

Autosomal dominant polycystisk nyresygdom

Signe Vinsand Naver¹, Bjarne Ørskov¹, Anja Møller Jensen² & Martin Egfjord¹

STATUSARTIKEL

1) Nefrologisk Afdeling, Rigshospitalet
2) Nefrologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Ugeskr Læger
2017;179:V12160881

Autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD) er den hyppigste arvelige nyresygdom i verden [1].

Den er karakteriseret ved tilstedeværelsen af multiple væskefyldte cyster i begge nyrer (**Figur 1** og **Figur 2**). Cysterne vokser med tiden i både antal og størrelse, hvilket resulterer i forstørrede nyrer, hypertension og ofte kronisk nyreinsufficiens. På verdensplan er ADPKD af denne grund den fjerdehyppigste årsag til dialysekrævende nyresvigt [2, 3] og ses i Danmark hos 8% af alle patienter, der får dialyse [4]. Sygdommen fører ofte til dialyse eller transplantation inden 60-årsalderen. Med en estimeret prævalens på 1:1.000 [5] anslås der at være ca. 5.000 personer med sygdommen i Danmark; mange af dem er formentlig udiagnosticerede.

GENETIK

ADPKD er en autosomal dominant arvelig sygdom, hvilket betyder, at der er 50% sandsynlighed for at videregive sygdomsgenet til sit barn. Sygdommen skyldes mutationer i *PKD1* og *PKD2*, som blev opdaget i hhv. 1994 og 1996 og koder for proteinerne polycystin 1 (PC1) og polycystin 2 (PC2). 7-10% af patienterne er genetisk uafklarede, da det ved gensekventering ikke er muligt at påvise mutationer i hverken *PKD1* eller *PKD2* [3].

Mutationer i *PKD1* udgør ca. 85% af alle tilfælde og er associeret med hurtigere progredierende sygdom end mutationer i *PKD2*, specielt ved trunkerende mutationer, som ses i ca. 70% af alle mutationer i *PKD1*. Genet sidder på den korte arm af kromosom 16 (ved siden af genet for tuberøs sklerose). *PKD2*-mutationer, som udgør de resterende 15%, manifesterer sig klinisk

senere og progredierer langsommere. Genet sidder på den lange arm af kromosom 4.

En hypotese om en observeret betydelig variation i sygdommens sværhedsgrad, både intra- og interfamilært, kaldes *second hit*-hypotesen. Det første hit består af den nedarvede mutaton (heterozygot), og det andet hit består i, at det raske gen ændres ved en somatisk mutation, hvilket fører til cysteudviklingen. Miljøfaktorer, som påvirker tubuluscellerne, kan således formentlig også have betydning for cysteudviklingen.

For nylig er opdagelsen et nyt gen, *GANAB*, blevet publiceret. Genet koder for en glukosidase II-subunit α (GII α). Ca. 3% af de genetisk uafklarede patienter har mutation i *GANAB* – hvilket svarer til 0,3% af alle patienter med ADPKD [6].

DIAGNOSE OG DIFFERENTIALDIAGNOSER

Diagnosen stilles oftest ved ultralydskanning. Hvis der er ADPKD i familien, findes der aldersinddelte kriterier for at stille diagnosen (**Tabel 1**). 10-15% af patienterne med ADPKD har ikke familiemedlemmer med sygdommen. Dette kan skyldes, at familiemedlemmer har ukendt eller mild sygdom med svag penetrans, at familieanamnesen ikke kendes, at det biologiske faderskab er ukendt for patienten, eller at der er tale om en de novo-mutation (6-8% af alle tilfælde [3]). Hvis der ikke er familieanamnese med ADPKD, skal differentialdiagnoser og herunder en række sjældnere syndromer overvejes (**Tabel 2**). Før man udreder familiemedlemmer til patienter med ADPKD med ultralydskanning, er det vigtigt at informere om, at diagnosen ADPKD kan forringe muligheden for at tegne livsforsikring og pension [9]. Alle patienter, som opfylder de kriterier, som er nævnt i Tabel 1, bør henvises til en nefrologisk specialafdeling, også på baggrund af fremtidige mulige behandlinger. Ved positiv familieanamnese kan patienten udredes i primærsektoren, men også gerne i hospitalsregi.

