

ADPedKD: Internacionalna veb bazirana baza podataka za longitudinalni registar podataka dece sa autozomno dominantnom policističnom bolesti bubrega (ADPBB)

Protokol 3, 19/06/2017

Sponzor:

Ime: UZ Leuven

Adresa: Herestraat 49, 3000 Luven

Glavni istraživač:

Ime: Prof. Djalila Mekahli

Adresa: Herestraat 49, 3000 Luven

Telefon: 0032 16 341866

Faks: 0032 16 34 38 42

E-mail: djalila.mekahli@uzleuven.be

Ko-istraživač:

Ime: Dr. Stephanie De Rechter

Adresa: Herestraat 49, 3000 Luven

Telefon: 0032 16 342086

Faks: 0032 16 34 38 42

E-mail: stephanie.derechter@uzleuven.be

Potpisi

_____ 19/6/2017

Glavni istraživač: Datum

Štampano ime: Djalila Mekahli

_____ 19/6/2017

Datum

Ko-istraživač:

Štampano ime: Stephanie De Rechter

Pregled sadržaja

1. Sinopsis studije	4
2. Pozadina i obrazloženje	6
3. Ciljevi ispitivanja i dizajn	8
3.1 Ciljevi ispitivanja	8
3.2 Očekivani ciljevi	8
3.3 Dizajn ispitivanja	9
4. Izbor i isključenje učesnika	10
4.1 Kriteriji uključivanja	10
4.2 Kriterijumi isključenja	10
5. Statistika	11
5.1 Veličina uzorka	11
5.2 Analiza	11
6. Direktn pristup izvornim podacima i dokumentima	11
7. Etika i regulatorna saglasnost	12
8. Rukovanje podacima	12
9. Upravljanje podacima	12
10. Politika objavljivanja	12
11. Osiguranje / obeštećenje	13
12. Finansijski aspekti	13
13. Reference	13

1. Sinopsis studije

Naziv kliničkog ispitivanja	Internacionalna veb bazirana baza podataka za longitudinalni registar podataka dece sa autozomno dominantnom policističnom bolesti bubrega (ADPBB)
Kratki naziv protokola / skraćenica	ADPedKD
Ime sponzora	UZ Luven
Glavni istražitelj	Djalila Mekahli
Medicinsko stanje ili bolest koja se istraživanje	Autozomna dominantna policistična bolest bubrega (ADPBB)
Svrha registra	Uspostaviti kliničke i / ili bio-markere koji predviđaju rizik rane i progresivne bolesti Definisanje preporuka za praćenje dece sa ADPBB-om radi poboljšanja njihovog ishoda i opstanka
Primarni cilj	Definisati faktore progresije bolesti za pedijatrijsku ADPBB
Sekundarni ciljevi	- Identifikovati kliničke i / ili bio-markere koji predviđaju rizik rane i progresivne bolesti. - Izrada smernica kliničke prakse: jedinstveni dijagnostički i terapijski pristup u vezi sa promenjivim faktorima bolesti iz detinjstva.
Dizajn ispitivanja	Veb-bazirani registar, uključujući retrospektivne i prospektivne podatke
Krajnji ciljevi	Nedostupni

Veličina uzorka	1500
Sažetak kriterijuma podobnosti	Deca, dijagnostikovana sa ADPKD pre 19. godine. Odrasli, dijagnostikovani sa ADPKD pre 19. godine.
Maksimalno trajanje tretmana subjekta	Nedostupno
Verzija i datum završnog protokola	Verzija 3 Datum: 19/06/2017
Verzija i datum izmene protokola	

2. Pozadina i obrazloženje

Autozomna dominantna policistična bolest bubrega (ADPBB) je najčešći monogeniski uzrok otkazivanja bubrega, koja pogađa više od 1 od 400 do 1000 živorođenih i oko 13 miliona pojedinaca širom sveta, predstavlja važan socio-ekonomski medicinski problem u svetu. ADPBB se javlja kao posledica mutacija u genu PKD1, koji čini 85% slučajeva, ili PKD2 gena, kod 15% slučajeva, koji kodiraju proteine policistin-1 (PC1) i -2 (PC2).¹ Nedavno, pokazano je da su mutacije GANAB dodatni uzrok bolesti.²

