

postgraduální nefrologie

číslo 3

nezávislý informační bulletin | ročník XXII | září 2024

ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

PŘEDSEDKYNĚ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

ČLENOVÉ

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky
1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.
Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Prof. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická
a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., FCMA
I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.
I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA
Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.
Oddělení dětské nefrologie, Pediatrická klinika 2. LF UK a FN
v Motole, Praha

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

3 Domácí dialyzační metody

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

NÁZOR HOSTA

9 Léčba nemocných s mnohočetným myelomem a renálním selháním

Prof. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D., MBA

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

14 Riziko rozvoje aHUS při *post partum* krvácení – má smysl podávat inhibitory komplementu?

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

18 Semaglutid u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin významně snižuje renální i kardiovaskulární riziko

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

21 Cysty ledvin a chronická renální insuficience u pacientů s autozomálně dominantním Alportovým syndromem

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

23 Cirkulující autoprotilátky proti nefrinu u podocytopatií

*Doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA*

25 Geografická a rasová variabilita renálních, kardiovaskulárních a bezpečnostních výsledných parametrů s kanagliflozinem: Sekundární analýza randomizované studie CREDENCE

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

KAZUISTIKY

27 Trombóza renálních stentgraftů jako příčina akutního selhání ledvin

*MUDr. Ester Kurašová; MUDr. Miroslav Hrubý; MUDr. Jiří
Orság, Ph.D.; MUDr. Kamil Žamboch, Ph.D.; MUDr. Viktor Klementa;
prof. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.; prof. MUDr. Martin Köcher, Ph.D.;
doc. MUDr. Filip Čtvrtlík, Ph.D.; MUDr. Zdeněk Sekanina*

31 „Až rychle progredující“ tubulointersticiální nefritida – kazuistika

*MUDr. Michal Sýkora; MUDr. Renáta Lažanská; MUDr. Karolína
Krátká, Ph.D.; MUDr. Martin Havrda, MHA; doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.;
MUDr. Olga Snižková; prof. MUDr. Ivan Rychlík CSc., FASN, FERA*

VDÁVÁ ČESKÁ NADACE PRO NEMOCI
LEDVIN VE SPOLUPRÁCI S ČESKOU
NEFROLOGICKOU SPOLEČNOSTÍ
A SPOLEČNOSTÍ PRO ORGÁNOVÉ
TRANSPLANTACE ČLS JEP

ČK Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



Informační bulletin Postgraduální nefrologie • Vydává 4× ročně MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.



MEDICAL TRIBUNE CZ

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: Mgr. Klára Procházková, Mgr. Dagmar Fousková

Grafická úprava a zlom: David Weil, Petr Tkadlec, Barbara Fléglová

ISSN: 1214-178X

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

Názory publikované v tomto periodiku se nemusejí nutně shodovat s názory nakladatele nebo sponzora.

Copyright © 2024 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována ani rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv.

Domácí dialyzační metody

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Domácí dialyzační metody, domácí hemodialýza a peritoneální dialýza, jsou léčbou srovnatelnou s hemodialýzou v centru pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, kteří nemohou podstoupit transplantaci ledviny nebo na ni čekají. Přestože většina pacientů nemá medicínské kontraindikace k domácí léčbě a ta má oproti dialýze v centru jisté výhody, její využití je celosvětově nízké. I když při správné predialyzační edukaci preferuje domácí dialýzu kolem 70 % pacientů, pouze 10 % pacientů je poté domácí metodou skutečně léčeno. V České republice je to kolem 5 % pacientů. Ošetřující nefrolog, jeho znalost a zkušenost s domácími metodami má na definitivním rozhodnutí významný podíl.

KLÍČOVÁ SLOVA: dialýza – domácí hemodialýza – hemodialýza v centru – chronické onemocnění ledvin – peritoneální dialýza – přežití – výběr metody

Počet pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) celosvětově stoupá. V roce 2010 byly dialyzovány po celém světě přibližně dva miliony pacientů. V důsledku prodlužujícího se přežití celkové populace, poklesu mortality dialyzovaných pacientů, rostoucí incidence CKD, rozšíření indikačních kritérií pro náhradu funkce ledvin a širšího přístupu k dialyzační léčbě v zemích s nízkým a středním příjmem se předpokládá, že do roku 2030 se tento počet zdvojnásobí.¹ Se zlepšením dialyzačních technik a vyšší dostupností transplantací ledvin se přežití pacientů s terminálním selháním ledvin (ESKD) prodlužuje. Nezřídka tak procházejí během života s ESKD několika modalitami náhrady funkce ledvin. Optimální metodou náhrady funkce ledvin je transplantace, ideálně preemptivní (před nutností zahájení pravidelné dialyzační léčby). Ta se ale, v důsledku řady faktorů včetně pozdní reference k nefrologovi, absence živého dárce či vlivu komorbidit, uskuteční u minimálního počtu pacientů. I pacienti s indikací ke transplantaci se v období čekání nebo po transplantaci po selhání funkce štěpu většinou nevyhnou nějaké dialyzační metodě. Stejně tak u některých významně křehkých pacientů nebo pacientů v pokročilém věku je k optimalizaci kvality a případně délky života vhodnější přistoupit ke konzervativní léčbě.

Domácí metody dialýzy, tj. peritoneální dialýza (PD) a domácí hemodialýza (home hemodialysis, HHD), jsou spojeny s větší samostatností pacienta a spokojeností s léčbou ve srovnání s modalitami v centru. Přesto kromě

omezeného počtu zemí, jako je Hongkong, Thajsko, Mexiko, Kanada, Nizozemsko, Island, Finsko, Dánsko, Austrálie a Nový Zéland, kde je domácími metodami léčeno více než 20 % dialyzované populace, je míra využívání domácí dialýzy celosvětově nízká. V České republice bylo v roce 2022 peritoneální dialýzou léčeno 3,9 % (Česká statistická ročenka) a domácí hemodialýzou 1,4 % z celkového počtu pacientů v pravidelném dialyzačním programu. Podle ERA-EDTA Annual Report 2021, co se týče HHD, je prevalence v Evropě podobná, nejvyšší zastoupení má ve Finsku a Srbsku, kde je touto metodou léčeno kolem 2 % dialyzovaných pacientů, využití PD se napříč Evropou výrazně liší. Pohybuje se mezi 8–34 %. Česká republika patří mezi státy s nejnižší penetrací PD spolu s Bosnou a Hercegovinou, Řeckem a Rumunskem.

Peritoneální dialýza se nejčastěji aplikuje jako kontinuální ambulantní PD (CAPD) s ručními výměnami nebo automatická PD (APD). Pacientovi je laparoskopicky v celkové anestezii, výjimečně v lokální anestezii punkční metodou, zaveden peritoneální katétr. V ideálním případě je poté katétr tři týdny pouze proplachován, aby došlo k jeho správnému vhojení. Pokud je nutné bezprostřední zahájení dialýzy, může být použit katétr zahájen ihned po implantaci. Při CAPD se většinou provádějí čtyři ruční výměny (napuštění nového dialyzačního roztoku, vypuštění dialyzátu z dutiny břišní) denně. APD umožňuje velké množství automaticky prováděných nočních výměn pomocí přístroje. To zvyšuje pacientovi denní svobodu,

kdy většinou nemusí provádět ruční výměny, na druhou stranu to vyžaduje celonoční připojení pacienta k přístroji. Pacienti provádějící si ruční výměny jsou napojováni k napouštěcím a vypouštěcím vakům pouze po dobu výměny, tj. přibližně 20 minut. V ideálním případě se jedná o kontinuální metodu, to znamená, že tekutina v dutině břišní zůstává trvale, s pravidelnými výměnami. Tím docílíme i redukce nežádoucích účinků spojených s intermitentní hemodialýzou, snížení postdialyzační únavnosti a kardiovaskulární nestability. PD je vhodná pro pacienty se srdečním selháním, po náhradách chlopní, s ischemickou chorobou dolních končetin, u nichž je kontinuální ultrafiltrace k udržení stabilní euolemie terapeutickou výhodou. Přes velké obavy je absolutních kontraindikací k léčbě PD pouze několik – těžké zánětlivé onemocnění střeva, recidivující divertikulitida, diafragmatické defekty, abdominální absces a přetrvávající problémy s hygienou.² Poslední absolutní kontraindikací jsou intraperitoneální extenzivní adheze, které nelze chirurgicky rozrušit. Je však potřeba říci, že míra srůstů po předchozích nitrobřišních operacích nebo afekcích je nepredikovatelná na základě anamnézy. Stupeň jizvení není možno odhadnout, dokud nedojde k vizualizaci dutiny břišní během laparoskopické implantace peritoneálního katétru.³ Naopak vyšší věk, diabetes, obezita, polycystická choroba jater a ledvin, divertikulóza, portální hypertenze, transplantace jater kontraindikací k PD nejsou.⁴ Terapie může být prováděna vyškolenou sestrou (tzv. asistovaná PD). Většinou dochází dvakrát denně pacienta na APD napojit k cyklu a odpojit od něj, což umožňuje využití metody u starších a křehkých pacientů. Historicky byla účinnost dialýzy hodnocena mírou eliminace malých solutů pomocí KT/V urea a clearance kreatininu. Randomizované kontrolované studie nicméně vztah mezi mírou odstraněných nízkomolekulárních látek a přežitím jednoznačně nepotvrdily. Nejvýznamnějším prediktorem přežití je reziduální renální funkce, proto by mělo být naší primární snahou co nejdelší udržení diurézy. Samozřejmě u anurických pacientů má peritoneální clearance solutů jistou roli. U těchto pacientů je eliminace látek závislá pouze na odstraňování dialýzou, ani u nich však nepanuje shoda a není dostatečná evidence o cílovém KT/V. Na druhou stranu jsou k dispozici data ukazující na parametry významněji ovlivňující přežití, jako je stav hydratace a koncentrace albuminu v séru jako míra komorbidit.⁵⁻⁷ I s ohledem na glukózovou nálož spojenou se zvyšováním dávky dialýzy a její negativní účinky se biochemický koncept posuzování účinnosti dialýzy přesouvá k přístupu hodnocení celkového stavu pacienta. Tento přístup je zaměřen na hodnocení klinického stavu pacienta, stavu nutrice a hydratace, biochemické výsledky jsou pouze jedním ze sledovaných parametrů. Cílem je individualizovaná preskripce dialyzačního režimu zajistit pacientovi vysoce kvalitní dialýzu s ohledem na kvalitu života s přihlédnutím k zátěži, kterou dialýza přináší.