KLINISK PRÆSENTATION

De fleste patienter vil være asymptomatiske i mange år, men hos op til 50% af unge med ADPKD kan der ses tidlig udvikling af hypertension, før de fylder 35 år [10]. Op til 20% af børn med ADPKD får hypertension, hvilket ofte ses sammen med hyperfiltration [10,11]. Andre symptomer såsom flankesmerter og hæmaturi kan

HOVEDBUDSKABER

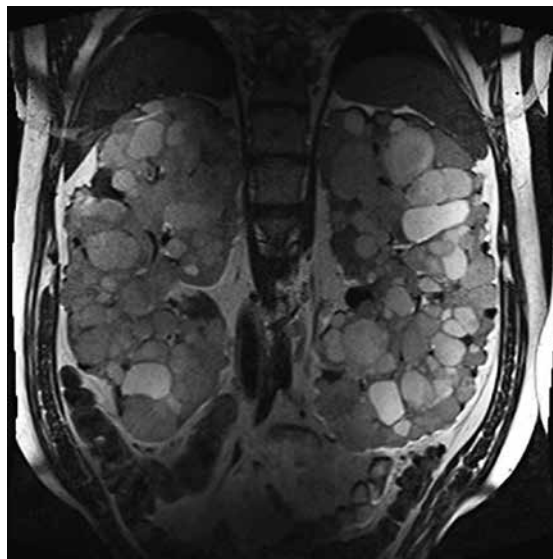
- ▶ Autosomal dominant polycystisk nyresygdom er en autosomal dominant nyresygdom, som overvejende skyldes mutationer i generne, som koder for polycystin 1- eller polycystin 2. Sygdommen fører ofte til hypertension og kronisk nyreinsufficiens, som dog forekommer med en betydelig intra- og interfamilær variation (varierende penetrans).
- ▶ Det totale nyrevolumen har prognostisk betydning i de tidlige stadier af sygdommen.
- ▶ Ud over den symptomatiske behandling viser de seneste års eksperimentelle og kliniske forskning muligheder for behandling, herunder med tolvap-tan, som kan hæmme cysteudviklingen i nyrene.

 FIGUR 1

MR-skanning af nyrene hos en 29-årig kvinde med et P-kreatinin-niveau på 63 mikromol/l svarende til estimeret glomerulær filtrationshastighed > 90 ml/min/1,73 m². Patienten havde normalt blodtryk uden antihypertensiv behandling og havde ingen symptomer fra nyrene, som var hhv. 13 og 16 cm lange.


 FIGUR 2

MR-skanning af nyrene hos en 35-årig mand med et P-kreatinin-niveau på 170 mikromol/l svarende til estimeret glomerulær filtrationshastighed på 44 ml/min/1,73 m². Patienten var i behandling med tabl. ramipril 5 mg \times 1. Han havde ingen symptomer fra nyrene, som begge var massivt forstørrede og målte 14 \times 25 cm.



være forårsaget af cystesprængning. Endvidere ses moderat polyuri, typisk i form af nykturi, nyresten og komplicerende infektioner i cyster, som kan udvikle sig til abscesser.

ADPKD kan inddeles i en tidlig og en sen progredierende type, afhængigt af om man har mutation i *PKD-1* eller *PKD-2* [12]. Mange, men ikke alle, patienter vil progrediere til *end stage renal disease* (ESRD) og få behov for dialyse eller transplantation. ESRD vil i gennemsnit nås 20 år tidligere ved mutation i *PKD1* end ved mutation i *PKD2* (hhv. 54 år og 74 år) [13].

