

## A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

## Az autoszomális domináns policisztás vesebetegség és a tolvaptankezelés

GARAM Nóra, TISLÉR András

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS** – Az autoszomális domináns policisztás vesebetegség a leggyakoribb öröklődő vesebetegség, amely a végstádiumú vesebetegségek 5-10%-áért tehető felelőssé. Kialakulását elsősorban a policisztint kódoló gének hibája okozza, amely több jelátviteli úton keresztül fokozott folyadéktranszportot, proliferációt, végső soron a ciszták képződését eredményezi. A diagnózis elsődlegesen az ultrahangos képen és családi anamnézisen alapul. Genetikai meghatározásra csak atípusos formákban van szükség. A klinikumra jellemző a hipertonia, haematuria, proteinuria, a progresszíven csökkenő GFR-szint, illetve az extrarenalis manifesztációk – mint a májciszták, agyi aneurysmák, különböző szívbillentyűhibák jelenléte. Nehézséget a differenciáldiagnosztika során elsősorban a többi cisztás vesebetegségtől való elkülönítése jelent. A terápia megtervezése komplex szemléletmódot igényel, amiben alapvető a progresszió sebességének meghatározása. Ebben segítségünkre lehet a Mayo-klasszifikáció, amely a veseméret alapján prognosztizálja a betegséget, illetve a PROPKD-score, amely a klinikumot és a genetikát is figyelembe veszi. A terápiát eddig elsősorban az életmódváltás, a sószegény diéta, a hipertonia kezelése uralta. 2016 óta rendelkezésünkre áll a vazopresszin-2-receptor-gátló tolvaptan, amely különböző vizsgálatokban (TEMPO 3:3; TEMPO 3:4; REPRISE) a veseméret növekedésének, illetve a GFR-vesztés mértékének lassulását okozta. Összefoglaló közleményünkben a patogenezis és klinikum áttekintése mellett a legújabb terápiás ajánlás legfontosabb pontjait ismertetjük. A kutatási eredmények alapján a jövőben egyéb jelátviteli útvonalak befolyásolásával újabb terápiás lehetőségek állhatnak majd rendelkezésünkre, mint a szomatostatinanalógok, az EGFR-gátlók és az mTOR-gátlók.

**Kulcsszavak:** ADPKD, tolvaptan, policisztás vesebetegség, ESKD

## Autosomal dominant polycystic kidney disease and tolvaptan

Garam N, Tislér A.

**Summary** – Autosomal dominant polycystic kidney disease is the most prevalent monogenic, inherited kidney disease, responsible for 5-10% of end stage kidney disease cases. The pathogenic mutations of the polycystin coding-genes result in increased fluid transport, proliferation and eventually in cysts formation. Diagnosis rests on the ultrasound imaging and family history and genetic tests are not necessary except in atypical cases. The clinical symptoms include hypertension, hematuria, proteinuria and progressive GFR decline together with extrarenal manifestations. The differential diagnostic problem is the exclusion of other cystic kidney diseases. The therapeutic strategy needs a complex approach, in which establishing the rate of progression is fundamental. Two different classification systems, the Mayo-classification – based on total kidney volume – and PROPKD-score guide us to determine prognosis. Before 2016 the cornerstones of therapy were sodium- and calory restrictions as well as antihypertensive drugs. Since 2016 tolvaptan, a V2-receptor antagonist is available. Based on pivotal studies (TEMPO 3:3; TEMPO 34, REPRISE) tolvaptan reduced GFR decline and kidney volume progression. In this review we focus on pathophysiology, presentation and main messages of the updated recommendations on tolvaptan use. Novel research suggests, that modification of different signaling pathways – such as somatostatin analogues, EGFR- or mTOR-inhibitors could serve as therapeutic options in the future.

**Keywords:** ADPKD, tolvaptan, polycystic kidney disease, ESKD

**Levelező szerző:**

Dr. Garam Nóra,  
Semmelweis Egyetem,  
Belgyógyászati és Onkológiai Klinika;  
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A  
E-mail: [norigaram@gmail.com](mailto:norigaram@gmail.com)

**DOI:** <https://doi.org/10.33668/hn.26.025>

Hypertonia és Nephrologia  
2022;26(5):237-44.

## Az autoszomális policisztás vesebetegség patogenezise

Az autoszomális policisztás vesebetegség (ADPKD) a leggyakoribb monogénes, örökletes vesebetegség, amelynek prevalenciája 1:1000-2500 között változik. Tényleges előfordulása valószínűleg még ennél is nagyobb, hiszen az enyhe esetek sokszor nem kerülnek diagnosztizálásra. Jelentős egészségkárosodással jár, a hemodialízis és vesetranszplantáció nagyjából 5-10%-áért tehető felelőssé, amely alapján a végstádiumú vesebetegség (end-stage kidney disease – ESKD) létrejöttének negyedik leggyakoribb oka (1–3).

A betegség kialakulásáért leggyakrabban a policisztin-1 és -2 (PC1, PC2) kódolásáért a 16-os kromoszómán elhelyezkedő PKD1 és a 4-es kromoszómán lokalizálódó PKD2-es gének a genetikai hibája felelős. A PC1 és PC2 az intracelluláris kalciumhomeosztázis és jelátvitel szabályozásában vesz részt. A vesetubulusok epitheliumán kívül számos szövetben expresszálódnak, ami magyarázza a betegség szisztémás tüneteinek megjelenését (3–5). A PC1 mechanoszenzitív funkciókat lát el a primer ciliumon, míg a PC2 egy nem szelektív kationcsatorna (6, 7). A PC1-PC2 komplex érzékeli a vizeletáramlás okozta mechanikai jelet és szabályozza az intracelluláris kalciumhomeosztázist (8). A transzmembrán PC1-PC2 komplex dóziszfüggő módon gátolja a cisztogenezist, a ciliumfüggő cisztanövekedést. A károsodott komplex – feltehetően az alacsonyabb intracelluláris kalciumszinten keresztül – ezen gátlás csökkenésével eredményezi a ciszták növekedését (9). Az intracelluláris kalciumszint csökkenése a cAMP-szint emelkedéséhez vezet, ami fokozza a ciszták növekedését, a transepithelialis folyadékszekréciót és a sejtproliferációt a tubulusokban. Az emelkedett cAMP-szint aktiválja mind a cisztás fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor (CFTR) csatornákat a luminalis epithelium apicalis membránján, mind a különböző nátriumcsatornákat, amelyek a klorid és a nátrium kiáramlásához vezetve növelik az akvaporin csatornákon keresztüli folyadékkiáramlást is. Ezek következményesen a ciszták növekedéséhez vezetnek. A vesében képződő ciszták elsősorban a distalis tubulusokból indulnak ki (4, 10–12).