Domácí hemodialýza se jako intermitentní terapie v mimotělním oběhu do jisté míry podobá hemodialýze

v centru. Pacient si proceduru provádí v domácím prostředí, většinou čtyřikrát až šestkrát týdně, procedura trvá tři až pět hodin. Modalita umožňuje větší individualizaci preskripce k dosažení terapeutických cílů a přizpůsobení se životnímu stylu pacienta. Vzhledem k vyšší frekvenci procedur oproti intermitentní HD v centru je dosahováno adekvátní ultrafiltrace při nižších ultrafiltračních rychlostech, čímž se metoda přibližuje více k nativní funkci ledvin. Princip přístrojů určených k domácí hemodialýze se liší od dialyzačních strojů užívaných na střediscích. Přístroj je přenosný. Rychlost toku dialyzátu je nízká, pohybuje se mezi 100–300 ml/min, s cílem, aby poměr průtoku dialyzátu k průtoku krve byl nízký (tzv. flow fraction [FF]; $FF = (Q_d + \text{rychlost ultrafiltrace})/Q_b$), což umožňuje vysokou saturaci dialyzátu uremickými toxiny a maximální využití objemu dialyzátu. Cílová FF se pohybuje mezi 20–40 %, kdy je dosahováno 90–95% saturace dialyzátu ureou. To je zásadní rozdíl oproti tradičnímu principu dialýzy, který je postaven na vysokém objemu dialyzátu a jeho vysokém průtoku (500–800 ml/min) s cílem zvýšit difuzní gradient, a tím navýšit dialyzační účinnost. Pro klasickou čtyřhodinovou dialýzu v centru o průtoku dialyzátu Q_d 500 ml/min je tak potřeba více než 120 litrů purifikované vody, k proceduře HHD stačí 30–60 l. Pro preskripci je potřeba stanovit objem dialyzátu, krevní průtok, ultrafiltrační rychlost a FF. Přístroj poté automaticky spočítá délku procedury a rychlost průtoku dialyzátu k tomu, aby byly splněny zadané parametry a dosaženo cílové účinnosti dialyzační procedury. K dosažení cílové týdenní účinnosti odhadované pomocí standardního KT/V ($\text{std}KT/V$) > 2 je potřeba odvodit single-pool KT/V jednotlivých procedur na základě množství procedur během jednoho týdne. Při pěti procedurách za týden je cílové $spKT/V$ jedné procedury 0,6, při čtyřech procedurách je 0,8 a při třech je potřeba dosáhnout $spKT/V$ 1,2.^{8,9} Dialyzační roztok může být buď připravován v přístroji speciálním purifikačním systémem z vody z vodovodního řádu, nebo může pacient používat vaky s předpřipraveným dialyzačním roztokem. Pokud je roztok vyráběn čištěním vody z řádu, trvá příprava okolo osmi hodin. K antikoagulaci pro prevenci srážení v mimotělním oběhu je nejčastěji používán nízkomolekulární heparin, u některých pacientů není antikoagulace vůbec nutná. Nejvýznamnější překážkou na straně pacientů bývají obavy z vlastního napichování arteriovenózní fistule (AVF). Ke snazšímu překonání této bariéry vede zaučování kanylace během pravidelných dialýz v centru, kdy se pacient pod dohled sestry postupně učí techniku napichování bez stresu z neúspěchu. Stále platí, že arteriovenózní fistule je přístupem volby. Pokud ale po edukaci zůstávají obavy z vlastní kanylace pro pacienta nepřekonatelné a jsou jedinou bariérou pro preferenci domácí hemodialýzy, měl by být permanentní tunelizovaný katétr pro tuto skupinu pacientů akceptovatelným přístupem.¹ Techniku napichování (metoda knoflíkové dírky, napichování ostrou jehlou) je potřeba volit individuálně s ohledem na rizika a benefity obou metod u každého pacienta. Meto-

da knoflíkové dírky je spojena s vyšším rizikem infekčních komplikací, evidence o nižší bolestivosti při napichování je slabá. Na druhé straně, časté napichování AVF ostrými jehlami, což u HHD platí, je jednoznačně spojeno s vyšším rizikem komplikací AVF, jako je aneurysma či trombóza. Návlek kanylace metodou knoflíkové dírky vyžaduje kratší dobu návleku a u některých pacientů je pro „jednoduchost“ metodou volby. Stejně tak u pacientů s krátkým segmentem vhodným ke kanylaci, u AVF s malým průměrem nebo hluboko uložených. Každá infekce přístupu by měla být adekvátně léčena a pacient reedukován ohledně sterilních zásad a techniky napichování. Z HHD profitují pacienti s refrakterní hyperhydratací, srdečním selháním, perzistující hypertenzí a hyperfosfatemii, s nedostatečnou účinností intermitentní HD prezentující se intradialytickou hypotenzí a nedostatečnou kontrolou uremické symptomatologie nebo pacienti s dlouhým trváním poddialyzační restituce stavu. Intenzivní HD je doporučována během těhotenství. Kontraindikací jsou kardiovaskulární nestabilita včetně arytmií, záchvatovitá onemocnění, recidivující stavy poruchy vědomí, nekompenzované psychózy a abúzus drog a alkoholu. Přítomnost další osoby během procedury je doporučována, nicméně absence není absolutní kontraindikací.

Kardiovaskulární onemocnění je hlavní příčinou morbidit a mortality pacientů s ESKD. Kardiovaskulární mortalita je u dialyzovaných 10–20krát vyšší oproti všeobecné populaci.¹⁰ Prevalence tachy- a bradyarytmií je vysoká, přibližně 25 % pacientů umírá náhlou smrtí.^{11,12} Hyperhydratace spojená s volumdependentní arteriální hypertenzí vede k remodelaci levé komory a dalším strukturálním a funkčním maladaptivním změnám myokardu. Při konvenční intermitentní hemodialýze dochází u pacientů často k cyklům hypervolemie spojeným s nutností rychlé a agresivní ultrafiltrace, což může vést k přechodné orgánové ischemii, často označované jako omráčení, a to i v případech, že není přítomna významná hypotenze. Zmírnění škodlivého cyklu hypervolemie a odstraňování objemu souvisejícího s hemodialýzou lze dosáhnout častější hemodialýzou. Při častějších dialyzačních procedurách není nutné odstraňovat tak vysoký objem tekutin v porovnání s mezidialyzačními přírůstky při centrové HD, což dovoluje nižší rychlost ultrafiltrace. Kromě nižší ultrafiltrační rychlosti dochází při delších dialyzačních procedurách k vyššímu odstraňování středně velkých uremických toxinů, jako jsou fosfáty, vazoaktivní působky.