Ekstrarenale manifestationer

Der er en generel tendens til, at der udvikles forandringer i både kar og bindevæv hos patienterne (Tabel 3). 94% af alle patienter over 35 år har cyster i leveren, hvilket kan give betydelig hepatomegali, men sjældent forårsager leversvigt [14]. Da der findes østrogenreceptorer i levercyster, er kvinder og særligt kvinder, der tager østrogensubstitution og har flere graviditeter bag sig, i højere risiko for at få større cyster i leveren [17]. Hernier kan ses tidligt ved ADPKD, men synes at være hyppigere, når lever og nyrer vokser i størrelse. Herudover er der ved ADPKD beskrevet cyster i en række andre organer herunder pancreas, thyroidea og vesiculae seminales, og der ses en overhyppighed af colondivertikler, aortainsufficiens og mitralprolaps. Mange ekstrarenale manifestationer er tilfældige fund og giver

ikke anledning til symptomer. Intrakranielle aneurismer forekommer hos 8% af patienterne med ADPKD, men ses hos op til 16% af patienter med ADPKD, hvor en førstegradsslægtning har haft et aneurisme. For patienter, der tilhører sidstnævnte gruppe, anbefales der derfor screening med MR-skanning af cerebrum hvert 5.-10. år i samarbejde med en neurokirurgisk afdeling [9].

SYGDOMSUDVIKLING

Sygdommen progredierer over mange år, uden at nyrefunktionen påvirkes nævneværdigt. Der er derfor behov for en anden markør end plasmakreatinniveau for at monitorere sygdomsudviklingen i de tidlige stadier. Det totale nyrevolumen (TKV) er en sådan markør, da det hos patienter med ADPKD vokser eksponentielt med tiden [18].

Hos nyrerasker personer er TKV 300 ml og 400 ml

 TABEL 1

Alder, år	Cyster, n	Ultralydkriterier for at stille diagnosen autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD) hos patienter med en familier disposition til sygdommen [7].
15-39	≥ 3 i alt	
40-59	≥ 2 i hver nyre	
≥ 60	≥ 4 i hver nyre	
Udelukker ADPKD	≥ 40	

TABEL 2

Differentialdiagnoser til autosomal dominant polycystisk nyresygdom [8].

Tilstand	Karakteristika
Multiple simple cyster	Normal nyrefunktion og nyrestørrelse
Lokaliseret nyrecyste-sygdom	Sjælden, benign sygdom Unilaterale cyster, som ikke progredierer til kronisk nyresvigt
Erhvervet cystenyre-sygdom	Associeret med kronisk nyresygdom, oftest små nyrer
Medullær svampenyre	Malformation af de distale samlerør med nyresten og hæmaturi, tubulær acidose, gentagne urinvejsinfektioner
Autosomal recessiv polycystisk nyresygdom	1:20.000 Store nyrer som barn, kongenital hepatisk fibrose In utero ses pulmonal hypoplasi og ologihydramnios
Tuberøs sklerose	Angiomyolipom Svær og tidlig debut af polycystiske nyrer Hudlæsioner, øjenforandringer, kramper og mental retardering m.m.
Von Hippel-Lindaus syndrom	CNS og retinale hemangioblastomer, pancreascyster, endokrine tumorer, fæokromocytom
Autosomal dominant polycystisk leversygdom	Ud over levercyster kan der forekomme enkelte renale cyster Patienterne udvikler ikke ESRD
Orofaciodigital syndrom type 1	X-bunden sygdom med digitale og kraniofaciale defekter samt polycystiske nyrer
Bardet-Biedls syndrom	Sjældent sygdomskompleks, som ud over nyrecyster bl.a. inkluderer blindhed, polydaktyli, mental retardering og malformation af urinvejene
Renale cyster og diabetessyndrom	Sjælden sygdom, også kendt som MODY type 5 90% har renale cyster.

CNS = centralnervesystemet; ESRD = *end stage renal disease*; MODY = *maturity onset diabetes of the young*.

TABEL 3

Ekstrarenale manifestationer hos patienter med autosomal dominant polycystisk nyresygdom [14-16].