ADPBB odlikuje polako progresivan razvoj i povećanje cista u svim nefronskim segmentima, koji dovode do krajnjeg stepena renalne bolesti (ESRD) u mnogim slučajevima. 50% pacijenata treba terapiju zamene bubrežne funkcije do 60. godine života. Pacijenti sa PKD2 mutacijama imaju blaži fenotip i do ESRD dođe približno 20 godina kasnije od onih sa mutacijama PKD1. Štaviše, ADPBB kao ciliopatija je sistemski poremećaj, povezan sa formiranjem cisti u drugim organima, uglavnom u jetri, intrakranijalnim arterijskim aneurizmama, srčanim valvularnim defektima, abdominalnim i ingvinalnim kilama i divertikulozom kolona. Postoji velika neobjašnjiva fenotipska varijabilnost, čak i intra-familijalna. Trenutno ne postoji definitivno lečenje. Samo je antagonist vasopresin-2-receptora, Tolvaptan, sada dostupan u Evropi za podgrupu odraslih pacijenata koji imaju ubrzano progresivan tok, umereno usporava progresiju bolesti.⁴ Na osnovu ćelijskih mehanizama testirane su mete lekova in vitro i in vivo kako bi se usporila pojava cista. Međutim, većinu kliničkih ispitivanja ograničava neadekvatna moć, kratko praćenje, heterogenost pacijenata u pogledu njihove bubrežne funkcije, doza leka sa neadekvatnim farmakološkim efektima i neizvesna koncentracija u ciljnim organima. Štaviše, ostaje pitanje da li bi bilo efikasnije dati lek pre nego što dođe do velikog oštećenja bubrega.⁵

Kako formiranje cista počinje rano u životu, često i pre rođenja, ADPBB ne treba više smatrati za bolest odraslih.⁵ Uočeno je značajno napredovanje bolesti kod formiranja i širenja cisti bubrega tokom prvih decenija. Štaviše, pokazano je da je hipertenzija najranija i najčešća sistemska karakteristika dece sa ADPBB, koja se javlja u 5-44%.⁶⁻⁸ Može da se pojaviti u novorođenačkom ili odojačkom periodu i povezana je sa ozbiljnošću strukturne bubrežne bolesti uprkos normalnoj bubrežnoj funkciji.⁹ Važno je da deca sa hipertenzijom pokazuju veći porast broja cista i volumena cisti tokom vremena, u odnosu na decu sa normalnim krvnim pritiskom¹⁰ i¹¹ i pokazano je da su ukupan volumen bubrega i ukupna zapremina ciste markeri progresije bolesti u ADPBB, sada odobreni od strane FDA.¹²⁻¹⁴

Neobjavljeni podaci pokazuju da deca sa ADPBB pokazuju hipertenziju sa odsustvom noćnog pada krvnog pritiska, za koju u ovom trenutku nisu dostupna terapijska uputstva (studija ADPKiDs). Ostali kardiovaskularni poremećaji kod pogođene dece su prolaps mitralne valvule i hipertrofija leve komore, ali i važni nezavisni prediktori budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta, kao oštećena dilatacija zavisna od endotela i povećana krutost arterija.¹⁵ Mikroalbuminurija i proteinurija su uobičajene i kod dece koja su pogođena, i u skladu su sa hipertenzijom i jačinom bubrežne bolesti.

Porodice sa ranim manifestovanjem potomaka imaju visok rizik da će kasnija braća i sestre pratiti sličan rani klinički tok.¹⁶ Štaviše, dugoročni klinički ishodi u dece sa vrlo ranim početkom (VRP) ADPBB, što znači dijagnostikovanih pre rođenja ili u prvih 18 meseci života, su gori u poređenju sa pacijentima koji nisu VRP ADPBB.¹⁷ Međutim, do sada je kontroverzno da li treba rizičnu decu testirati na prisustvo bolesti, i ako jeste, kako to treba da bude. Nedavno sprovedena anketa među pedijatrijama, odraslim nefrolozima i genetičarima ilustruje nedostatak jedinstvenih smernica (De Rechter i dr.).