Prevalence arteriální hypertenze je u dialyzovaných častá, stejně tak jako převodnění v důsledku retence soli a tekutin. Koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP), negativního prediktoru kardiovaskulární morbidit a mortality dialyzovaných pacientů, který i částečně reflektuje extracelulární objemové přetížení, jsou při selhání ledvin zvýšené a dále rostou se zvýšeným diastolickým plicním tlakem síní a komor, systolickou a diastolickou dysfunkcí levé komory (LK), hypertrofií LK a závažností srdečního selhání.¹³ Velikost extracelulárního objemové-

ho přetížení také přímo souvisí se závažností spánkové apnoe.¹⁴ Kardiovaskulární benefit intenzivní hemodialyzační léčby v porovnání s konvenční hemodialýzou je jednoznačně prokázán. Pacienti na frekventní hemodialyzační léčbě dosahují lepší kontroly krevního tlaku, mají nižší výskyt intradialyzačních hypotenzí.^{15,16} V některých studiích byly frekventnější dialýzy spojeny s redukcí hypertrofie LK a je popsáno i zlepšení ejekční frakce.^{17–19} Při PD jsou tekutiny odstraňovány kontinuálně, nedochází k rychlým změnám extracelulárního objemu. Přesto je prevalence hypertenze u PD pacientů vysoká, vyskytuje se až u 80–90 % z nich.²⁰ Korekce krevního tlaku u dialyzovaných pacientů úzce souvisí se správným odhadem stavu hydratace. Ten je u pacientů léčených PD determinován nejen dietními opatřeními, léčbou diuretiky, reziduální renální funkcí, ale zejména charakteristikami peritoneální membrány. Alterace peritonea fibrotizací, neoangiogenezí a inflamací v průběhu léčby PD ovlivňuje jeho ultrafiltrační schopnost. Ultrafiltrační selhání s nemožností udržení euvolemie je nejčastějším důvodem transferu pacientů na hemodialýzu. Prevence infekčních komplikací, snaha o co nejnižší zátěž glukózovými dialyzačními roztoky s vysokou koncentrací glukózy a léčba blokátory AT₁ pro angiotenzin II (ARB) nebo inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) k zabránění fibrotizaci peritonea a udržení reziduální renální funkce by měly patřit k základním terapeutickým opatřením.^{21,22}

Četnost srdečního selhání v populaci dialyzovaných je vysoká s 60% dvouletým přežitím po stanovení diagnózy.²³ Randomizované kontrolované studie podporují zachování ejekční frakce LK u pacientů s častějšími nebo delšími hemodialyzačními procedurami.²⁴ Informací dokumentujících vliv častější hemodialýzy na geometrii a funkci pravé komory srdeční je poměrně málo, nicméně dosavadní data naznačují, že intenzivnější hemodialýza může minimalizovat výkyvy extracelulárního objemu a modulovat jak systolický tlak v pravé komoře, tak plicní arteriální tlak.²⁵ Podle údajů z US Renal Data System byly denní HHD (n = 3 480) spojeny s nižším rizikem (poměr rizik [HR] 0,69, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,62–0,77) hospitalizace pro srdeční selhání ve srovnání s odpovídající populací hemodialyzovaných v centru (n = 17 400).²⁶ HHD tak může poskytovat fyziologičtější a více kardioprotektivní způsob poskytování dialyzační léčby ve srovnání s konvenční hemodialýzou. Přibližně 10–20 % pacientů, kteří jsou léčeni peritoneální dialýzou, má srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí.²⁷ Peritoneální dialýza je díky kontinuální ultrafiltraci a větší hemodynamické stabilitě vhodnou metodou pro pacienty se srdečním selháním, zvláště pro ty s tendencí k hypotenzii. Intradialytické hypotenze se při léčbě PD nevyskytují. U pacientů, u nichž by pro hemodynamickou nestabilitu bylo obtížné nebo nemožné dosáhnout optimální suché hmotnosti, je vhodnější metodou než hemodialýza. Hlavním cílem léčby akutního i chronického srdečního selhání je dekonvence plic. U pacientů s plicní kongescí a diuretickou rezistencí

způsobenou pokročilým CKD bez známek uremie může být PD s jednou nebo dvěma výměnami za den účinným prostředkem kontroly hypervolemie a prevence exacerbace srdečního selhání, aniž by pacienti byli vystaveni zátěži plné dávky PD nebo hemodialýzy. Klíčková diuretika, samotná nebo v kombinaci s thiazidy, by měla být u dialyzovaných pacientů závislých na reziduální renální funkci podávána i nadále vzhledem k potenciálním benefitům a pravděpodobným minimálním škodám.²⁸ Peritoneální clearance závisí na prokrvení parietálního a viscerálního peritonea zajištěného splachnickým cévním systémem. Za normálních okolností obsahují splachnické kapacitní žíly 25 % celkového objemu krve, při srdečním selhání se jejich kapacita zvyšuje, aby mohly přijímat větší objem krve. Takto, dokud není dosaženo jejich maximální kapacity, poskytují počáteční systémovou ochranu před přetížením.²⁹ Při zvýšeném systémovém tonu sympatiku, který je často pozorován při srdečním selhání, může dojít ke splachnické vazokonstrikci, která si vynucuje přesun žilní krve do systémového vaskulárního prostoru, a následně dochází k akutní kongesci. Současně může zvýšený nitrobřišní tlak omezit průtok v nitrobřišních cévách, způsobit žilní kongesci ledvin a akcentovat progresi renálního poškození. Vzhledem k tomu, že během peritoneální dialýzy je ultrafiltrována tekutina ze splachnické cirkulace, snižuje PD riziko akutní kongesce a tak přímo řeší chronicky zvýšený nitrobřišní tlak.³⁰ U hospitalizovaného pacienta s akutním kardiorenálním syndromem refrakterním na diuretika je reflexním opatřením zavedení hemodialyzačního katétru a zahájení intermitentní nebo kontinuální hemodialýzy. To ignoruje značné výhody léčby založené na peritoneální ultrafiltraci, dekonstenci a vyšší hemodynamické stabilitě bez nutnosti antikoagulační a ve svém důsledku snižuje šanci na reparaci funkce ledvin. Zavedení PD katétru je obecně málo rizikové, PD může být zahájena za určitých kautel bezprostředně. Přítomný ascites, i velkoobjemový, není kontraindikací pro zavedení PD katétru, spíše ukazuje na potenciální benefit PD. V observační studii německého registru se 159 pacienty s refrakterním srdečním selháním s rezistencí na diuretickou léčbu došlo již tři měsíce po zahájení PD k významnému zlepšení ve funkční třídě New York Heart Association (NYHA). I u pacientů v terminální fázi srdečního selhání došlo ke snížení počtu hospitalizací i hospitalizačních dnů. Hospitalizovanost klesla i u pacientů se snižující se ejekční frakcí, což ukazuje na redukci počtu epizod akutní dekompenzace srdečního selhání negativně ovlivňujících prognózu pacientů.³¹ Nižší hospitalizovanost při léčbě PD pacientů s refrakterním pravostranným srdečním selháním, s levostranným srdečním selháním nebo bez něj byla prokázána i v prospektivní rakouské studii se 40 pacienty.³² Jednoroční přežití činilo 55 %, pacienti uváděli zlepšení kvality života. Metaanalýza 21 prospektivních a retrospektivních studií s celkem 673 zahrnutými pacienty, u kterých byla zahájena PD pro refrakterní srdeční selhání, potvrdila pokles počtu hospitalizačních dnů

a významné zlepšení srdeční funkce (ejekční frakce, třída NYHA) u těchto pacientů. PD se tak jeví jako rozumná volba u pacientů s refrakterním srdečním selháním s rezistencí na diuretika, se sníženou ejekční frakcí a selháním ledvin. Roční mortalita ve všech studiích činila 20 %, což je míra podobná širší dialyzované populaci.³³

Kostní choroba u dialyzovaných pacientů významně přispívá ke zvýšené kardiovaskulární morbiditě a mortalitě. Sekundární hyperparatyreóza je asociována s vaskulárními kalcifikacemi a kardiovaskulárními příhodami. Randomizované kontrolované studie opakovaně potvrzují, že častější a delší dialyzační procedury snižují hodnoty fosfátů, přičemž nejintenzivnější HHD režim, noční HHD, vede k normalizaci koncentrace fosforu v séru bez nutnosti užití vazačů fosfátů a dietních omezení.³⁴ U pacientů na peritoneální dialýze je odstraňování fosforu determinováno transportními charakteristikami. Týdenní clearance fosforu bývá vyšší u pacientů léčených CAPD v porovnání s APD, koncentrace fosforu u pacientů na CAPD jsou významně nižší než u pacientů na APD.³⁵ Rozdíly jsou odrazem zejména délky výměn, dále počtu a celkového denního objemu dialyzačního roztoku. Fosfor vzhledem k velikosti své molekuly potřebuje delší čas prodlevy k eliminaci. Na odstranění fosforu se významně podílí reziduální renální funkce.