Manifestation	Frekvens, %
Levercyster	94, > 35 år
Ductus choledocus-dilatation	40
Divertikulose	50-83, med ESRD
Hernier	45
Cyster i pancreas	9-36
Cyster i choledocus	Lav
Cyster i milten	2,7
Mitralprolaps	25
Perikardieeffusion	35
Aortaaneurismer	Lav
Aortainsufficiens	10
Cerebrale aneurismer	8-16
Araknoidalcyster	8-12
Spinale meningealcyster	1,7
Cyster i vesiculæ seminales	40
Bronkiektasier	37
Thyroideacyster	Lav

ESRD = *end stage renal disease*.

for hhv. kvinder og mænd. I et studie med 241 patienter med ADPKD og normal nyrefunktion voksede TVK med 204 ml (5,3% pr. år) over tre år, mens fald i den glomerulære filtrationshastighed (GFR) først sås ved

TKV > 1.500 ml [19]. En TKV > 600 ml/m (højdejusteret) har en høj prædiktiv værdi for udvikling af nyreinsufficiens (GFR < 60 ml/min) inden for otte år [20]. TKV kan derfor bruges til vurdering af udvikling af nyreinsufficiens hos patienter med normal nyrefunktion.

PATOFYSIOLOGI

Overordnet menes cysteudviklingen at være forårsaget af en øget tubuluscelleproliferation, ophævet polarisering, øget væskesekretion og interstitiel inflammation.

Polycystin og cilier

PC1 og PC2 er proteiner, hvis fysiologiske rolle stort set var ukendt ved opdagelsen i 1990'erne. Proteinerne er bl.a. lokaliseret til cilierne, som er mikroorganeller på den luminal del af cellemembranen. PC1 og PC2 indgår i et stort proteinkompleks i cellen med kontakt til celleoverfladen i samspil med andre proteiner i ciliernes mikrostruktur.

PC1 menes her at have en mekano-sensorfunktion og har desuden også en G-proteinkoblet receptorfunktion (til en ukendt ligand). PC2 fungerer som en calciumkanal. Ændringerne i flow på den apikale overflade, som forårsager passiv afbøjning af cilierne, vil medføre PC1- og PC2-kompleksafhængig calciuminfluks, som medfører stigende intracellulært calciumniveau [21,22]. PC1 og PC2 interagerer også med andre calciumkanaler, hvilket underbygger teorien om, at calciumhomøostasen er essentiel i sygdomsudviklingen ved ADPKD. Defekter i cilierne og herunder PC1- og PC2-komplekset menes at resultere i forstyrret celleproliferation og celledifferentiering samt tab af cellernes polaritet og dermed i udvikling af cyster. Cysternes ekspansion vil komprimere de intrarenale kar og kan ændre endotelfunktionen, resultere i øget natriumreabsorption i samlerørerne og i en aktivering af renin-angiotensin-systemet (RAS) og dermed forårsage hypertension.

De seneste års forskning har vist forstyrrelser i mange forskellige intracellulære signalveje ved ADPKD. Herunder som tidligere nævnt G-proteinsignalering, som aktiveres af PC1- og PC2-komplekset og *mammalian target of rapamycin* (mTOR)-*pathway*, som er opreguleret og menes at mediere celleproliferation og celledifferentiering. Cyklisk AMP (cAMP) er en *second messenger*, som indgår i talrige cellulære processer og er forhøjet intracellulært hos patienter med ADPKD. Dette medvirker også til øget celleproliferation og øget væskesekretion ind i cysterne. Den intracellulære cAMP-koncentration øges normalt af vasopressin i samlerørerne, via vasopressin 2 (V2)-receptoren. Resultaterne af flere studier har ligeledes bekræftet, at patienter med ADPKD har øgede plasmakoncentrationer af vasopressin [22].

BEHANDLING

På langt de fleste nefrologiske afdelinger i Danmark tilbydes man regelmæssig kontrol til alle patienter med ADPKD – også dem med normal nyrefunktion [9]. Dette er i overensstemmelse med de nyeste internationale anbefalinger [3].

