-12.

16. Elles RG, Hodgkinson KA, Mallick NP, O'Donoghue DJ, Read AP, Rimmer S, Watters EA, Harris R. Diagnosis of adult polycystic kidney disease by genetic markers and ultrasonographic imaging in a voluntary family register. *J Med Genet.* 1994;31(2):115-20.

17. Reed B, McFann K, Kimberling WJ, Pei Y, Gabow PA, Christopher K, Petersen E, Kelleher C, Fain PR, Johnson A, Schrier RW. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(6):1042-50.

18. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Bennett WM, Meyers CM, Walker DL, Bae K, Zhang QJ, Thompson PA, Miller JP,

Harris PC. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2143-60.

19. Audrezet MP, Cornec-Le Gall E, Chen JM, Redon S, Quere I, Creff J, Benech C, Maestri S, Le Meur Y, Ferec C. Autosomal dominant polycystic kidney disease: comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Hum Mutat*. 2012;33(8):1239-50.

20. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, Cramer BC, McManamon PJ, Gault MH, Churchill DN, Singh M, Hewitt R, Somlo S, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 1990;323(16):1085-90.

21. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, Li J, King BF, Martin D, Wetzel LH, Lockhart ME, Harris PC, Moxey-Mims M, Flessner M, Bennett WM, Grantham JJ. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):479-86.

22. Alam A, Perrone RD. Management of ESRD in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(2):164-72.

23. Dabrowska-Bender M, Dykowska G, Zuk W, Milewska M, Staniszewska A. The impact on quality of life of dialysis patients with renal insufficiency. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:577-83.

24. Hogan MC, Norby SM. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(3):e1-e16.

25. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2001;60(5):1631-44.

26. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2004;66(4):1561-9.

27. Heiwe S, Bjuke M. "An evil heritage": interview study of pain and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pain Manag Nurs*. 2009;10(3):134-41.

28. Jouret F, Lhommel R, Devuyst O, Annet L, Pirson Y, Hassoun Z, Kanaan N. Diagnosis of cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease:

attributes and limitations of the current modalities. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(10):3746-51.

29. Gardner KD, Jr., Evan AP. Cystic kidneys: an enigma evolves. *Am J of Kidney Dis*. 1984;3(6):403-13.

30. Schwab SJ, Bander SJ, Klahr S. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *American J Med*. 1987;82(4):714-8.

31. Alam A, Perrone RD. Managing cyst infections in ADPKD: an old problem looking for new answers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(7):1154-5.

32. Sallee M, Rafat C, Zahar JR, Paulmier B, Grunfeld JP, Knebelmann B, Fakhouri F. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(7):1183-9.

33. Lantinga MA, Drenth JP, Gevers TJ. Diagnostic criteria in renal and hepatic cyst infection. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(5):744-51.

34. Suwabe T, Araoka H, Ubara Y, Kikuchi K, Hazue R, Mise K, Hamanoue S, Ueno T, Sumida K, Hayami N, Hoshino J, Imafuku A, Kawada M, Hiramatsu R, Hasegawa E, Sawa N, Takaichi K. Cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease: causative microorganisms and susceptibility to lipid-soluble antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(7):1369-79.

35. Daudon M, Cohen-Solal F, Lacour B, Jungers P. [Urinary stones and urinary tract abnormalities. Is the stone composition independent of the anatomical abnormality?]. *Prog Urolog*. 2003;13(6):1320-9.

36. Torres VE, Erickson SB, Smith LH, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 1988;11(4):318-25.

37. Baishya R, Dhawan DR, Kurien A, Ganpule A, Sabnis RB, Desai MR. Management of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease - A single center experience. *Urol Ann*. 2012;4(1):29-33.

38. Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J, Glass MA, Townsend R, Johnson AM, Gabow P. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(1):53-7.
39. Delakas D, Daskalopoulos G, Cranidis A. Extracorporeal shockwave lithotripsy for urinary calculi in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol.* 1997;11(3):167-70.
40. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994;5(6):1349-54.
41. Ettinger A, Kahn PC, Wise HM, Jr. The importance of selective renal angiography in the diagnosis of polycystic disease. *J Urol.* 1969;102(2):156-61.
42. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287(4):F775-88.
43. Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology.* 2010;52(6):2223-30.
44. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis.* 1983;2(6):630-9.
45. Malka D, Hammel P, Vilgrain V, Flejou JF, Belghiti J, Bernades P. Chronic obstructive pancreatitis due to a pancreatic cyst in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Gut.* 1998;42(1):131-4.
46. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):269-76.
47. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke.* 1998;29(1):251-6.
48. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke.* 1997;28(3):660-4.