Srovnání dialyzačních metod s ohledem na přežití pacientů je problematické. Data jsou do značné míry omezena na observační studie a výsledky je obtížné interpretovat v kontextu zátěže chybou již při selekci pacientů. Málo studií zahrnuje spolehlivá data týkající se reziduální renální funkce, křehkosti pacientů, iniciálního dialyzačního přístupu, komorbidit nebo sociálních faktorů ovlivňujících zdraví, což omezuje analýzu klíčových podskupin. Navíc většina studií pochází z rozvinutých regionů, což omezuje jejich globální použitelnost. Nicméně s ohledem na dostupná data představují hlavní determinanty přežití pacientů na dialýze věk, pohlaví, rasa, region, přítomnost diabetu, přítomnost kardiovaskulárního onemocnění, typ přístupu a index tělesné hmotnosti (BMI).^{36–39} Dosud byly uskutečněny dvě prospektivní randomizované kontrolované studie zaměřené na porovnání přežití pacientů iniciálně léčených PD a intermitentní HD. První byla ukončena předčasně pro nedostatečný počet zařazených pacientů,⁴⁰ druhá byla ukončena pro značný počet pacientů, kteří odmítli randomizaci k výběru metody.⁴¹ Tyto studie reflektují důležitou roli volby pacienta při výběru individuální modality a ilustrují logistické problémy, které omezují proveditelnost kontrolovaných studií porovnávajících domácí metody s dialýzou v centru. Co se týče porovnání HHD a konvenční hemodialýzy v centru, máme k dispozici několik observačních studií. Přesto, že výsledky je potřeba interpretovat s ohledem na různé dialyzační režimy HHD, lze usuzovat, že HHD je asociována s nižší hospitalizovaností, nižší mortalitou a menším počtem komplikací, které nemají souvislost s cévním přístupem.^{42–44} Dvě randomizované kontrolované studie naznačují, že intenzivní HD

zlepšuje kontrolu krevního tlaku, normalizuje koncentraci fosfátů bez dietních restrikcí, na druhou stranu zvyšuje výskyt komplikací spojených s cévním přístupem.^{45,46} Stále není jasné, zda klinicky významné výsledky jsou vázány na modalitu, a pokud ano, pro jakou populaci by ta či ona metoda měla větší přínos.

Několik studií se zabývalo porovnáním HDD a PD, většinou vzhledem k obtížné randomizaci nerandomizovaných. V některých analýzách matchovaných kohort ukázala výhodu v přežití při léčbě HDD (o 30–40 %) oproti PD.^{47–49} Podle dat z Nového Zélandu je během prvních tří let po zahájení dialýzy přežití na PD vyšší než na HDD, po třetím roce je PD asociována s rizikem úmrtí vyšším o 33 % oproti HDD.⁵⁰ Za pozornost stojí finská studie 536 pacientů, kteří vstoupili do pravidelného dialyzačního programu v letech 2004–2017. Finsko patří mezi země se zdravotní politikou domácích metod jako první metodou dialyzační léčby. Pokud nemají kontraindikace, pacienti si mohou svobodně vybrat preferovanou domácí metodu s využitím multidisciplinární péče, edukace je zaměřena na podporu domácí terapie. Velmi dobře zpracovaný model multidisciplinárního přístupu predialyzační péče, edukace a výběru metody náhrady funkce ledvin (RRT) je zakomponován ve výstupech konference Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) zaměřené na kontroverze týkající se preference, výběru a zahájení dialyzační léčby.¹ Jedná se o nerandomizovanou studii pacientů na domácí léčbě 90. den po zahájení náhrady funkce ledvin porovnávající přežití na HDD, APD a CAPD. Studie hodnotila reálnou situaci, kdy se incidentní pacienti mohou svobodně rozhodovat o volbě modality domácí dialýzy, a výsledky spojené s volbou modality. Unikátnost studie dále spočívala v rozlišení domácích modalit, kdy porovnávala zvláště domácí HD oproti APD a CAPD. Pravděpodobnost pětiletého přežití byla 90 % pro HDD, 88 % pro APD a 56 % pro CAPD. Poměr rizika (HR) úmrtí byl

oproti HDD 1,1 (95 % CI 0,52–2,4) pro APD a 1,6 (95 % CI 0,74–3,6) pro CAPD. Klinické, biochemické charakteristiky a komorbidit pacientů se mezi pacienty na HDD a APD nelišily. Výsledky přežití pacientů mezi těmito dvěma modalitami byly rovněž velmi srovnatelné. Na druhou stranu pacienti, kteří se rozhodli pro CAPD, byli starší, s více komorbiditami. Jejich přežití bylo významně nižší oproti pacientům na HDD a APD. Po adjustaci na věk a komorbidit se rozdíl v přežití stal statisticky nevýznamným, což naznačuje, že horší přežití na CAPD je ovlivněno stárnoucí populací s větším počtem komorbidit než metodou samotnou.⁵¹

Dosavadní evidence ukazuje, že hemodialýza v centru, peritoneální dialýza a domácí hemodialýza jsou, co se týče klinických výstupů, srovnatelnými metodami. Data jsou dostatečná k tomu, aby nebyla preferována jedna metoda před druhou a pacient si mohl na základě svobodné volby vybrat, kterou metodou si přeje na základě svých preferencí být léčen. Úspěšné zahájení terapie a léčba domácími metodami vyžadují motivovaného pacienta, plně edukovaného lékaře v domácích metodách náhrady funkce ledvin, předem určenou a kompetentní sestru a zázemí dialyzačního střediska. Ač je pacient dialyzován doma, potřebuje cítit neustálou podporu centra. Ošetřující personál by měl včas odhadnout pacientovy slabiny, případně vyhoření s cílem jej reedukovat k prevenci komplikací, upravit dialyzační režim nebo dočasně transferovat na dialýzu v centru k umožnění oddechu. Akceptace domácích dialyzačních metod celosvětově roste, pro většinu pacientů jsou vhodnější alternativou než dialýza v centru. Naší snahou by mělo být umožnit více pacientům, aby byli léčeni dialýzou doma, včasné a objektivně je edukovat a umožnit jim v době čekání nebo v situaci, kdy u nich nelze provést transplantaci, léčbu metodou, která jim přinese pro ně nejvyšší kvalitu života za předpokladu minimalizace rizika komplikací.

LITERATURA

1. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, et al.; Conference Participants. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;96:37–47.
2. Eroglu E, Heimbürger O, Lindholm B. Peritoneal dialysis patient selection from a comorbidity perspective. *Semin Dial* 2022;35:25–39.
3. Crabtree JH, Burchette RJ. Effective use of laparoscopy for long-term peritoneal dialysis access. *Am J Surg* 2009;198:135–141.
4. van Biesen W, Heimbürger O, Krediet R, et al.; ERBP working group on peritoneal dialysis. Evaluation of peritoneal membrane characteristics: clinical advice for prescription management by the ERBP working group. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2052–2062.
5. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, et al. Impact of dialysis adequacy on the mortality and morbidity of anuric Chinese patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am Soc Nephrol* 2001;12:355–360.
6. Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, et al; NECOSAD Study Group. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2005;68:1199–1205.
7. Park JY, Cho JH, Jang HM, et al. Survival predictors in anuric patients on peritoneal dialysis: A prospective, multicenter, propensity score-matched cohort study. *PLoS One* 2018;13:e0196294.
8. Lockridge R, Cornelis T, Van Eps C. Prescriptions for home hemodialysis. *Hemodial Int* 2015;19(Suppl 1):S112–S127.
9. Glickman JD, Teitelbaum I, Golper TA. Prescribing Home Hemodialysis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2021;28:157–163.
10. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (5 Suppl 3):S112–S119.
11. Rautavaara J, Kerola T, Kaartinen K, et al. Asystole episodes and bradycardia in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:575–583.
12. Roy-Chaudhury P, Tumlin JA, Koplan BA et al.; MiD investigators and committees. Primary outcomes of the Monitoring in Dialysis Study indicate that clinically significant arrhythmias are common in hemodialysis patients and related to dialytic cycle. *Kidney Int* 2018;93:941–951.
13. Harrison TG, Shukalek CB, Hemmelgarn BR, et al. Association of NT-proBNP and BNP With Future Clinical Outcomes in Patients With ESKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2020;76:233–247.
14. Tang SC, Lam B, Ku PP, et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cyclical-assisted peritoneal dia-

- lysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2607–2616.
15. Chan CT, Greene T, Chertow GM, et al.; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group. Determinants of left ventricular mass in patients on hemodialysis: Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trials. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:251–261.
 16. Wang AY, Sanderson JE. Treatment of heart failure in long-term dialysis patients: a reappraisal. *Am J Kidney Dis* 2011;57:760–772.
 17. Chan CT, Floras JS, Miller JA, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 2002;61:2235–2239.
 18. FHN Trial Group; Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010;363:2287–2300.
 19. Jardine MJ, Zuo L, Gray NA, et al.; ACTIVE Dialysis Steering Committee; Paul A Trial of Extending Hemodialysis Hours and Quality of Life. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1898–1911.
 20. Wang X, Axelsson J, Lindholm B, Wang T. Volume status and blood pressure in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 2005;23:373–378.
 21. Zhou Q, Bajo MA, Del Peso G, et al. Preventing peritoneal membrane fibrosis in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2016;90:515–524.
 22. Zhang L, Zeng X, Fu P, Wu HM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for preserving residual kidney function in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD009120.
 23. Banerjee D, Rosano G, Herzog CA. Management of Heart Failure Patient with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:1131–1139.
 24. Susantitaphong P, Koulouridis I, Balk EM, et al. Effect of frequent or extended hemodialysis on cardiovascular parameters: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012;59:689–699.
 25. Girsberger M, Chan CT. Retrospective single center cohort study: effect of intensive home hemodialysis on right ventricular systolic pressure and clinical outcomes. *BMC Nephrol* 2020;21:508.
 26. Weinhandl ED, Nieman KM, Gilbertson DT, Collins AJ. Hospitalization in daily home hemodialysis and matched thrice-weekly in-center hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;65:98–108.
 27. Wang AY, Wang M, Lam CW, et al. Heart failure with preserved or reduced ejection fraction in patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2013;61:975–983.
 28. Sarnak MJ, Augustine BL, Brown E, et al.; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cardiovascular Effects of Home Dialysis Therapies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022;146:e146–e164.
 29. Solass W, Horvath P, Struller F, et al. Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. *Pleura Peritoneum* 2016;1:145–158.
 30. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006817.
 31. Grosseckertler L, Schmack B, Meyer K, et al. Peritoneal dialysis as therapeutic option in heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2019;6:271–279.
 32. Pavo N, Yarragudi R, Puttinger H, et al. Parameters associated with therapeutic response using peritoneal dialysis for therapy refractory heart failure and congestive right ventricular dysfunction. *PLoS One* 2018;13:e0206830.
 33. Lu R, Muciño-Bermejo MJ, et al. Peritoneal dialysis in patients with refractory congestive heart failure: a systematic review. *Cardiorenal Med* 2015;5:145–156.
 34. Copland M, Komenda P, Weinhandl ED, et al. Intensive Hemodialysis, Mineral and Bone Disorder, and Phosphate Binder Use. *Am J Kidney Dis* 2016;68(5S1):S24–S32.
 35. Debowska M, Dai L, Wojcik-Zaluska A, et al. Association between Biomarkers of Mineral and Bone Metabolism and Removal of Calcium and Phosphate in Hemodialysis. *Blood Purif* 2020;49:71–78.
 36. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2004;66:2389–2401.
 37. van de Luitgaarden MW, Noordzij M, Stel VS, et al. Effects of comorbid and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2940–2947.
 38. McDonald SP, Marshall MR, Johnson DW, Polkinghorne KR. Relationship between dialysis modality and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:155–163.
 39. Trinh E, Chan CT, Perl J. Dialysis modality and survival: Done to death. *Semin Dial* 2018;31:315–324.
 40. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, et al.; NECOSAD Study Group. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2003;64:2222–2228.
 41. Fan L, Yang X, Chen Q, et al. Burden of kidney disease among patients with peritoneal dialysis versus conventional in-centre haemodialysis: A randomised, non-inferiority trial. *Perit Dial Int* 2022;42:246–258.
 42. Krahn MD, Bremner KE, de Oliveira C, et al. Home Dialysis Is Associated with Lower Costs and Better Survival than Other Modalities: A Population-Based Study in Ontario, Canada. *Perit Dial Int* 2019;39:553–561.
 43. Perl J, Na Y, Tennankore KK, Chan CT. Temporal Trends and Factors Associated with Home Hemodialysis Technique Survival in Canada. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1248–1258.
 44. Weinhandl ED, Liu J, Gilbertson DT, et al. Survival in daily home hemodialysis and matched thrice-weekly in-center hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:895–904.
 45. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1291–1299.
 46. Rocco MV, Lockridge RS Jr, Beck GJ, et al.; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int* 2011;80:1080–1091.
 47. Nadeau-Fredette AC, Hawley CM, Pascoe EM, et al. An Incident Cohort Study Comparing Survival on Home Hemodialysis and Peritoneal Dialysis (Australia and New Zealand Dialysis and Transplantation Registry). *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1397–1407.
 48. Morfin JA, Fluck RJ, Weinhandl ED, et al. Intensive Hemodialysis and Treatment Complications and Tolerability. *Am J Kidney Dis* 2016;68(5S1):S43–S50.
 49. Weinhandl ED, Gilbertson DT, Collins AJ. Mortality, Hospitalization, and Technique Failure in Daily Home Hemodialysis and Matched Peritoneal Dialysis Patients: A Matched Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2016;67:98–110.
 50. Marshall MR, Walker RC, Polkinghorne KR, Lynn KL. Survival on home dialysis in New Zealand. *PLoS One* 2014;9:e96847.
 51. Bitar W, Helve J, Honkanen E, et al. Similar survival on home haemodialysis and automated peritoneal dialysis: an inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1545–1551.

Léčba nemocných s mnohočetným myelomem a renálním selháním

Prof. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D., MBA

IV. interní hematologická klinika LF a FN Hradec Králové

SOUHRN

Poškození funkce ledvin monoklonálním imunoglobulinem, resp. klonálními lehkými řetězci patří mezi nejčastější klinické projevy mnohočetného myelomu, prevalence v celém průběhu onemocnění se pohybuje mezi 25–50 % případů. V následujícím sdělení se autor věnuje jak etiologii poškození ledvin u monoklonálních gamapatií, tak i možné léčbě, a kromě toho i novým poznatkům zjištěným v oblasti epidemiologie mnohočetného myelomu. Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin zůstává nadále časná diagnostika základního onemocnění. Na její zlepšení u mnohočetného myelomu do budoucna je zaměřen projekt CRAB II České myelomové skupiny.

KLÍČOVÁ SLOVA: etiologie – léčba – mnohočetný myelom – monoklonální gamapatie – poškození ledvin

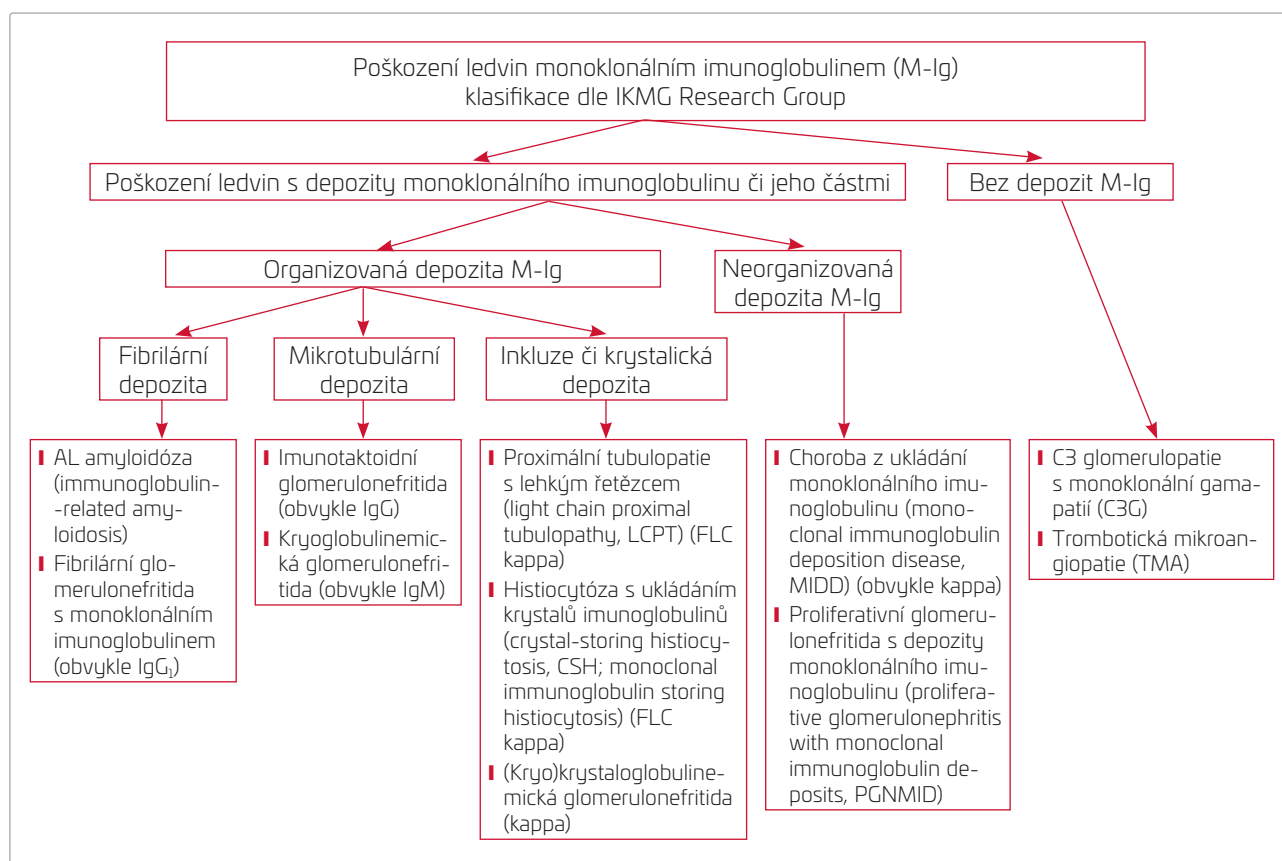
Etiologie poškození funkce ledvin u mnohočetného myelomu