Nedavno je preporučeno da se rutinski planiraju medicinski pregledi, sa merenjem krvnog pritiska i pregledom urina svoj rizičnoj deci, kao standardu nege.^{7, 18}

3. Ciljevi ispitivanja i dizajn

3.1 Ciljevi ispitivanja

U ADPeKD projektu izgrađen je uzdužni međunarodni registar o deci sa ADPBB, i osnova je za dijagnostičke i terapijske pristupe u vezi sa promenljivim faktorima bolesti u cilju usporavanja progresije bolesti kao što su hipertenzija i proteinurija. Takođe nameravamo uspostaviti kliničke i / ili biološke markere koji predviđaju rizik od rane i progresivne bolesti koji će potencijalno postaviti temelje za odabir bolesnika u kliničkom ispitivanju.

Da rezimiramo, naši ciljevi su sledeći:

Kako su podaci o pedijatrijskom ADPBB oskudni, prvi cilj je stvaranje podataka o incidenci i prezentaciji ADPBB u detinjstvu, i komorbiditeta kao što su hipertenzija i hipertrofija leve komore. Drugo, cilj nam je definisanje pedijatrijskog sistema bodovanja, nakon identifikacije faktora progresije, pomoću kojih ćemo moći da stratifikujemo pacijente iz rane faze bolesti u kategorije sa niskim i visokim rizikom. Zatim ćemo proceniti efekat ranog lečenja hipertenzije i

proteinurije na dugotrajni bubrežni ishod. Najzad, cilj nam je da pružimo međunarodne smernice za ispitivanje, praćenje i lečenje ADPBB u detinjstvu.

3.2 Očekivane krajnje tačke

Trenutno nema konsenzusa o dijagnozi, upravljanju ili praćenju dece ADPBB. Nema podataka sa dugotrajnim praćenjem pacijenata iz dečijeg doba. Očekivani rezultati ADPedKD-a će ispuniti ove nedostatke. Naučne aktivnosti unutar ADPedKD-a će dovesti do dokazne baze za izradu smernica kliničke prakse. Očekujemo ovo, jer su do sada, objavljene samo male grupe pacijenata, posebno u pedijatrijskoj starosti, od kojih su mogle biti izvučene značajne informacije o vođenju bolesti.

ADPedKD će stvoriti kohortu koja će biti dostupna za buduće epidemiološke studije. Učešće najvažnijih pedijatrijskih nefroloških centara u Registru će se ubrzati prenošenjem dobijenih uvida u kliničku negu bolesnika, i pomoći u usklađivanju kvaliteta nege za ovu grupu pacijenata širom sveta.

3.3 Dizajn ispitivanja

Uspostavljene metode koriste se za postizanje specifičnih ciljeva ADPedKD-a. Baza bazirana na internetu je u izgradnji, a bazira se na prethodno napravljenoj bazi podataka ARegPKD (S broj 56357, sa UZ Luven, Prof. Mekahli kao glavni istraživač u Belgiji) (www.aregpkd.org).¹⁹ U saradnji između Odeljenja za pedijatrijsku nefrologiju Univerzitetske bolnice u Kelnu (Max Liebau) i Odeljenja za pedijatrijsku nefrologiju u Univerzitetskoj bolnici Luven (Djalila Mekahli), mi ćemo uključiti pacijente sa ADPBB, od detinjstva, kako retrospektivno tako i prospektivno, na početku centara koji učestvuju u ARegPKD, koji uključuje već 323 pacijenta, ARPBB i ERKNet mreža. Ovde je važno primetiti da je ADPBB daleko češća u odnosu na ARPBB: 1 / 400-1000 živorođenih u poređenju sa 1/20 000. Dijagnoza ADPBB se oslanja na genetsku analizu ili na pozitivnu porodičnu istoriju i radiološka ispitivanja. Nakon potpisivanja obaveštene saglasnosti, podaci o pacijentu se pseudonimno uvedu u veb baziranu bazu podataka. Zaštita podataka je osigurana korišćenjem SSL konekcija i lozinke na veb stranici.