A PKD1-es gén mutációja jóval gyakoribb, irodalmi adatok alapján 78%-ban, míg a PKD2 mutációja 15%-ban fordul elő. Eddig több mint 2000 mutációt írtak le a PKD1-es génben, míg a PKD2-ben nagyjából 400-at (13). A PKD1-es gént érintő mutációk eredményezhetik a képződő fehérje megrövidülését (truncating mutation) vagy az aminosavakban bekövetkező változást. Ezek következtében a PC1 fehérje működése különböző mértékben csökken vagy megszűnik, ami részben magyarázza a fenotípus dóziszfüggő variabilitását. A fehérjemegrövidüléssel járó formák a legrosszabb prognózisúak. A PKD2-es gént érintő mutációk szintén funkcióvesztéssel járnak és csökkentik a fehérjeexpressziót (14). Emellett ritkább esetekben a PC1 éréseben részt vevő fehérjék génjeinek mutációi is felelőssé tehetőek a betegség kialakulásáért, amelyek elsősorban atípusos megjelenést eredményeznek. Ezek az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE), CFTR, glucosidáz II alpha subunit (GANAB), alfa-1,2-mannozil-transzferáz (ALG-9), DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member B11 (DNAJB11) gének, amelyek mutációi enyhébb megjelenésű formákat vagy kis bilaterális cisztákat eredményeznek (15).

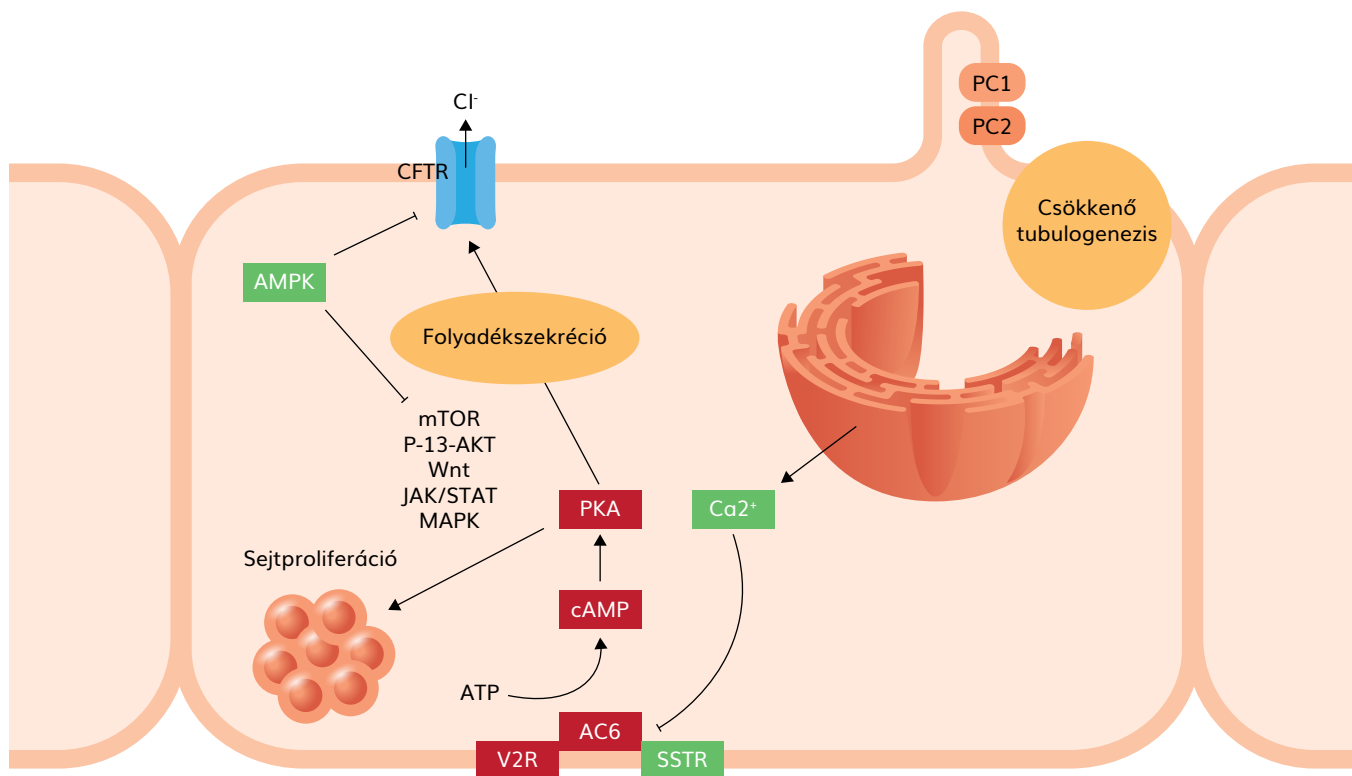
A cisztaképződés összetett folyamat, amelyben számos jelátviteli útvonal érintett. Az említett cAMP-útvonalon kívül szerepet játszik a tuberous sclerosis komplex (TSC) – mammalian target of rapamycin (mTOR), foszfatidilinozitol-3-kináz/proteinkináz-B (PI3K/Akt), Janus-kináz/signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT), (Wingless/Integrated) Wnt, G-protein-kapcsolt jelátviteli út egyaránt (1. ábra). Ezek között kiemelendők azok, amelyeknek a későbbiekben terápiás jelentősége is lehet.

- A PC1 fehérje képes aktiválni a heteromer G-proteineket, amelyek az AP1 transzkripciós faktor foszforilációját okozzák, amely végső soron a mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) aktivációját eredményezi, amely a proliferációt elősegíti (16, 17).
- Az mTOR jelátviteli útvonal kulcsfontosságú a sejtproliferációban, sejtnövekedésben, proteinszintézisben. A PC1 megakadályozza a tuberous sclerosis komplex inaktivációját, gátolva az mTOR aktivitását. ADPKD-ben a károsodott PC1 az mTOR fokozott aktivitásával fokozza a proliferációt (18).
- Mind a PC1, mind a PC2 modulálja a JAK-STAT útvonalat, amellyel gátolja a sejtproliferációt. Ezen funkció kiesése szintén fokozott cisztaképződéssel jár (19).
- A Wnt jelátviteli út szerepe a proliferáció, differenciáció kontrollálása, amely ADPKD-ben a károsodott PC-struktúra miatt túlaktiválódik (15).
- Az EGFR jelátviteli út fokozott aktivitása a veseciszták expanzióját eredményezi, illetve a nátriumreabszorpció által folyadékretencióhoz vezet (20).
- ADPKD-vel diagnosztizált betegekben a TGF- $\beta$ 1 szintjét magasabbnak találták az egészséges kontrollokhoz képest (21). Sejkultúrákban ennek gátlása a ciszták kialakulásának gátlását eredményezte (22).
- A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fokozott aktivitása jelen van az ADPKD-s betegekben. A RAAS diszregulációja különböző jelátviteli útvonalak aktiválásával hozzájárul a betegség progressziójához (23). A HALT-PKD vizsgálat, amely a hipertónia szerepét vizsgálta PKD-s betegekben, kimutatta, hogy a szigorú vérnyomáskontroll csökkenti a teljes veseméretet (total kidney volume – TKV), ugyanakkor ez független volt a farmakológiai kombinált RAAS-gátlástól (24).
- Az AMP-aktivált proteinkináz (AMPK) képes gátolni mind a CFTH-csatornát, mind az mTOR-útvonalat. ADPKD-ben az AMPK-útvonal szuppresszióját igazolták (25).

## Klinikai kép és a prognózis megítélése

A betegség klinikai képét a folyamatos progresszió jellemzi, amelynek hátterében a ciszták növekedése áll, ami már az intrauterin korban megkezdődik (26). Tünetei közé tartozik a hipertónia kialakulása, a haematuria, proteinuria megjelenése. Míg a ciszták növekedése egyenletes, a GFR progresszív lineáris csökkenése csak a renalis funkcionális rezerv kimerülése után, általában felnőttkorban (a mutáció típusától függően) jelentkezik. Jellemző a vesekőképződés, az uroinfekciók gyakoribb előfordulása, emellett a lágýéktáji, vesetáji fájdalom is (16). A betegség fenotípusa összefüggést mutat a genotípussal. A PKD1 genetikai hibáját hordozók fiatalabbak és őket – korukhoz viszonyítva – nagyobb veseciszták jellemzik (27).