Základní laboratorní charakteristikou monoklonálních gamapatií (MG) je přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig), eventuálně pouze jeho částí v séru a/nebo v moči. V rámci aktuálně platných diagnostických kritérií mnohočetného myelomu (MM) je pak základním diagnostickým kritériem průkaz minimálně desetiprocentní infiltrace kostní dřeně klonálními plazmatickými (myelomovými) buňkami.¹ Monoklonální imunoglobulin, resp. klonální volné lehké řetězce mohou poškozovat ledviny, což se může projevit kombinací nefrotického a nefritického syndromu: proteinurií, hematurií, renální insuficiencí, hypertenzí, sníženou hodnotou komplementu a tubulárními poruchami. Prevalence poškození ledvin v celém průběhu mnohočetného myelomu se pohybuje mezi 25–50 %. Dialyzační léčba je pak během onemocnění nutná přibližně u 12 % pacientů s MM.² Forma poškození ledvin úzce souvisí s koncentrací M-Ig a volných lehkých řetězců (free light chain, FLC). Odličková nefropatie (cast nephropathy) vzniká, když množství profiltrovaných FLC převyší resorpční kapacitu proximálního tubulu, takže se FLC dostávají do Henleovy kličky, v níž probíhá koncentrace moči, a proto zde dochází k tvorbě odličkových válců.³ K poškození ledvin však může dojít i při nízkých koncentracích M-Ig a FLC, kdy počet plazmocytů ne naplní kritéria myelomu (monoclonal gammopathy of renal significance). K nejčastějšímu poškození ledvin

nízkými koncentracemi FLC dochází u AL amyloidózy a „light chain deposition disease“. Existují však četné další formy nefropatií při nízkých koncentracích M-Ig či FLC. Diagnostika a klasifikace těchto poruch by měly být prováděny dle doporučení International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group na pokladě imunohistochemického, případně elektronmikroskopického hodnocení biopsie ledvin,⁴ jejíž provedení je tak k odlišení jednotlivých forem postižení nutné (viz **obr. 1**). Poškození ledvin M-Ig anebo FLC může dále akcelarovat dehydratace s oligurií, případně hyperkalcemie a hyperurikemie, možné je i poškození ledvinových funkcí zánětem ledvin nebo močových cest, eventuálně spojené s podáním nefrotoických léků.

Nové poznatky v epidemiologii MM v České republice

V posledních dvou desetiletích došlo v léčbě MM k neuvěřitelnému pokroku. Kombinované léčebné režimy jsou dnes schopny dosáhnout kompletní remise u většiny nemocných. Přesto je MM stále považován za dlouhodobě nevléčitelné onemocnění, a to vzhledem k vysokému riziku pozdních relapsů, ke kterým může dojít i po více než deseti letech od ukončení léčby. Dalším nepříznivým faktem pro nemocné je skutečnost, že nadále téměř u poloviny nemocných je onemocnění diagnostikováno pozdě, což potvrdila v letošním roce i proběhlá dotazníková akce v rámci projektu CRAB II České myelomové skupiny.



OBR. 1 Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem nebo jeho částmi dle International Kidney and Monoclonal Gammopathy (IKMG) Research Group.⁴

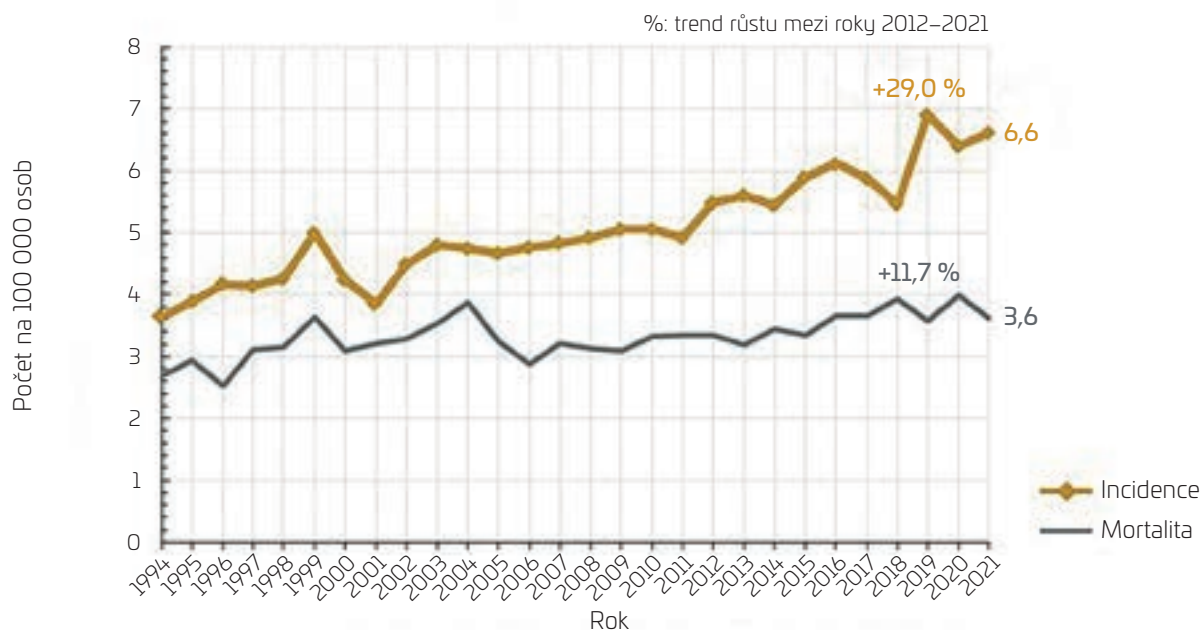
Od prvních známek onemocnění, které jsou velmi různorodé, do stanovení diagnózy uplynou ve většině případů více než tři měsíce. Proto se bohužel nedá předpokládat, že bychom se do budoucna měli s renálním postižením setkávat méně často. Bude to pravděpodobně naopak, a to vzhledem ke zvyšující se incidenci této hematologické malignity. Pro čtenáře bude jistě zajímavý fakt, že podle poslední analýzy dat z Národního onkologického registru provedené pro účely nových Doporučení pro diagnostiku a léčbu MM České myelomové skupiny vzrostla incidence MM v České republice ze 2,3 v roce 1980 přes 4,8 v roce 2014 na 6,6 na 100 000 obyvatel ročně v roce 2021, což znamená přibližně 29% nárůst za posledních deset let. Tak jak byl pro nás takový vývoj incidence MM v České republice v minulém roce překvapením, v letošním roce jsme se dočkali potvrzení obdobných trendů i v rámci mezinárodních analýz. Prevalence MM v České republice narostla mezi lety 2012 až 2021 dokonce o 60,2 %. I v prevalenci lze pozorovat od roku 1990 podobný trend jako u incidence se vzestupem počtu žijících nemocných s MM na 100 000 obyvatel, a to z 6,3 na 18,8 v roce 2014 a následně na 31,9 v roce 2021 (viz **obr. 2**).⁵ Důvodem výrazného nárůstu prevalence pacientů s MM je kromě jeho narůstající incidence zejména významné zlepšení výsledků léčby, ke kterému od přelomu tisíciletí u mnohočetného myelomu došlo.