49. Chapman JR, Hilson AJ. Polycystic kidneys and abdominal aortic aneurysms. *Lancet*. 1980;1(8169):646-7.
50. Mufti UB, Nalagatla SK. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol*. 2010;24(10):1557-61.
51. Oberdhan D, Cole JC, Krasa HB, Cheng R, Czerwiec FS, Hays RD, Chapman AB, Perrone RD. Development of the Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Impact Scale: A New Health-Related Quality-of-Life Instrument. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(2):225-35.
52. Fuller TF, Brennan TV, Feng S, Kang SM, Stock PG, Freise CE. End stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy relative to kidney transplantation. *J Urol*. 2005;174(6):2284-8.
53. Tyson MD, Wisenbaugh ES, Andrews PE, Castle EP, Humphreys MR. Simultaneous kidney transplantation and bilateral native nephrectomy for polycystic kidney disease. *J Urol*. 2013;190(6):2170-4.
54. Kirkman MA, van Dellen D, Mehra S, Campbell BA, Tavakoli A, Pararajasingam R, Parrott NR, Riad HN, McWilliam L, Augustine T. Native nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: before or after kidney transplantation? *BJU Int*. 2011;108(4):590-4.
55. Bendavid Y, Moloo H, Klein L, Burpee S, Schlachta CM, Poulin EC, Mamazza J. Laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Surg Endosc*. 2004;18(5):751-4.
56. Dunn MD, Portis AJ, Elbahnasy AM, Shalhav AL, Rothstein M, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic nephrectomy in patients with end-stage renal disease and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(4):720-5.
57. Bennett AH, Stewart W, Lazarus JM. Bilateral nephrectomy in patients with polycystic renal disease. *Surg Gynecol Obstet*. 1973;137(5):819-20.
58. Sanfilippo FP, Vaughn WK, Peters TG, Bollinger RR, Spees EK. Transplantation for polycystic kidney disease. *Transplantation*. 1983;36(1):54-9.

59. Warholm C, Rekola S, Roll M. Fatal outcome of bilateral nephrectomy in a patient with polycystic kidney disease. Case report. *Scand J Urol Nephrol.* 1992;26(2):201-3.
60. Rozanski J, Kozłowska I, Myslak M, Domanski L, Sienko J, Ciechanowski K, Ostrowski M. Pretransplant nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc.* 2005;37(2):666-8.
61. Jean RA, Alexandre M, Yoo PS. Kidney Transplantation With and Without Native Nephrectomy for Polycystic Kidney Disease: Results of the National Inpatient Sample and the Rationale for a 2-Stage Procedure. *J Am Coll Surg.* 2018;226(6):1079-84.
62. Brazda E, Ofner D, Riedmann B, Spechtenhauser B, Margreiter R. The effect of nephrectomy on the outcome of renal transplantation in patients with polycystic kidney disease. *Ann Transplant.* 1996;1(2):15-8.
63. Chebib FT, Prieto M, Jung Y, Irazabal MV, Kremers WK, Dean PG, Rea DJ, Cosio FG, Torres VE, El-Zoghby ZM. Native Nephrectomy in Renal Transplant Recipients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Transplant Direct.* 2015;1(10):e43.
64. Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Kunzendorf U, Alscher MD. *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren.* 6. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme; 2015.
65. Del Peso G, Bajo MA, Costero O, Hevia C, Gil F, Diaz C, Aguilera A, Selgas R. Risk factors for abdominal wall complications in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2003;23(3):249-54.
66. Fletcher S, Turney JH, Brownjohn AM. Increased incidence of hydrothorax complicating peritoneal dialysis in patients with adult polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(7):832-3.
67. Jankowska M, Chmielewski M, Lichodziejewska-Niemierko M, Jagodzinski P, Rutkowski B. Peritoneal dialysis as a treatment option in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(10):1739-44.
68. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, Winklhofer FT, Brosnahan G, Czarnecki PG, Hogan MC, Miskulin DC, Rahbari-Oskoui FF, Grantham JJ, Harris PC, Flessner MF, Bae KT, Moore CG, Chapman AB. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Engl J Med.* 2014;371(24):2255-66.