Da bi osigurali najviši nivo kvaliteta podataka, formulari izveštaja na mreži će zahtevati obavezno uključivanje ključnih varijabli i uključuju automatske preglede ulaska koristeći unapred definisane opsege pouzdanosti. Sa ovim merama opreza, rizik od greške u unosu

podataka će biti minimalan. Klinički podaci se sakupljaju, analiziraju i statistički analiziraju uz pomoć iskusnog bioinformatičara, da bi se identifikovali faktori važni za progresiju bolesti u pedijatrijskom uzrastu, nakon korekcije za višestruko testiranje. Poseban interes se obraća početnoj prezentaciji, pre i perinatalnom istoriji, genetskoj analizi, funkciji bubrega i praćenju. Pregled prikupljenih podataka je dat u prilogu.

Da bi se smanjile postojeće velike razlike u praksi ADPBB praćenja, posebno u pedijatrijskim kohortama, ADPedKD je posvećen proceni trenutnih pristupa. Fokusirali smo se na ključne kliničke probleme u ADPBB, tj. lečenju arterijske hipertenzije i sprečavanju progresije bubrežne bolesti farmaceutskim intervencijama i sprečavanju kardiovaskularnih komplikacija.

Ukratko, ADPedKD će sakupiti najveću bazu podatke o ADPBB u svetu.

U budućnosti, kodirani podaci mogu biti korišćeni u međunarodnoj saradnji.

Posle usvajanja etičkog komiteta Univerzitetskih bolnica Luven, mi želimo da počnemo sa uključivanjem drugih centara kako u Belgiji, tako i na međunarodnom nivou. Za nove zemlje učesnice, dokumente će prevesti jedan od glavnih istraživača te zemlje. Međutim, svaki centar će biti odgovoran sopstveno etičko odobrenje, jer potrebe za ovim mogu biti različite unutar zemalja. Projekat se trenutno predlaže na nekoliko kongresa i sastanaka radnih grupa širom sveta. U ovom trenutku imamo potvrdu da sledeće zemlje žele da učestvuju u ovom projektu: Australija, Belgija, Francuska, Nemačka, Grčka, Italija, Litvanija, Holandija, Španija i Velika Britanija.

U zavisnosti od centra, očekujemo da se po centru uključi broj dece od minimalno 10 do maksimalno 100.

Ukupna ciljna veličina uzorka je 1500.

4. Izbor i isključenje učesnika

4.1 Kriterijumi uključivanja

Kriteriji uključivanja za ADPedKD su:

- ADPBB dijagnostikovano pozitivnom porodičnom istorijom i ultrazvukom (prisustvo jedne ciste, poželjno > 1 cm u prečniku⁷) i / ili molekularnom dijagnozom
- ADPKD dijagnostikovano u uzrastu do 19 godina
- saglasnost pacijenta i / ili njegovih roditelja / zakonskih zastupnika
- sindrom kontinuiranog gena *TSC2-PKD1*

4.2 Kriterijumi isključivanja

Kriterijumi isključivanja za ADPedKD su:

- Druge bolesti bubrežnih cista kao što su TSC, ARPBB, itd ...
- Genetski dokaz drugog cističnog poremećaja bubrega
- ADPBB dijagnostikovano posle 19. godine

5. Statistika

5.1 Veličina uzorka

Formalna procena veličine uzorka nije izvršena za ovu studiju, jer je ovo prva studija koja uključuje pacijente od detinjstva.