Léčba nemocných s MM a renální insuficiencí

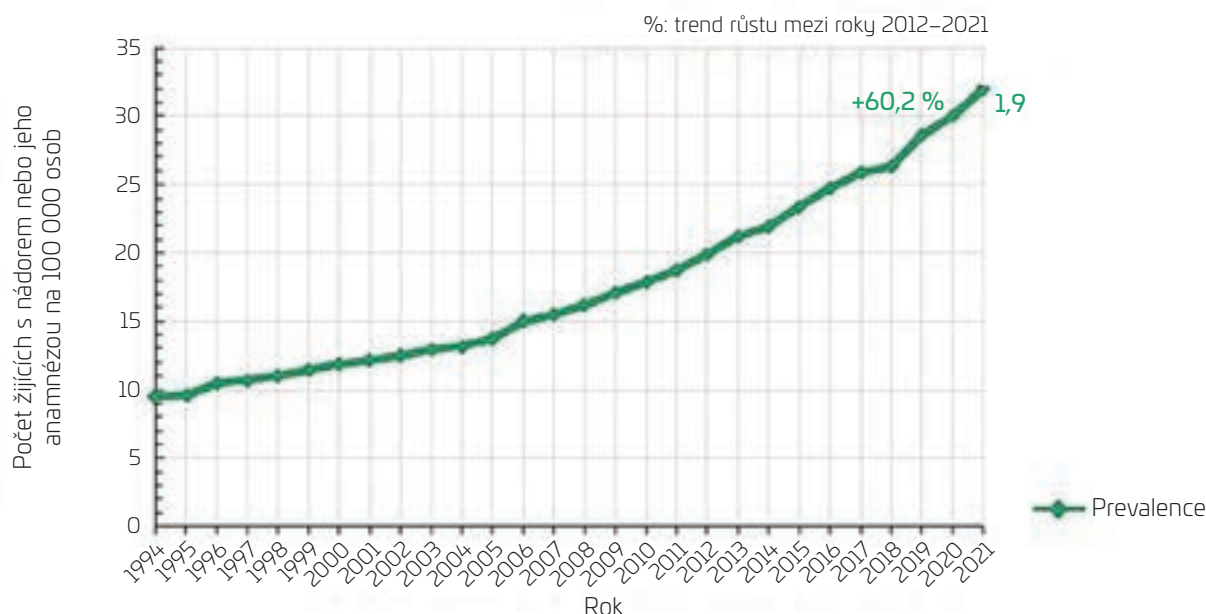
V léčbě mnohočetného myelomu hrají dnes prim kombinované léčebné režimy, kdy aktuálně jsou ještě používány převážně trojkombinace, nicméně v blízké budoucnosti dojde zřejmě k rychlému rozšíření využívání ještě účinnějších čtyřkombinací, které obsahují kromě bazální dávky kortikoidu dále kombinaci léků ze tří základních lékových skupin, tj. zástupce protilátek proti buňkám MM, proteazomových inhibitorů a imunomodulačních léčiv. Přehled léků z jednotlivých skupin včetně nutné redukce jejich dávek v případě renální insuficience uvádí následující **tabulka 1**.

V tabulce zatím chybějí nejmodernější léky ze skupiny bi-, respektive trispecifických protilátek a léčiv CAR-T (chimeric antigen receptor T cells, T lymfocyty geneticky modifikované pomocí chimérických antigenních receptorů), u nichž lze ale předpokládat, že stejně jako u ostatních dosud používaných protilátek nebude při podávání nemocným se sníženou funkcí ledvin nutná žádná redukce používaných dávek. Zatím jsou však tyto léky používány zejména v rámci klinických studií, kterých se ve většině případů nemocní s renální insuficiencí účastnit nemohou z důvodu nesplnění vstupních „inclusion“, respektive „exclusion“ kritérií, takže jasné doporučení pro použití v této indikaci zatím chybí. Z trojkombinačních režimů byly dosud u nemocných s renální insuficiencí používány režimy BDD (bortezomib-doxorubicin-dexamethason)

Trendy incidence a mortality celkem



Trendy prevalence celkem

OBR. 2 Trendy v epidemiologii mnohočetného myelomu v České republice.⁵

a VTD (bortezomib-thalidomid-dexamethason), v poslední době se nejčastěji využívá dvou režimů – VRD (bortezomib-lenalidomid-dexamethason), u něhož je ale nutná příslušná redukce dávky lenalidomidu, a PVD (pomalidomid-bortezomib-dexamethason) bez nutnosti úpravy dávkování. Ve všech případech je však před zahájením cílené protimyelomové léčby nutná dostatečná hydratace nemocného. Opatrnosti je třeba u anurických nemocných, kde by velká nálož tekutin mohla způsobit převodnění se vznikem plicního edému.⁷ V případě současné hyperkalcemie je možné při mírné renální insuficienci využití léků ze skupiny bisfosfonátů (zoledronátu, ev. pamidronátu), v případě výraznější ledvinové nedostatečnosti je nutné

použití denosumabu.⁸ V jiných případech může být nutné léčebné ovlivnění hyperurikemie a hyperfosfatemie (např. v rámci „tumor necrosis“ syndromu), eventuálně cílené zaléčení infekční komplikace.

Dialyzační léčba a transplantace ledvin u nemocných s MM

Při závažném renálním selhání je nutné využití dialyzační léčby. Její použití je nutné i v případě hyperkalcemie nad 4,0 mmol/l anebo v případě symptomatické hyperkalcemie vzhledem ke skutečnosti, že se její efekt projeví ihned,⁷ na rozdíl od léčby bisfosfonáty či denosumabem, kdy k poklesu kalcemie dochází obvykle až po 48 hodinách.

TAB. 1 Nutné úpravy dávek protimyelomových léků v případě nedostatečné funkce ledvin

Úprava dávky při renální insuficienci	
Lenalidomid	GF 30–50 ml/min/1,73 m ² : 10 mg/den, GF < 30 ml/min/1,73 m ² : 7,5 mg/den nebo 15 mg/48 h, terminální renální insuficience: 5 mg/den. V případě dialýzy má pacient tabletu spolknout po ukončení dialýzy.
Pomalidomid	Neprovádí se úprava dávky, v případě dialýzy má pacient tabletu spolknout po ukončení dialýzy.
Bortezomib	Lék podléhá metabolismu, takže porucha funkce ledvin není důvodem k redukci dávky.
Karfilzomib	Neprovádí se úprava dávky, v případě dialýzy se podává po ukončení dialýzy.
Ixazomib	GF 30–60 ml/min/1,73 m ² : bez úpravy dávky, GF < 30 ml/min/1,73 m ² až po dialýzu redukce dávky 3 mg. Doba podání nezávisí na době dialýzy.
Daratumumab	Žádná úprava dávky
Isatuximab	Žádná úprava dávky
Elotuzumab	Žádná úprava dávky
Belantamab mafodotin	Při GF 30–60 ml/min/1,73 m ² žádná změna dávky, při GF < 30 ml/min/1,73 m ² nejsou zkušenosti.
Venetoclax	Při GF 30–60 ml/min/1,73 m ² žádná změna dávky, při GF < 30 ml/min/1,73 m ² se jeho podání nedoporučuje.

Upraveno dle ⁶

GF – glomerulární filtrace.

Dialyzační léčba může být u nemocných s MM využita i k úpravě hyperurikémie a hyperfosfatémie v rámci „tumor necrosis“ syndromu. V roce 2005 byla uvedena na trh nová forma dialyzační membrány s cílem umožnit clearance látek s vyšší molekulovou hmotností. Tyto „high cut-off hemodialyzátory“ (HCO-HD) umožňují odstranění molekul s hmotností 50–60 kDa, mimo jiné tedy i volných lehkých řetězců. Dosud provedené dvě velké randomizované studie však neprokázaly signifikantní dlouhodobé zlepšení funkce ledvin a signifikantní rozdíl v následné nezávislosti na dialýze. První z těchto studií měla příznivější výsledky ve skupině s HCO-HD, které však nebyly statisticky významné.^{9,10} S „medium cut-off“ membránami (MCO), které mají snižovat sérové koncentrace FLC a neovlivňovat koncentrace albuminu, zatím nejsou u pacientů s mnohočetným myelomem zkušenosti.¹¹

V posledních letech se významně změnily i názory na transplantaci ledvin u pacientů s MM. Dnes existuje již řada publikací na toto téma, v nichž se uvádí, že v případech víceleté kompletní remise či stabilní parciální remise mnohočetného myelomu již není transplantace ledviny považována za absolutně kontraindikovanou. Autoři jedné z nich doporučují v rámci posuzování indikace provedení transplantace vycházet z míry agresivity MM a na základě toho zařadit pacienta do jedné ze tří prognostických kategorií a zohlednit, zda probíhá léčba, nebo zda je pacient po ukončené léčbě ve stabilní kompletní či parciální remisi:

- u osob s aktivním MM a selháním ledvin je namísto léčba myelomu, a ne transplantace;
- osoby s nízkou rizikovým MM by měly být sledovány nejméně šest měsíců po ukončené léčbě myelomu,

a pokud trvá remise, pak je možné zvažovat případné zařazení do transplantčního programu;

- osoby se středně rizikovým myelomem by po ukončené léčbě měly být sledovány nejméně 12 měsíců, než se začne v případě trvání remise zvažovat transplantace ledviny;
- u osob s vysoce agresivním myelomem převáží rizika transplantace ledviny a s ní spojené imunosupresivní léčby její potenciální přínos, a transplantace se proto neindikuje.¹²

Riziko recidivy myelomu po transplantaci ledviny nadále trvá, dokonce je potencovááno potransplantační udržovací imunosupresivní léčbou, ale toto riziko je nutné akceptovat a pak se nepovažuje za kontraindikaci transplantace. V několika případech byla popsána akutní, poměrně rychlá rejekce transplantátu v souvislosti s podáváním imunomodulačního léku lenalidomidu. A proto by léky ze skupiny imunomodulačních (IMiD) měly být po transplantaci ledviny použity s opatrností. V případě recidivy MM po transplantaci ledviny je nutné léčit relaps myelomu standardními postupy a zpravidla se redukuje, ale nevysazují zavedená imunosupresiva po orgánové transplantaci, což samozřejmě zvyšuje riziko vzniku infekce s fulminantním průběhem.¹³

Závěr

Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je hlavně časná diagnostika a použití známých standardních opatření, jako jsou dostatečná hydratace a řešení minerální dysbalance, zvláště pak rychlé dosažení normokalcémie. Pro iniciační léčbu mnohočetného myelomu

u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí, a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použit jakýkoliv léčebný režim. Nezbytná je důsledná monitorace nežádoucích účinků, vstupní redukce dávek dle doporučení a včasné snížení dávky či následně

vysazení léků při zvýšené toxicitě. Nutná je opatrnost při používání nesteroidních antiflogistik a úprava dávek řady léků, např. derivátů morfinu a bisfosfonátů. Při rozvaze o vysokodávkované chemoterapii je nutné zvážit její potenciální přínos při současně podstatně vyšším riziku komplikací, než je obvyklé u pacientů s normální funkcí ledvin.