Indtil nu har hjørnestenen i behandlingen af ADPKD været symptomatisk i form af effektiv antihypertensiv behandling. Behandlingsmålet er som ved andre kroniske nyresygdomme et blodtryk < 130/80 mmHg [23]. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister er tidligere påvist at hæmme udviklingen af proteinuri [24] og har derfor været førstevalg. I et nyere Cochranereview har man dog ikke fundet signifikant reduktion i proteinuri ved denne behandling sammenlignet med behandling med calciumkanalblokkere og betablokkere [25]. Diuretika giver muligvis et hurtigere tab af GFR [26] og kan i teorien være associeret med en øget sekretion af vasopressin – dokumentationen for dette er dog sparsom.

FREMtidIGE PERSPEKTIVER

Der er kommet meget ny viden om ADPKD, og de allerførste interventionsstudier er publiceret inden for de seneste seks år. I 2016 blev tolvaptan indregistreret i Europa til behandling af ADPKD. Behandlingen er i skrivende stund ikke godkendt til bred anvendelse i Danmark. Tolvaptan er en specifik V2-receptorantagonist, der blokerer bindingen af vasopressin i den distale del af nefronet og samlerørene. I et treårigt studie med 1.445 patienter, der havde tidlige stadier af ADPKD med estimeret GFR (eGFR) > 30 ml/min/1,73 m², reducerede tolvaptan den gennemsnitlige årlige cystevækst med 50% fra 5,5% i placebogruppen til 2,8% i tolvaptangruppen med en samtidig reduktion i tab af eGFR på 26% fra 3,7 til 2,7 ml/min/1,73 m² pr. år [27]. Dette kan ekstrapoleres frem til, at man efter fire års behandling udskyder ESRD med omkring et år. I studiet var der en betydelig frafaldshyppighed pga. bivirkninger (dehydrering, hyppig vandladning og tørst).

Der forskes i flere forskellige behandlinger til bremsning af cysteudviklingen, og lægemidler, såsom somastostatinanaloger (reducerer cAMP) og everolimus/sirolimus (blokerer mTOR) er afprøvet i kliniske forsøg. Desuden undersøges tyrosinkinasehæmmere, sirtuin-hæmmere, calciumfrigivelsesstimulatorer og bilateral renal denervation hos rotter. Endvidere pågår der studier, hvor man undersøger, om højt væskeindtag, og dermed suppression af vasopressin, har effekt på cysteudviklingen [28].

GENETISK RÅDGIVNING

I praksis vil genetisk testning være forbeholdt få, men kan overvejes ved: en potentiel levende nyredonor med

ADPKD i familien og uden skanningspåviste cyster, børn, der har tidlig cysteudvikling, udredning for eventuel de-novo mutation, mistanke om differentialdiagnoser (Tabel 2) og rådgivning af par, der har ADPKD i familien og planlægger at få børn. Ud over i de ovennævnte tilfælde vil genetisk testning ikke have nogen klinisk relevans [29].

KONKLUSION

ADPKD er en arvelig sygdom, der har været kendt i over 300 år. Læger har blot kunnet se passivt til, mens deres patienter langsomt nærmede sig terminalt nyresvigt. Efter opdagelsen af generne *PKD1* og *PKD2* i 1990'erne er behandlingsmulighederne og forskningsinteressen for denne sygdom vokset. Efter udviklingen af TKV som surrogatmarkør for progressionshastigheden i de tidlige stadier af ADPKD er der gennemført flere kliniske, randomiserede interventionsstudier, hvor man har forsøgt at begrænse sygdomsudviklingen tidligt i forløbet, og flere studier er i gang. Godkendelsen af lægemidlet tolvaptan, som er påvist at dæmpe sygdomsprogression ved ADPKD, er blot en af flere lovende muligheder, som tegner sig for patienterne. Til pårørende, som er i risiko for at have ADPKD, tilbydes screening vha. ultralydskanning fra 20-års alderen på alle nefrologiske afdelinger, hvor patienter med ADPKD tilbydes livslang opfølgning evt. i samarbejde med almen praksis.