5.2 Analiza

Statistička analiza će se u početku fokusirati na deskriptivne analize uključujući izračunavanje relativnog i apsolutne frekvencije za binarne / kategorijske varijable i za kontinuirane varijable, izračunavanje proseka, standardnog odstupanja, medijane, interkvartilnog opsega, minimuma i maksimuma. Inferencijalne analize će biti planirana na osnovu prvih rezultata intermedijarnih analiza i unapred definisanih u statističkoj analizi plana (SAP). Dalji uzdužni podaci o ishodima markera renalne funkcije i npr. veličine bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta će biti analizirani pomoću odgovarajućih statističkih metoda kao što je mešano modeliranje. U slučaju nedostajućih podataka odgovarajuće metode biće korišćene (npr. višestruka imputacija) u rukovanju njima. Pored toga, razmotriće se aspekt višestrukog testiranja. Potencijalni izvori pristrasnosti će se ispitati i razmotriti u analizama.

6. Direktan pristup izvornim podacima i dokumentima

Istražitelji i univerzitetske bolnice Luven - Keln će dozvoliti pregled EK od strane drugih centara učesnika, pružajući direktan pristup pregledu projekta - informacijama - dokumentima informisane saglasnosti nakon registracije. Centri će moći registrovati nove pacijente. Učesnički centri mogu pitati istražitelje da izvlače podatke o njihovim registrovanim pacijentima, ali neće imati direktan pristup u ovaj skup podataka.

7. Etika i regulatorna saglasnost

Istraživanje će biti sprovedeno u skladu sa principima Helsinške deklaracije (aktuelna verzija), principima dobre kliničke prakse i u skladu sa svim važećim regulatornim zahtevima. Ovaj protokol i srodni dokumenti će biti dostavljeni na razmatranje Etičkom komitetu Univerzitetske bolnice Leuven.

Studija može i biće sprovedena samo na osnovu prethodne informisane saglasnosti subjekata, i / ili njihovih pravnih zastupnika, da učestvuju u studiji. Učesnički centar će dobiti potpisani formular informisane saglasnosti za sve pacijente pre njihovog upisa i učešća Studiju u skladu sa svim važećim zakonima, propisima i odobrenjem lokalnog Etičkog komiteta, ako je potrebno. Učesnički centar će zadržati takve formulare informisane saglasnosti u skladu sa zahtevima svih važećih regulatornih agencija i zakona.

Istražitelj i učesnički centar će tretirati sve informacije i podatke koji se odnose na Studiju kao poverljive i neće otkriti takve podatke bilo kojoj trećoj strani ili koristiti takve informacije za bilo koju drugu svrhu osim za uspešnost Studije. Prikupljanje, obrada i objavljivanje ličnih podataka, kao što su zdravlje pacijenata i medicinske informacije podležu usklađenosti sa važećim ličnim podacima zaštite i obrade ličnih podataka (Direktiva 95/46 / EC i belgijski zakon iz 08.12.1992. o zaštiti privatnosti u odnosu na obradu ličnih podataka).

Kako su podaci pseudonimno kodirani, i dalje postoji veza između podataka i pojedinca koji je to obezbedio. Istraživački tim je dužan da zaštiti podatke od objavljivanja van istraživanja u skladu sa uslovima istraživačkog protokola i dokumenta informisane saglasnosti. Ime subjekta ili druge identifikatore treba čuvati odvojeno od svojih istraživačkih podataka i zameniti ih jedinstvenim kodom kako bi se stvorio novi identitet subjekta. Imajte na umu da kodirani podaci nisu anonimni.

8. Rukovanje podacima

Nakon potpisivanja informisane saglasnosti, podaci o pacijentu se pseudonimno unose u veb bazu podataka. Zaštita podataka je osigurana korišćenjem SSL veza i lozinke veb strane.

9. Upravljanje podacima

Samo istražitelji univerzitetskih bolnica Luven i Keln imaju mogućnost da upravljaju podacima.

10. Politika objavljivanja

Predviđa se da se rezultati celokupne studije objave u multicentričnoj publikaciji, uključujući podatke o svim kliničkim mestima koji učestvuju u studiji. Učesničkom centru nije dozvoljeno da objavi podatke ili rezultate iz Studije pre izdavanja multicentra.