1. ábra. Jelítviteli utak részvétele az ADPKD patogenezisében (16)



vörös = emelkedett ADPKD-ben; zöld = csökkent ADPKD-ben  
 AC6 = adenil-cikláz-6; AMPK = AMP-aktivált proteinkináz; cAMP = ciklikus AMP;  
 JAK-STAT = Janus-kináz/signal transducer and activator of transcription; mTOR = mammalian target of rapamycin;  
 MAPK = mitogénaktivált proteinkináz; PI3K/Akt = foszfatidilinozitol-3-kináz/proteinkináz-B; PC1 = policisztin-1;  
 PC2 = policisztin-2; PKA = foszfokináz-A; SSTR = szomatostatintinreceptor;  
 V2R = vazopresszin-2-receptor; Wnt = wingless/integrated jelítviteli út

Tekintve, hogy a policisztin fehérje számos szövetben expresszálódik, így extrarenalis manifesztációk előfordulása jellemző a klinikai képre. Leggyakrabban, nagyjából az esetek 90%-ában, májciszták jelennek meg a betegség lefolyása során (28). Emellett ciszták lehetnek a hasnyálmirigyben, lépben, mellékherében, jellemzők az agyi aneurysmák, illetve a különböző billentyűhibák, mint a mitralis prolapsus (15). A ciszták akár másodlagosan a vena cava inferior obstrukcióját és thrombosisát is okozhatják (29). A halálozás leggyakrabban cardiovascularis, és neurológiai történéseknek, például agyi aneurysmarupturának tulajdonítható. Fontos tény, hogy a ciszták malignus transzformációja ezen betegeknek nem jellemző (30, 31).

A diagnózis felállítása a klinikai gyakorlatban az ultrahangon látott kép alapján történik, amelyben a Ravine-kritériumok nyújtanak segítséget. Az ultrahang könnyen elérhető, viszont csak a 10 mm-nél nagyobb ciszták azonosíthatók megbízhatóan. A T2-súlyozott MR-, illetve CT-vizsgálat már a 2-3 mm-es ciszták detektálására is alkalmas. Ismeretlen genotípusú betegek esetén a diagnózis felállításánál figyelembe kell venni a beteg életkorát és a ciszták számát (32). Genetikai vizsgálat nem szükséges a diagnózis kimondásához, csak egyes atípusos esetekben, illetve lehetséges rokon vesedonoroknál. Ilyenkor a genetikai meghatározás Sanger-szekvenálással, illetve multiplex ligációs próba amplifikációjával történik (3).

A differenciáldiagnosztikai folyamat során számos betegség merül fel. Fontos elkülöníteni az egyéb cisztás vesebetegségektől,

mint a benignus cisztáktól, a medullaris szivacsvesétől, a sclerosis tuberosától, az angiomyolipomától, az AD tubulointerstitialis vesebetegségtől, az AD cisztás májbetegségtől, és az X-hez kötött domináns orofacioidigitalis szindrómától (15).

A prognózis meghatározásához, amely elsődleges fontosságú a terápia tervezésében, jelenleg három módszer áll rendelkezésünkre:

- A Mayo-klassifikáció elméleti alapja az, hogy feltételezi a vese egyenletes növekedését egy adott betegben, így egy adott korban elvégzett vesetérfogat-meghatározásból következtethetünk a cisztanövekedés progresszivitására, így a prognózisra. Nem szükséges tehát két, néhány év különbséggel végzett mérés, hanem például egy fiatal betegnél észlelt nagy vesék progresszív, míg idősebb korban mért relatíve kisebb vesék kevésbé progresszív betegségekre utalnak. A térfogat meghatározása MR- vagy CT-kép alapján történik (<https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>). Négy veseméret (sagittalisan, illetve coronalisan mért hosszúság, horizontálisan mért szélesség és mélység) és a fenti honlapon rendelkezésre álló kalkulátor segítségével kiszámolható a térfogat, aminek során egy, a magasságra illesztett veseméretet kapunk (height-adjusted total kidney volume – htTKV). Ennek alapján a betegek A–E progresszivitási csoportba sorolhatók, ahol a D–E csoportba tartozók tekinthetők rapidan progrediáló típusúaknak (3).

- A másik lehetőség a PROPKD-score (<https://adpkdsim.org/prognostic-tools/propkd-score>), amely a nemet, a 35 éves kor előtt jelentkezett hypertóniát és urológiai komplikációkat, illetve a mutáció típusát (PKD2, PKD1 megrövidüléssel vagy a nélkül) veszi figyelembe és pontozza 0–9-ig, és ezek alapján jelzi, hogy milyen életkorban várható az ESKD kialakulása (33, 34).
- Harmadik lehetőségként, a betegség előrehaladottabb eseteiben – amikor a vesék rezerv kapacitása már kimerült –, természetesen a becsült GFR (bGFR) változásán alapuló mérések állnak rendelkezésre. Ilyenkor a néhány év különbséggel mért értékek csökkenése alapján ítéljük meg a bGFR-vesztés éves mértékét. Amennyiben a bGFR-vesztés mértéke  $\geq 3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/év, akkor a betegség gyors progressziójának tekintendő.

## Terápia

Sajnos ma még nem áll rendelkezésünkre oki terápia a betegség kezelésére. A terápiás megközelítést 2016-ig elsősorban az életmódváltás, mediterrán diéta, só-, fehérje- és kalóriamegkorlátozás, a vérnyomáscsökkentés és a szövődmények kezelése uralta (35). A sómegkorlátozás elsődleges az ADPKD kezelésében. Két független vizsgálatban (HALT-PKD, CRISP) egyértelmű összefüggést találtak a sómegkorlátozás és a betegség progressziójának lassulása között (35). A fokozott vizeletnátrium-ürítés fokozott progresszióval társul, bár az extrém nátriummegkorlátozás patkánymodellben elősegítette a ciszták növekedését (35–37).

A fokozott folyadékbevitel (szabad víz) pozitív hatása jelenleg még nem egyértelmű, de a PREVENT-ADPKD és a DRINK vizsgálat alapján a nagy folyadékbevitel jótékony hatással bírhat. Az elképzelés szerint a folyadékbevitel növelése a vazopresszin szuppressziójával eredményezi a betegség progressziójának lassulását. Emellett fontos a hypertónia kezelése, amelyben elsődleges választás az ACE-gátlók és az ARB-k alkalmazása (38, 39). A HALT-PKD randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált prospektív, multicentrikus tanulmány egyrészt az intenzív RAAS-gátlás, másrészt a szigorú vérnyomáskontroll hatását vizsgálta az ADPKD progressziójában. Összevetette az ACE-gátló monoterápiában vagy kombinált ACE-gátló és ARB-terápiában részesülőket, valamint a szokásos és nagyon szigorú célvérnyomáskontroll szerinti betegeket a TKV-növekedés és a GFR-csökkenés tekintetében. A TKV éves növekedése alacsonyabb volt a nagyon szigorú vérnyomáskontrollált csoportban (5,6% vs. 6,6%;  $p=0,006$ ), ugyanakkor az eredmény független volt a RAAS-gátlás intenzitásától. A GFR-csökkenés ütemében nem találtak egyértelmű különbséget a csoportok között (40, 41).