69. Perico N, Antiga L, Caroli A, Ruggenenti P, Fasolini G, Cafaro M, Ondei P, Rubis N, Diadei O, Gherardi G, Prandini S, Panozo A, Bravo RF, Carminati S, De Leon FR, Gaspari F, Cortinovis M, Motterlini N, Ene-Iordache B, Remuzzi A, Remuzzi G. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(6):1031-40.
70. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, Low SH, Hedgepeth R, Brown N, Flask CA, Novick AC, Goldfarb DA, Kramer-Zucker A, Walz G, Piontek KB, Germino GG, Weimbs T. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(14):5466-71.
71. Fingar DC, Blenis J. Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene.* 2004;23(18):3151-71.
72. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Engl J Med.* 2012;367(25):2407-18.
73. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, Winklhofer FT, Brosnahan G, Czarnecki PG, Hogan MC, Miskulin DC, Rahbari-Oskoui FF, Grantham JJ, Harris PC, Flessner MF, Moore CG, Perrone RD. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Engl J Med.* 2014;371(24):2267-76.
74. Taylor JM, Hamilton-Reeves JM, Sullivan DK, Gibson CA, Creed C, Carlson SE, Wesson DE, Grantham JJ. Diet and polycystic kidney disease: A pilot intervention study. *Clin Nutr.* 2017;36(2):458-66.
75. Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, Perrone RD, Chapman AB, Yu AS, Braun WE, Steinman TI, Brosnahan G, Hogan MC, Rahbari FF, Grantham JJ, Bae KT, Moore CG, Flessner MF. Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;91(2):493-500.

76. Fund AK. Can PKD be prevented? 2018 [12.8.2018]. Available from: <http://www.kidneyfund.org/kidney-disease/other-kidney-conditions/polycystic-kidney-disease.html>.
77. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. Science & Society Series on Sex and Science. EMBO Rep. 2012;13(7):596-603.
78. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, Orskov B, Wanner C, Abad JM, Aresté N, Alonso de la Torre R, Caskey F, Couchoud C, Finne P, Heaf J, Hoitsma A, de Meester J, Pascual J, Postorino M, Ravani P, Zurriaga O, Jager KJ, Gansevoort RT, on behalf of the ERAER, de los Ángeles García Bazaga M, Metcalfe W, Rodrigo E, Quirós JR, the Euro CC, Budde K, Devuyst O, Ecder T, Eckardt KU, Gansevoort RT, Köttgen A, Ong AC, Petzold K, Pirson Y, Remuzzi G, Torra R, Sandford RN, Serra AL, Tesar V, Walz G, the W, Wüthrich RP, Antignac C, Bindels R, Chauveau D, Devuyst O, Emma F, Gansevoort RT, Maxwell PH, Ong AC, Remuzzi G, Ronco P, Schaefer F. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival—an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(suppl_4):iv15-iv25.
79. Kumar S, Fan SL, Raftery MJ, Yaqoob MM. Long term outcome of patients with autosomal dominant polycystic kidney diseases receiving peritoneal dialysis. Kidney Int. 2008;74(7):946-51.
80. Li L, Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Leung CB, Kam-Tao Li P. Peritoneal dialysis as the first-line renal replacement therapy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2011;57(6):903-7.
81. Hadimeri H, Johansson AC, Haraldsson B, Nyberg G. CAPD in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Perit Dial Int. 1998;18(4):429-32.
82. Chen XF, Zhou FJ, Han H, Qin ZK, Liu ZW, Yu SL, Li YH, Wang H, Hou GL. [Transabdominal radical nephrectomy for renal cell carcinoma: an experience on 155 patients]. Ai Zheng. 2007;26(5):528-32.
83. Benoit T, Peyronnet B, Roumiguie M, Verhoest G, Beauval JB, Delreux A, Chauveau D, Malavaud B, Manunta A, Soulie M, Rischmann P, Bensalah K, Game X.

Laparoscopic nephrectomy for polycystic kidney: comparison of the transperitoneal and retroperitoneal approaches. *World J Urol.* 2016;34(7):901-6.

84. Desai MR, Nandkishore SK, Ganpule A, Thimmegowda M. Pretransplant laparoscopic nephrectomy in adult polycystic kidney disease: a single centre experience. *BJU Int.* 2008;101(1):94-7.

85. Leippold T, Pestalozzi D, Gloor HJ, Fehr J-L. Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung: Ein Fallbericht von 20 kg schweren polyzystischen Nieren. *Urologe A.* 2001;40(1):42-5.

6 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Natalie Oberländer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Chirurgische Therapie der Autosomalen-Dominanten Polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) – Zystennierenentfernungen an der Charité Campus Mitte von 2005–2018" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zur Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und zu den Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 26.06.19

Unterschrift

7 LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Privatdozent Dr. med. Frank Friedersdorff, der mir vom ersten Augenblick der Datensammlung bis zur Fertigstellung der Arbeit unterstützend zur Seite stand. Er hat in mir das Interesse für das Thema geweckt und mich auf dem ganzen Weg mit viel Geduld und Hilfsbereitschaft begleitet. Dafür möchte ich mich ausdrücklich bei ihm bedanken.