SUMMARY

Signe Vinsand Naver, Bjarne Ørskov, Anja Møller Jensen & Martin Egkjær

Autosomal dominant polycystic kidney disease
Ugeskr Læger 2017;179:V12160881

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common genetic disorder which causes end stage renal disease. In Denmark, estimated 5,000 patients are living with the disease. Most of the patients are in regular contact with physicians due to the progression of kidney failure causing hypertension as well as cyst infections, back pain, abdominal distension and other symptoms caused by the enlarged kidneys. In this article we describe the clinical presentation, the genetics, the pathophysiology and the current and future treatment modalities of the disease.

KORRESPONDANCE: Signe Vinsand Naver.
E-mail: signe.vinsand.naver@regionh.dk

ANTAGET: 28. marts 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 12. juni 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Thong KM, Ong ACM. The natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease: 30-year experience from a single centre. *QJM* 2013;106:639-46.
2. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E et al. 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.

3. Ong ACM, Devuyst O, Knebelmann B et al, ERA-EDTA Working Group for Inherited Kidney Diseases. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet* 2015;385:1993-2002.
4. Orskov B, Rømming Sørensen V, Feldt-Rasmussen B et al. Improved prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2034-9.
5. Dalgaard OZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys; a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand Suppl* 1957;328:1-255.
6. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E et al. Mutations in GANAB, encoding the glucosidase II α subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet* 2016;98:1193-207.
7. Simms RJ. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMJ* 2016;352:i679.
8. Alves M, Fonseca T, de Almeida EAF. Differential diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. I: Li X, red. *Polycystic kidney disease*. Codon Publications, 2015.
9. ADPKD-rapport endelig version 21.11.12 til DNS.pdf. www.nephrology.dk/Publikationer/ADPKD-rapport%20endelig%20version%20%2021.11.12%20til%20DNS.pdf (30. aug 2016).
10. Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM et al. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. *Am J Hypertens* 2004;17:1029-34.
11. Seeman T, Dusek J, Vondrák K et al. Renal concentrating capacity is linked to blood pressure in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Physiol Res* 2004;53:629-34.
12. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease, autosomal dominant. I: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, red. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, 1993.
13. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet* 1999;353:103-7.
14. Mikolajczyk AE, Te HS, Chapman AB. Gastrointestinal manifestations of autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:17-24.
15. Hogan MC, Abebe K, Torres VE et al. Liver involvement in early autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:155-64.e6.
16. Perrone RD, Malek AM, Watnick T. Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:589-98.
17. de Miranda Henriques MS, de Morais Villar EJ. The liver and polycystic kidney disease. I: Li X, red. *Polycystic kidney disease*. Codon Publications, 2015.
18. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:148-57.
19. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;354:2122-30.
20. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:479-86.
21. Rangan GK, Lopez-Vargas P, Nankivell BJ et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: a path forward. *Semin Nephrol* 2015;35:524-37.
22. Chebib FT, Sussman CR, Wang X et al. Vasopressin and disruption of calcium signalling in polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:451-64.
23. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2255-66.
24. Xue C, Zhou C, Dai B et al. Antihypertensive treatments in adult autosomal dominant polycystic kidney disease: network meta-analysis of the randomized controlled trials. *Oncotarget* 2015;6:42515-29.
25. Bolignano D, Palmer SC, Ruospo M et al. Interventions for preventing the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD010294.
26. Ecker T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM et al. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2001;21:98-103.
27. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O et al. Effect of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: results from the TEMPO 3-4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:803-11.
28. Yu ASL, El-Ters M, Winklhofer FT. Clinical trials in autosomal dominant polycystic kidney disease. I: Li X, red. *Polycystic kidney disease*. Codon Publications, 2015.
29. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease: executive summary from a kidney disease: improving global outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2015;88:17-27.