A kalória- és fehérjemegkorlátozás szintén csökkentette a ciszták növekedését (42, 43). Mind az éhezés, mind a ketodiéta csökkenti az aerob glikolízist, patkánymodellben igazoltan gátolta a cisztaképződést (44).

## Tolvaptankezelés

A European Medical Agency 2015-ös ajánlásában szerepelt először a tolvaptan, mint terápiás lehetőség az ADPKD kezelésére. A European Renal Association (ERA) először 2016-ban tett ajánlást közzé a tolvaptan használatáról ADPKD-ben (45).

A tolvaptan egy szelektív vazopresszin-2-receptor-antagonista, rövid ideig ható kompetitív inhibitor. Az antidiuretikus hormon, az arginin vazopresszin, illetve annak másodlagos messengere, a cAMP a ciszták növekedését és a folyadékszekréciót elősegíti (1. ábra). Gátlásával a cAMP-szint csökken a gyűjtőcsatorna epithelialis sejtjeiben és a distalis tubulusokban, amellyel ezeken a predilekciós helyeken csökkenti a ciszták képződését és növekedését (46–48).

A TEMPO (Tolvaptan Efficacy and safety in Management of ADPKD and its Outcome) vizsgálatok voltak az elsők, amelyek ADPKD-ban igazolták a tolvaptan hatásosságát.

A TEMPO 3:4 egy fázis 3, multicentrikus, három évig tartó, kettős vak vizsgálat volt, amelybe 1445, 18–50 év közötti beteget vontak be. Ezen betegek esetében a TKV MRI-vel meghatározva 750 ml-nél nagyobb, míg a betegek vesefunkciója megtartott volt (bGFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Elsődleges kimenet a TKV változása volt, míg másodlagos végpontként a többi klinikai jellegzetességet is nézték. A kezelés alatt a TKV évenkénti növekedés szignifikánsan kisebb volt a tolvaptan kapó csoportban a placebohoz képest (2,8% vs. 5,5%;  $p<0,001$ ). A terápiás hatás elsősorban az első követési évben nyilvánult meg. Mind a vesetáji fájdalom, mind az uroinfekciók ritkábban jelentkeztek a tolvaptankezelésben részesülők között. A bGFR éves csökkenése szintén alacsonyabb volt a placebo-csoporthoz képest (-2,61 vs. -3,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p<0,001$ ). Emellett a gyógyszer megnyújtotta az ESRD kialakulásáig eltelt időt (49, 50). A mellékhatások jelentkezése a két csoport között nem tért el, ugyanakkor az aquaresishez köthető panaszok gyakoribbak voltak a tolvaptankezelésben részesülők között (49).

A TEMPO 4:4-ben ugyanezen betegeket még további két évig követték a hosszú távú hatásosság és biztonságosság megítélésére. Mindenki tolvaptankezelésben részesült és két csoportot alkottak: a kezdeti és ezután is tolvaptankezelésben részesülők, illetve a TEMPO 3:4 vizsgálatban placebót, majd 4:4 vizsgálatban tolvaptan kapók. A bGFR-nyereség egyértelműen megmaradt a kezdetben tolvaptan kapó csoportban, míg a bGFR-csökkenés lassulása megjelent a korábban placebót kapók között is, aminek mértéke hasonló volt a két csoport között. A bGFR-csökkenés nagyjából évente 1 ml/min-re volt mérsékelhető a kezeléssel. A TEMPO 4:4 vizsgálat hiányossága volt ugyanakkor a nem randomizált, hanem kohorsz-elrendezés, amely különbséget eredményezett mind a nem, mind a kezdeti TKV és a bGFR tekintetében (51, 52).

A 2017-ben publikált REPRISÉ volt az első randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat, amely csökkent vesefunkciójú betegekben vizsgálta a tolvaptan hatásosságát. Ebben az egyéves tanulmányban az elsődleges végpont már nem a TKV változása, hanem a bGFR-romlás mértéke volt. A bevásztott 18–55 év közötti betegek kezdeti bGFR-értéke 25–65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> közötti, míg idősebb, 55–65 év közötti betegek esetében ezen bevásztási bGFR 25–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> volt. Ebben a vizsgálatban is észlelték a bGFR-romlás lassulását a tolvaptankezelés mellett, amely évi 1,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-nek adódott (-2,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. -3,61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p<0,001$ ). Alcsoport-analízis során azt tapasztalták, hogy 55 éves kor felett a különbség a két csoport között nem szignifikáns (53). Ezen megfigyelés felhívja a figyelmet arra, hogy a gyorsan progrediáló betegek esetében korán el kell kezdenünk a tolvaptankezelést, illetve hogy a REPRISÉ vizsgálat beválogatási kritériumának megfelelő idősebb betegcsoport esetében kevesebb előnyre számíthatunk (52).

## Tolvaptankezelési ajánlás

2021. novemberben jelent meg először az ERA WGIDK (Working Group on Inherited Kidney Disease) és a European Rare Kidney Diseases Reference Network (ERKNet) régóta várt legújabb ajánlása a tolvaptan használatáról ADPKD-ben (2. ábra) (45). Sajnos gyermekek esetében nincsenek még adatok a tolvaptan használatáról, ezért az ajánlás csak 18 év felettiiek esetében indikálja a kezelés megkezdését.

Jelen ajánlás szerint a rapidan progrediáló betegek profitálhatnak legtöbbit a tolvaptan használatából. Fontos megvizsgálni, elsősorban az idősebb, 55 év feletti betegek esetében, hogy az bGFR-csökkenés hátterében egyéb komorbiditás nem áll-e, mert ilyen esetben a tolvaptankezeléstől nem várhatunk javulást.

A REPRISÉ vizsgálat alapján az ajánlás megfogalmazza, hogy érdemes elkezdni a gyógyszer szedését egészen 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bGFR-rel rendelkező betegek esetében is, mivel hónapokkal vagy akár egy évvel eltolhatja a vesepótló kezelés (renal replacement therapy – RRT) megkezdésének idejét. A gyógyszeres kezelés egészen az ESKD kialakulásáig folytatandó. Fontos tudni, hogy a tolvaptan bevezetése kezdetben minimális bGFR-romlással jár, ami a gyógyszer elhagyásával rendeződik – ez a kezdeti GFR-csökkenés hemodinamikai eredetűre utal. Emiatt amikor a beteg már RRT-re szorulna, célszerű elhagyni a gyógyszert, amely esetben még egy minimális vesefunkciójavulást érhetünk el. Mindenképp ajánlott a tolvaptankezelés megkezdése az 55 év alatti, 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bGFR feletti rapidan progrediáló betegek esetében.

Fontos megjegyezni, hogy a bGFR-csökkenés a betegség elején nem korrelál a betegség progressziójával, hiszen ekkor még a vese nagy rezervkapacitással bír, amely kompenzálja a vese-

károsodását. Ezért, elsősorban fiatal betegeknél, nem elegendő a bGFR alapján megítélni a betegség progresszióját. Ilyen esetben van alapvető jelentősége a vese volumenének változásán alapuló markerek megítélésére a progresszió becslésében.