Publikacije će koordinirati istražitelj Sponzora, u saradnji sa Kelnom.

Autorstvo publikacijama će biti određeno u skladu sa zahtevima koje objavljuje Međunarodni komitet urednika medicinskog časopisa i u skladu sa zahtevima odgovarajućeg medicinskog časopisa.

11. Osiguranje / obeštećenje

U skladu sa belgijskim zakonom koji se odnosi na eksperimente na ljudskim licima od 07.05. 2004. godine, Sponzor će, bez obzira na krivicu, preuzeti bilo kakvu štetu nastalu od strane studijskog pacijenta i direktnim ili indirektnim povezivanjem sa učešćem u Studiji, i obezbediti naknadu kroz osiguranje. Sponzor ulazi u ugovor o osiguranju kako bi pokrio odgovornost za bilo koju štetu nastalu od strane studijskog pacijenta sa belgijskog učesničkog mesta.

Ako je pokriće osiguranja potrebno od strane lokalnih zakona ne-belgijskih učesnika, učesnici centri moraju imati i održavati u punoj snazi i učinku tokom trajanja ovog ugovora (i nakon prekida ispitivanja radi pokrivanja bilo kakvih zahteva koji proizilaze iz ispitivanja) adekvatnim osiguranjem pokrivenosti moguće štete vezane direktno ili indirektno za učešće pacijenta u ispitivanju.

12. Finansijski aspekti

Projekat ADPedKD je finansijski podržan od istraživačkog granta ESPN (10.000 evra), i ERA-EDTA granta (5.000 evra). Prijava za Univerzitetske bolnice Leuven 'Fonds Academische Studies' izvršen je u martu 2017. godine.

Projekat ADPedKD ima sledeće finansijske potrebe:

- Izgradnja mrežnog registra: 25.000 eura
- godišnje održavanje: 1.000 evra godišnje
- Medicinska sestra za unos podataka
- statističar za analizu podataka

13. Reference

1. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369:1287-1301.
2. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIalpha Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *American journal of human genetics*. 2016;98:1193-1207.
3. Ong AC, Devuyst O, Knebelmann B, Walz G. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet*. 2015;385:1993-2002.
4. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2012;367:2407-2418.
5. Grantham JJ. Rationale for early treatment of polycystic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2014.
6. Mekahli D, Woolf AS, Bockenhauer D. Similar renal outcomes in children with ADPKD diagnosed by screening or presenting with symptoms. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2010;25:2275-2282.
7. Reddy BV, Chapman AB. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2016.
8. Seeman T, Dusek J, Vondrichova H, et al. Ambulatory blood pressure correlates with renal volume and number of renal cysts in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Blood pressure monitoring*. 2003;8:107-110.
9. Rizk D, Chapman A. Treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the new horizon for children with ADPKD. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2008;23:1029-1036.
10. Cadnapaphornchai MA, Masoumi A, Strain JD, McFann K, Schrier RW. Magnetic resonance imaging of kidney and cyst volume in children with ADPKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6:369-376.
11. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4:820-829.

12. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Renal structure in early autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney international*. 2003;64:1035-1045.
13. FDA. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm458483.pdf>2016.
14. Grantham JJ, Torres VE. The importance of total kidney volume in evaluating progression of polycystic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology*. 2016;12:667-677.
15. Nowak KL, Farmer H, Cadnapaphornchai MA, Gitomer B, Chonchol M. Vascular dysfunction in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017;32:342-347.
16. Bergmann C, von Bothmer J, Ortiz Bruchle N, et al. Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22:2047-2056.
17. Nowak KL, Cadnapaphornchai MA, Chonchol MB, Schrier RW, Gitomer B. Long-Term Outcomes in Patients with Very-Early Onset Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *American journal of nephrology*. 2016;44:171-178.
18. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international*. 2015.
19. Ebner K, Feldkoetter M, Ariceta G, et al. Rationale, design and objectives of ARegPKD, a European ARPKD registry study. *BMC nephrology*. 2015;16:22.