A korai rapidan progrediáló betegség megítélésére több lehetőségünk is van. Mivel a TKV megítélése a hétköznapi klinikai gyakorlatban bonyolult, így az ajánlás elsődlegesen a bGFR-csökkenést veszi alapul. A többször, megbízhatóan négy éven keresztül minimum öt mérésrel igazolt 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-nyi éves bGFR-csökkenés alapján mondható ki a rapid progresszió. Emellett rendelkezésünkre állnak a már említett score-rendszerek. Ha a Mayo-klasszifikáció alapján a beteg az 1D-E csoportba tartozik, illetve ha a PROPKD-score >6, akkor a betegség rapidan progrediálóknak tekintendő. A PROPKD-score elsősorban akkor segítheti a döntéshozatalt, ha a bGFR-csökkenés, illetve a Mayo-klasszifikáció valamilyen oknál fogva nem megbízható.

A gyógyszer szedésénél egy telítődózt, majd egy fenntartó dózist javasolnak, amelyre háromféle rezsim áll rendelkezésre, lehet 45/15; 60/30 vagy 90/30 mg. Az első dózist reggel, a másodikat ezt követően nyolc órával kell bevenni. Az ajánlás szerint célszerű a legkisebb dózissal kezdeni, majd hétnaponta feltitrálni a 90/30 mg-os dózismaximumig, amennyiben a beteg jól tolerálja (52).

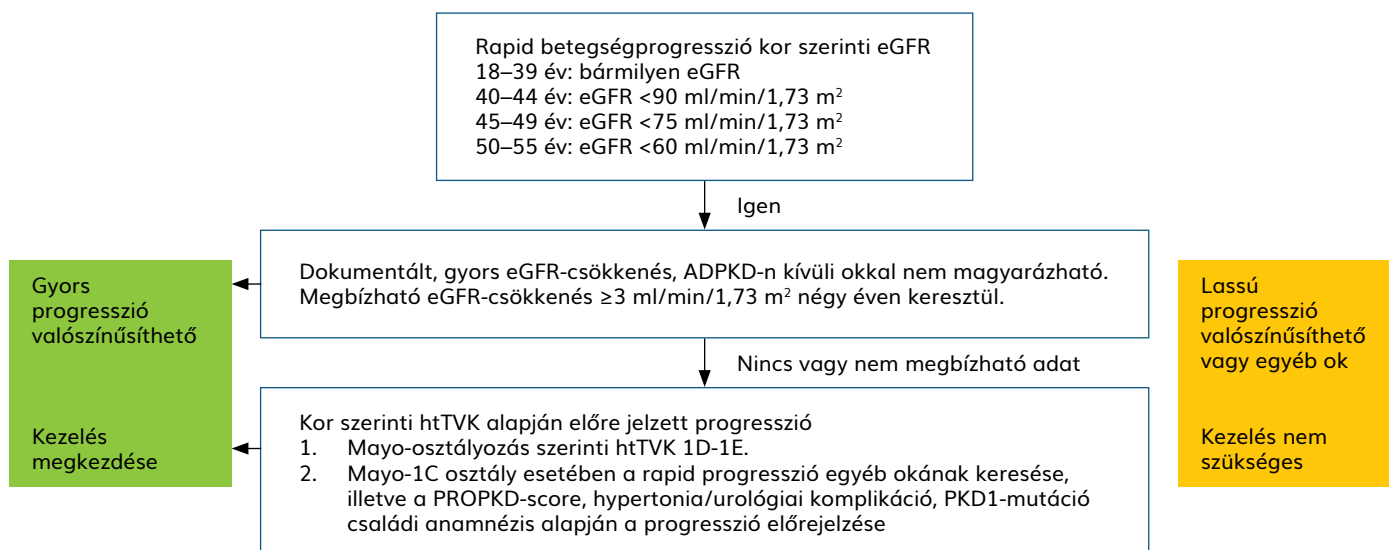
Sajnos, jelenleg nem áll rendelkezésre megbízható biomarker, amellyel követhetnénk a tolvaptan hatásosságát. Monitorozásához alkalmas lehet a vizeletozmolaritás, amelynek a csökkenése jelzi a megfelelő V2-receptor-gátlást, ez azonban a terápiás hatékonyságról nem ad információt, mivel sok esetben a vese kiindulási hígítóképessége már károsodott. A jövőben biomarker lehet a szolúbilis urokináz plazmonogén receptor, a copeptin vagy a β2-mikroglobulin (54, 55).

### 2. ábra. A tolvaptankezelés indikációja az ERA WGIDK/ERKNeT 2021-es ajánlása alapján (52)

#### ERA WGIDK/ERKNeT ajánlás 2021

V2-receptor-antagonista gyógyszer felírásának indikációja:

1. EGFR  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
2. Kor  $\leq 55$  év.
3. Valószínűsíthetően rapidan progrediáló betegség, az alábbi algoritmus alapján.



Sajnos a betegek gyógyszereszedési hűsége a mellékhatások miatt idővel gyakran csökken. A tolvaptan aquaretikus hatása polyuria, polydypsia formájában jelentkezik, amely sok esetben megnehezíti betegeink hétköznapjait. A napi vizeletmennyiség az élettani 1-2 l-ről akár 4-7 l-re is megnőhet. Ez az elsődleges oka annak, hogy sok beteg abbahagyja a terápiát (56). A polyuria csökkentésére lehetőség lehet a sómegszorítás bevezetése, a nycturia minimalizálása végett a délutáni dózis redukálása vagy thiazid diuretikumok használata – hasonlóan a diabetes insipidus kezeléséhez (57, 58). Emellett a másik ritka, de fontos mellékhatás a hepatotoxicitás, ami miatt a májenzimek szoros, az első 18 hónapban havi, majd ez követően háromhavi kontrollja javasolt. A májenzim-emelkedés reverzibilis, az akut májelégtelenség előfordulása kivételesen ritka.

A tolvaptankezelés alternatívjaként – hiszen a cél a V2-receptorok blokkolása – a fokozott folyadékbevitel is egy terápiás lehetőség. Ez esetben ugyanakkor – a tolvaptannal ellentétben – nem nő meg a keringő vazopresszinszint. A tolvaptankezelés mellett növekvő vazopresszinszint a V1a-receptorokon is hatva a prosztaglandin E2 növelésével csökkenti a vesében a nátrium- és vízreabszorpciót. Ezenfelül a fokozott folyadékbevitel nem képes 24 órán keresztül gátolni a V2-receptorokat, amelyek így – jellemzően az éjjeli órákban – gátlás nélkül maradnak (52, 59).

Az ADPKD jövőbeli kezelési lehetőségei lehetnek a teljesség igénye nélkül:

- Lixivaptan, amely a tolvaptanhoz hasonlóan egy V2-receptor-antagonista, amelynek májtoxicitása kisebb (52).
- A szomatosztatinok G-protein kapcsolt receptorhoz kötődve blokkolják az intracelluláris cAMP-termelődést a vesében és a májban, amelyek gátolják a folyadékszekréciót, proliferációt és apoptózisindukciót járnak. Emiatt a szomatosztatinanalógok terápiás lehetőséget jelentenek az ADPKD-betegeknél. Ezek az oktreotid, lanreotid, pazireotid. Fázis 2 vizsgálatokban (DIPAK1, ALADIN2) a TKV-növekedés és az bGFR-csökkenés lassulását írták le (60, 61).
- Az mTOR-inhibitorok, mint a sziriolimusz és everolimus, átlatkísérletek alapján szintén potenciális gyógyszerjelöltek lehetnének, de klinikai vizsgálatokban nem volt pozitív hatásuk a prognózisra (62, 63).
- A régóta használt metformin hatását ADPKD-ben kis esetszámú vizsgálatokban elemezték. Az első megfigyelés három, ADPKD-vel kezelt testvérpár esetében történt, ahol az egyik nővérnél 2-es típusú diabetes miatt metforminterápiát indítottak. A beteg progressziója háromszor lassabbnak bizonyult a testvéreiéhez képest (64). Egy másik retrospektív vizsgálatban a metformint szedő betegek bGFR-csökkenése 2,5% volt, míg a metforminra nem szedő betegek esetében ez 16%-nak adódott három év alatt (65). A metformin az AMP-aktivált proteinkináz aktivátora (AMPK), amely a CFTR és az mTOR gátlásán keresztül képes lassítani a cisztaképződést (1. ábra). Emellett az AMPK-tól függetlenül is gátolja a cAMP-szintet (66–68). A TAME PKD randomizált, placebokontrollált klinikai vizsgálatban 97, megtartott vesefunkciójú, 18–60 év közötti beteget vontak be: a metformin lassította a GFR-csökkenés ütemét (–1,71 vs. –3,07 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/év; p=0,2), ezzel szemben a TKV növekedése nem szignifikánsan magasabbnak adódott a gyógyszert szedők körében (3,87% vs. 2,16%; p=0,38) (69).
- A venglustat egy glükózil-ceramid-szintáz-inhibitor, amely a glükózil-ceramid-szint csökkentésén keresztül gátolja a sejtekben a glucosphyngolipid képződését. Mind egerekben, mind emberben kimutatták a glycosphyngolipidek szerepét a cisztogenezisben, így ez is terápiás lehetőség lehet a későbbiekben (70).
- Az EGFR-út vonal gátlása szintén jótékony hatással lehet cisztás vesebetegekben. A tesevatinib autoszomális recesszív PKD-modellben a ciszták növekedését gátolta (71).

## Összefoglalás

Az ADPKD, mint a leggyakoribb örökletes progresszív vesebetegség, jelentős hatással bír a betegek életkilátására, életminőségére és az egészségügyi ellátórendszerre. A betegek nagy része előbb-utóbb vesepótló kezelésre szorul. Míg a betegség patogenezisééről, genetikai hátteréről sokat tudunk, annak terápiája még nem megoldott. Az életmódbeli változásokon és a hipertonia kezelésén kívül ma a V2-receptor-antagonista tolvaptan képes a progressziót lassítani. Az ajánlásnak megfelelően kiválasztott betegpopulációban széles körű alkalmazása szakmailag megalapozott és indokolt.

Hazánkban a tolvaptan egyedi méltányossági támogatással elérhető olyan 18 év feletti betegek esetében, akiknél a krónikus vesebetegség 1–4. stádiumú, és igazolt, hogy a betegség gyors progressziójú. Használatával az ESKD kialakulásáig eltelt idő megnyújtható, így a klinikai gyakorlatban való széles körű elterjedésével a betegeink profitálhatnak.

## Irodalom

1. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007;369:1287-301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60601-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60601-1)
2. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359:1477-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0804458>
3. Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016;67:792-810. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.037>
4. Malekshahi T, Khoshdel Rad N, Serra AL, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Disrupted pathways and potential therapeutic interventions. *J Cell Physiol* 2019;234:12451-70. <https://doi.org/10.1002/jcp.28094>
5. Su Q, Hu F, Ge X, et al. Structure of the human PKD1-PKD2 complex. *Science* 2018;361. <https://doi.org/10.1126/science.aat9819>
6. Xu GM, Sikaneta T, Sullivan BM, et al. Polycystin-1 interacts with intermediate filaments. *J Biol Chem* 2001;276:46544-52. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107828200>
7. Grieben M, Pike AC, Shintre CA, et al. Structure of the polycystic kidney disease TRP channel Polycystin-2 (PC2). *Nat Struct Mol Biol* 2017;24:114-22. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3343>
8. Retailliau K, Duprat F. Polycystins and partners: proposed role in mechanosensitivity. *J Physiol* 2014;592:2453-71. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.271346>
9. Ma M, Tian X, Igarashi P, et al. Loss of cilia suppresses cyst growth in genetic models of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Genet* 2013;45:1004-12. <https://doi.org/10.1038/ng.2715>
10. Welling PA, Ho K. A comprehensive guide to the ROMK potassium channel: form and function in health and disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F849-863. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00181.2009>
11. Verschuren EHJ, Mohammed SG, Leonhard WN, et al. Polycystin-1 dysfunction impairs electrolyte and water handling in a renal precystic mouse model for ADPKD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;315:F537-F546. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00622.2017>
12. Cabrita I, Talbi K, Kunzelmann K, et al. Loss of PKD1 and PKD2 share common effects on intracellular Ca(2+) signaling. *Cell Calcium* 2021;97:102413. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2021.102413>

13. Dong K, Miao H, Jia X, et al. Identification of a pathogenic mutation in a Chinese pedigree with polycystic kidney disease. *Mol Med Rep* 2019;19:2671-9. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9921>
14. Vasileva VY, Sultanova RF, Sudarikova AV, et al. Insights Into the Molecular Mechanisms of Polycystic Kidney Diseases. *Front Physiol* 2021;12:693130. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.693130>
15. Reiterova J, Tesar V. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: From Pathophysiology of Cystogenesis to Advances in the Treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23. <https://doi.org/10.3390/ijms23063317>
16. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2019;393:919-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32782-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32782-X)
17. Arnaud T, Sellin L, Benzing T, et al. Cellular activation triggered by the autosomal dominant polycystic kidney disease gene product PKD2. *Mol Cell Biol* 1999;19:3423-34. <https://doi.org/10.1128/MCB.19.5.3423>
18. Dere R, Wilson PD, Sandford RN, et al. Carboxy terminal tail of polycystin-1 regulates localization of TSC2 to repress mTOR. *PLoS One* 2010;5:e9239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009239>
19. Bhunia AK, Piontek K, Boletta A, et al. PKD1 induces p21(waf1) and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK-STAT signaling pathway in a process requiring PKD2. *Cell* 2002;109:157-68. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00716-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00716-X)
20. Zheleznova NN, Wilson PD, Staruschenko A. Epidermal growth factor-mediated proliferation and sodium transport in normal and PKD epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:1301-13. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2010.10.004>
21. Kocer D, Karakukcu C, Ozturk F, et al. Evaluation of Fibrosis Markers: Apelin and Transforming Growth Factor-beta1 in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients. *Ther Apher Dial* 2016;20:517-22. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12412>
22. Elberg D, Jayaraman S, Turman MA, et al. Transforming growth factor-beta inhibits cystogenesis in human autosomal dominant polycystic kidney epithelial cells. *Exp Cell Res* 2012;318:1508-16. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.03.021>
23. Kim H, Park S, Jhee JH, et al. Urinary angiotensinogen level is associated with potassium homeostasis and clinical outcome in patients with polycystic kidney disease: a prospective cohort study. *BMC Nephrol* 2019;20:104. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1292-3>
24. Brosnahan GM, Abebe KZ, Moore CG, et al. Determinants of Progression in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Is it Blood Pressure or Renin-Angiotensin-Aldosterone-System Blockade? *Curr Hypertens Rev* 2018;14:39-47. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180322110209>
25. Rowe I, Chiaravalli M, Mannella V, et al. Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. *Nat Med* 2013;19:488-93. <https://doi.org/10.1038/nm.3092>
26. Grantham JJ. Rationale for early treatment of polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1053-62. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2882-8>
27. Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999;353:103-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03495-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03495-3)
28. Hogan MC, Abebe K, Torres VE, et al. Liver involvement in early autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:155-164.e156. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.051>
29. Maeda T, Uchida Y, Oyamada K, et al. Thrombosis in inferior vena cava due to enlarged renal cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Intern Med* 2010;49:1891-4. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3748>
30. Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis* 2001;38:777-84. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.27720>
31. 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(Suppl4):iv15-25. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu017>
32. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:205-12. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008050507>
33. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:13-23. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017050483>
34. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Rousseau A, et al. The PROPCKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:942-51. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015010016>
35. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:640-47. <https://doi.org/10.2215/CJN.03250410>
36. Henry HL, Luntao EM. Interactions between intracellular signals involved in the regulation of 25-hydroxyvitamin D3 metabolism. *Endocrinology* 1989;124:2228-34. <https://doi.org/10.1210/endo-124-5-2228>
37. Ilatovskaya DV, Levchenko V, Pavlov TS, et al. Salt-deficient diet exacerbates cystogenesis in ARPKD via epithelial sodium channel (ENaC). *EBioMedicine* 2019;40:663-74. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.01.006>
38. Wong ATY, Mannix C, Grantham JJ, et al. Randomised controlled trial to determine the efficacy and safety of prescribed water intake to prevent kidney failure due to autosomal dominant polycystic kidney disease (PREVENT-ADPKD). *BMJ Open* 2018;8:e018794. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018794corr1>
39. El-Damanawi R, Lee M, Harris T, et al. Randomised controlled trial of high versus ad libitum water intake in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: rationale and design of the DRINK feasibility trial. *BMJ Open* 2018;8:e022859. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3294762>
40. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402685>
41. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2267-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402686>
42. Kipp KR, Rezaei M, Lin L, et al. A mild reduction of food intake slows disease progression in an orthologous mouse model of polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310:F726-F731. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00551.2015>
43. Warner G, Hein KZ, Nin V, et al. Food Restriction Ameliorates the Development of Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1437-47. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015020132>
44. Torres JA, Kruger SL, Broderick C, et al. Ketosis Ameliorates Renal Cyst Growth in Polycystic Kidney Disease. *Cell Metab* 2019;30:1007-23.e1005. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.09.012>
45. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:337-48. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv456>
46. Wang X, Gattone V, 2nd, Harris PC, et al. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:846-51. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004121090>
47. Gattone VH, 2nd, Wang X, Harris PC, et al. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003;9:1323-6. <https://doi.org/10.1038/nm935>
48. Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:18-32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013040398>
49. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205511>
50. Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, et al. Tolvaptan and Kidney Pain in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Secondary Analysis From a Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:210-19. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.028>
51. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:477-89. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx043>
52. Muller RU, Messchendorp AL, Birn H, et al. An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:825-39. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab312>
53. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1930-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710030>
54. Meijer E, Bakker SJ, van der Jagt EJ, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:361-8. <https://doi.org/10.2215/CJN.04560510>

55. Meijer E, Boertien WE, Nauta FL, et al. Association of urinary biomarkers with disease severity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a cross-sectional analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;56:883-95. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.06.023>
56. Kramers BJ, van Gastel MDA, Boertien WE, et al. Determinants of Urine Volume in ADPKD Patients Using the Vasopressin V2 Receptor Antagonist Tolvaptan. *Am J Kidney Dis* 2019;73:354-62. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.09.016>
57. Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, et al. Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2017;91:493-500. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.018>
58. Kramers BJ, van Gastel MDA, Meijer E, et al. Case report: a thiazide diuretic to treat polyuria induced by tolvaptan. *BMC Nephrol* 2018;19:157. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0957-7>
59. Bankir L, Guerrot D, Bichet DG. Vaptans or voluntary increased hydration to protect the kidney: how do they compare? *Nephrol Dial Transplant*. 2021. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab278>
60. Meijer E, Visser FW, van Aerts RMM, et al. Effect of Lanreotide on Kidney Function in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The DIPAK 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:2010-19. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.15870>
61. Perico N, Ruggenenti P, Perna A, et al. Octreotide-LAR in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN 2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *PLoS Med* 2019;16:e1002777. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002777>
62. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:830-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003491>
63. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:820-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907419>
64. Capuano I, Riccio E, Caccavallo S, et al. ADPKD and metformin: from bench to bedside. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:1341-2. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01770-1>
65. Pisani A, Riccio E, Bruzzese D, et al. Metformin in autosomal dominant polycystic kidney disease: experimental hypothesis or clinical fact? *BMC Nephrol* 2018;19:282. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1090-3>
66. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, et al. Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:2462-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011498108>
67. Rees S, Kittikulsuth W, Roos K, et al. Adenylyl cyclase 6 deficiency ameliorates polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:232-7. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013010077>
68. Casarella A, Nicotera R, Zicarelli MT, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease and metformin: Old knowledge and new insights on retarding progression of chronic kidney disease. *Med Res Rev* 2022;42:629-40. <https://doi.org/10.1002/med.21850>
69. Perrone RD, Abebe KZ, Watnick TJ, et al. Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD). *Kidney Int* 2021;100:684-96. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.013>
70. Peterschmitt MJ, Crawford NPS, Gaemers SJM, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Oral Venglustat in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021;10:86-98. <https://doi.org/10.1002/cpdd.865>
71. Sweeney WE, Frost P, Avner ED. Tesevatnib ameliorates progression of polycystic kidney disease in rodent models of autosomal recessive polycystic kidney disease. *World J Nephrol* 2017;6:188-200. <https://doi.org/10.5527/wjn.v6.i4.188>

## REFERÁTUM

# A magas vérnyomásban szenvedő felnőtt személyek cardiovascularis eseményeinek gyakorisága az általánosan alkalmazott antihypertensív szerek esti, illetve reggeli adásakor: az Egyesült Királyságban végzett TIME prospektív, véletlenszerű betegbeválasztásos, nyílt elrendezésű, vak végpontú klinikai vizsgálat eredményei

Isla S. Mackenzie, Amy Rogers, Neil R. Poulter, Bryan Williams, Morris J. Brown, David J. Webb, et al. TIME Study Group: Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*, előzetes elektronikus közlés: 2022. 10. 11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01786-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-X)

Korábbi tanulmányok eredményei felvetették, hogy az antihypertensív gyógyszerek esti adása kedvezőbb kimenettel járhat, mint a reggeli adagolás. A „Treatment in Morning versus Evening” (TIME) tanulmányban azt vizsgálták, vajon a magas vérnyomásban szenvedő páciensekben az általánosan alkalmazott vérnyomáscsökkentő gyógyszerek esti adása javítja-e a cardiovascularis kimenetelt, a reggeli adással összehasonlítva. A TIME prospektív, a napi gyakorlatot tükröző, decentralizált, párhuzamos csoportos klinikai vizsgálatot az Egyesült Királyságban végezték, amelybe 18 éves vagy idősebb, hypertóniában szenvedő, legalább egy vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedő személyeket vontak be. Kizárták a tanulmányból azokat a pácienseket, akik váltott műszakban rendszeresen éjszaka is dolgoztak, vagy akik naponta 1-nél többször

szedtek vérnyomáscsökkentő gyógyszert. A megfelelő pácienseket véletlenszerűen, 1:1 arányban, korlátozás, előzetes kockázatelemzés vagy minimális feltételek meghatározása nélkül vonták be, és a megszokott vérnyomáscsökkentő gyógyszereiket vagy reggel (06:00–10:00 óra) vagy este (20:00–00.00 óra) vették be. Amennyiben a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek között diureticum is volt, az esti gyógyszerbevételi csoportba sorolt személyeket megkérték, hogy a vizelethajtót is a többi gyógyszerrel együtt vegyék be, de ha nycturia jelentkezett, lehetséges volt csak a diureticumnak a koraesti, 18 órakor történő bevétele is. A bevonás előtti szűrés, a vizsgálatban részvételhez az írásos beleegyezés, a véletlenszerű besorolás és a követés elektronikusan, a tanulmány honlapján keresztül vagy



email formájában történt. A követési kérdőíveket a résztvevők a besorolás után egy hónappal, majd háromhavonta töltötték ki, minden esetben arra rákérdezve, hogy az előírt időpontban veszik-e be a gyógyszereket és az előző kontroll óta volt-e valamilyen nemkívánatos vagy a vizsgálat szempontjából fontos esemény. Amikor a követéskor a páciens azt jelezte, hogy nem a besorolásnak megfelelő időpontban szedi a vérnyomáscsökkentő gyógyszereit, rákérdeztek, hogy ennek az oka mellékhatás, orvosi tanács vagy valamilyen kényelmetlenség volt-e, de a személy továbbra is bennmaradt a vizsgálatban. A tanulmány kezdetekor arra is rákérdeztek, hogy kinek van otthoni vérnyomásmérője és hajlandó-e a mérési eredményeket beküldeni. A betegeket követték és elemezték a vascularis eredetű halálozást vagy a nemhalálos myocardialis infarctust vagy a nemhalálos szélütést magába foglaló elsődleges összetett végpont bekövetkezésének a gyakoriságát. A másodlagos végpontok közé tartoztak a nemhalálos myocardialis infarctus vagy a szélütés miatti kórházi kezelés, a vascularis eredetű halál, a teljes halálozás, a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés vagy halál, a gyógyszereszedés időpontjának a betartása, a nemkívánatos események (elesés, törések, egyéb nemkívánatos események). Szemészeti kérésre a másodlagos végpontok közé sorolták a glaucoma miatti kórházi kezelést (mivel az éjszakai hypotonia ronthatja a glaucomát). A végpontokat a vizsgálati személy jelentése vagy a Nemzeti Egészségügyi Szolgálat adatbázisában rögzített jelentés alapján határozták meg, amit egy olyan bizottság minősített, amelyik nem ismerte az adott egyén vizsgálati csoportba besorolását. Minden, véletlenszerű besorolásra került személynél (intention-to-treat population) elemezték az elsődleges végpont elsőként bekövetkezett eseményéig eltelt időt. Minden olyan személynél értékelték a biztonságosságot is, aki legalább egy utánkövetési kérdőívet visszaküldött. Számos elemzési alcsoportot is képeztek az életkor, a nem, a BMI, a dohányzás, az anamnézisben szereplő szívroham, szélütés, cardiovascularis betegség, diabetes mellitus, egy adott gyógyszercsoportba tartozó antihypertensivum alkalmazása vagy annak mellőzése figyelembe vételével. A közleményben a teljes TIME tanulmány eredményeit ismertették. 2011. december 17-től 2018. június 5-ig 24 610 személynél végeztek szűrővizsgálatot a bevonhatóság megítélésének a céljával, és 21 104 pácienszt soroltak be véletlenszerűen az esti (n=10 503) vagy a reggeli (n=10 601) gyógyszerbevételi csoportba. A vizsgálati csoportokba sorolt páciensek klinikai jellemzői kiegyensúlyozottak voltak. A tanulmányba bevonáskor

a résztvevők átlagos életkora 65,1 év (SD 9,3), a férfiak aránya 57,5% (n=12 136), a nők aránya 42,5% (n=8968), a fehér bőrű páciensek száma 19 101 (90,5%), a fekete, az afrikai, a karibi vagy a fekete brit személyeké 98 (0,5%) volt, az etnikum nem szerepelt 1637 résztvevőnél (7,8%). A tanulmány befejezése előtt az esti gyógyszerbevételi csoportból 437 (4,2%), a reggeli gyógyszerbevételi csoportból 434 (4,1%) halt meg. 2725 páciensnek az anamnézisében volt cardiovascularis betegség (13,0%). A tanulmány teljes követési idejének a végéig (2021. március 31.) a páciensek medián követési ideje 5,2 év (interquartilis tartomány 4,9–5,7) volt. Az esti gyógyszerbevételekre besorolt 10 503 résztvevő közül 529-nél (5,0%), a reggeli gyógyszerbevételi csoportba besorolt 10 601 személy közül 318-nál (3,0%) idő előtt befejezték a követési időszakot. Az elsődleges vizsgálati végpont az esti gyógyszerbevételi csoportban 362 résztvevőnél (3,4%) következett be (0,69 esemény [95% konfidenciaintervallum – CI 0,62–0,76] /100 páciens-év), a reggeli gyógyszerbevételi csoportban 390 páciensnél (0,72 [95% CI 0,65–0,79] / 100 személy év), ami alapján a nem illesztett kockázati arány 0,95 [95% CI 0,83–1,10]; p=0,53) volt. A másodlagos végpontok gyakoriságában és az alcsoportok szerinti elemzéskor sem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A kezelési csoportba sorolás nem járt biztonságossági kockázattal. Egyes mellékhatások (pl. bizonytalanságérzés, megsédülés, emésztőszervi panaszok) a reggeli gyógyszereszedéskor, mások (éjszakai és napközbeni toalett-használat) az esti gyógyszerbevételekor voltak gyakoribbak. Az otthoni vérnyomásmérővel rendelkező személyek közül az esti gyógyszerbevételi csoportból 82%, a reggeli adagolási csoportból 79,8% küldött be legalább 1 vérnyomásmérési sorozatot. A vérnyomásmérések 08:00–09:00, illetve 22:00–23:00 órákban történtek. A gyógyszereket este szedő csoportnak a reggeli vérnyomása volt átlagosan 1,8/0,4 Hgmm-rel alacsonyabb, az esti vérnyomása viszont 1,1/0,9 Hgmm-rel magasabb, mint a gyógyszert reggel bevevő csoportban (a különbség statisztikailag szignifikáns volt). A TIME tanulmány eredményei alapján, az antihypertensiv gyógyszerek esti bevétele vagy reggeli bevétele nem különbözött a jelentős cardiovascularis események bekövetkezésének a kockázatában. A pácienseknek azt lehet tanácsolni, hogy a rendszeresen előírt antihypertensiv gyógyszereket bármely olyan időpontban bevehetik, amelyek számukra a legkevesebb nemkívánatos hatással jár.

Vályi Péter