LITERATURA

1. Hájek R, Maisnar V, Minařík J, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfuze Hematol Dnes* 2023;29(Suppl. 2):1–142.
2. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016;34:1544–1557.
3. Menè P, Stoppacciaro A, Lai S, et al. Light Chain Cast Nephropathy in Multiple Myeloma: Prevalence, Impact and Management Challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2022;15:173–183.
4. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:45–59.
5. Národní onkologický registr, aktuální analýza z roku 2023. Online. In: Ústav zdravotnických informací a statistiky.
6. Bozic B, Rutner J, Zheng CH, et al. Advances in the treatment of relapsed refractory multiple myeloma in patients with renal insufficiency: Novel agents, immunotherapies and beyond. *Cancers (Basel)* 2021;13:5036.
7. Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int* 2021;99:570–580.
8. Terpos E, Raje N, Croucher P, et al. Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an international phase 3 study. *Blood Adv* 2021;5:725–736.
9. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy. *JAMA* 2017;318:2099–2110.
10. Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a Phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2019;6:e217–e228.
11. Kandi M, Brignardello-Petersen R, Couban R, et al. Effects of Medium Cut-Off Versus High-Flux Hemodialysis Membranes on Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Kidney Health Dis* 2022;9:20543581211067090.
12. Chitty DW, Hartley-Brown MA, Abate M, et al. Kidney transplantation in patients with multiple myeloma: narrative analysis and review of the last two decades. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1616–1626.
13. Lum EL, Bunnapradist S. Current opinions in nephrology and hypertension: kidney transplantation in patients with plasma cell dyscrasias. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28:573–580.

Riziko rozvoje aHUS při *post partum* krvácení – má smysl podávat inhibitory komplementu?

Kaufeld JK, Kühne L, Schönermarck U, et al. Features of postpartum hemorrhage-associated thrombotic microangiopathy and role of short-term complement inhibition.

Kidney Int Rep 2024;9:919–928.

KLÍČOVÁ SLOVA: ekulizumab – hemolyticko-uremický syndrom – inhibitory komplementu – *post partum* krvácení – trombotické mikroangiopatie

Trombotické mikroangiopatie (TMA) se manifestují mechanickou hemolytickou anémií (negativní Coombsův test) s přítomností retikulocytózy a schistocytů v krevním nátěru a trombocytopenií. Zahrnují několik skupin onemocnění, z nich nejdůležitější a nejčastější jsou:

- trombotická trombocytopenická purpura (TTP), hereeditární či získaná;
- TMA asociované s těhotenstvím (HELLP syndrom: hemolýza, elevované jaterní testy a trombocytopenie; preeklampsie; akutní těhotenská steatóza – AFLP);
- s infekcí asociovaný hemolyticko-uremický syndrom (HUS), kam patří zejména STEC-HUS (způsobený infekcí *Escherichia coli* produkující shiga toxin), neuraminidázový HUS (při pneumoniích způsobených kmeny *Streptococcus pneumoniae* produkujícími neuraminidázu) či při infekcích jako HIV, influenza, ale i SARS-CoV-2;
- atypický HUS (aHUS), který se dnes doporučuje označovat jako komplementem mediovaný HUS (CM-HUS) – základní roli zde hraje dysregulace komplementu;
- HUS způsobený deficitem kobalaminu a HUS při mutacích v genu pro diacylglycerol kinázu ϵ (DGKE);
- sekundární formy TMA/HUS (sHUS) doprovázející řadu patologických stavů (nádory, maligní hypertenze, autoimunitní choroby, stavy po transplantaci solidních orgánů či kostní dřeně) či spojené s podáváním léků (některá cytostatika, imunosupresiva, antiagregancia).

Transformace doporučení pro léčbu aHUS z netěhotných žen na ženy, kde k rozvoji TMA dojde během gravidity či *post partum*, je poněkud složitá. K rozvoji

aHUS během těhotenství (p-aHUS) může dojít kdykoli v jeho průběhu, ale typicky se objevuje kolem porodu či krátce po něm. Mezi spouštěcí mechanismy, které vedou k odmaskování genetického defektu v regulaci komplementové kaskády, nejčastěji patří poporodní krvácení (postpartum hemorrhage, PPH), preeklampsie či HELLP syndrom. Do spektra TMA asociovaných s graviditou patří ještě TTP, která se ale většinou manifestuje v prvních dvou trimestrech gravidity. Zatímco preeklampsie a HELLP syndrom komplikují zhruba 8 % gravidit, TTP u těhotných a p-aHUS jsou velmi vzácné a jejich výskyt se odhaduje na 1 : 25 000 gravidit.¹ Některá genetická varianta v genech kódujících proteiny regulující aktivaci komplementu se objeví u 41–86 % žen, u nichž se rozvine p-aHUS.^{2,3} Problémem těchto stavů je, že zejména na začátku rozvoje symptomů *post partum* TMA se výše zmíněné jednotky mohou překrývat (např. PPH a p-aHUS) anebo komplikovat dalšími stavy asociovanými s trombocytopenií, jako je třeba diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC). Proto diferenciální diagnostika není vždy jednoduchá. Předpokládá se nicméně, že p-aHUS je aHUS odmaskovaný porodem a je spojený s dysregulací komplementu. Důležitou roli zde hraje placenta, která inhibuje prostřednictvím CD55 buněk aktivaci komplementu; jejím odloučením tudíž dochází ke ztrátě tohoto regulačního systému a ke zvýšení aktivace komplementu.^{2,4} Preeklampsie/eklampsie či HELLP syndrom jsou naopak důsledkem abnormální trofoblastické invaze s následnou hypoperfuzí fetoplacentární jednotky a aktivací endotelu. Porod a odloučení placenty v tomto případě vedou k odstranění ischemické cirkulace s porušeným endotelem a ukončí

se produkce různých vazokonstrikčních faktorů placentou. To je důvod, proč zde dochází k normalizaci laboratorních testů do 72 hodin od porodu bez potřeby další intervence.

PPH je definováno jako ztráta krve kolem porodu větší než 500 ml. Jeho výskyt se odhaduje na 6 % porodů, ale někteří autoři tato čísla vidí jako podhodnocená a domnívají se, že takovéto krevní ztráty se vyskytují až u 50 % porodů.⁵ Velké krevní ztráty nezřídka vedou k rozvoji DIC a s ní spojené trombocytopenie, dále k hypotenzi a poškození ledvin charakteru renální kortikální nekrózy (RCN). Ta často vede k ireverzibilnímu poškození ledvin. V případě této diagnózy není podávání inhibitorů komplementu efektivní, a tudíž ani není doporučováno.⁶ Na druhou stranu se za některými z těchto případů může skrývat p-aHUS, kde by terapie těmito léčivými mohla být spojena se zlepšením renální funkce. Komentovaná studie si proto vzala za cíl zmapovat efekt podávání inhibitorů komplementu u tohoto typu pacientek.

Do studie bylo zahrnuto celkem 40 pacientek s diagnózou p-aHUS ze tří univerzitních nemocnic v Německu; šlo o 25 pacientek, které splňovaly kritéria pro PPH, a o 15 pacientek, jejichž krevní ztráty během porodu byly menší. U poloviny nemocných šlo u první gravidity; 70 % rodilo císařským řezem, přičemž v 53,5 % se jednalo o urgentní sekci. Častěji se k urgentní sekci muselo přistoupit u pacientek bez PPH (70 % bez PPH vs. 44 % s PPH) a tyto nemocné také rodily v časnější fázi gravidity (32. vs. 37. týden gestace). V devíti případech došlo k intrauterinnímu úmrtí plodu (podobné procento v obou skupinách). Laboratorní známky TMA se rozvinuly (s výjimkou jedné nemocné) ihned či do dvou týdnů po porodu. Všechny nemocné měly závažné poškození renální funkce, medián sérové koncentrace kreatininu byl 5,2 mg/dl (457 μ mol/l), 60 % vyžadovalo akutní dialýzu. Medián doby dialyzačního léčení dosahoval 3,9 (1,3–20) týdne. S dobrou renální

funkcí (CKD G2 a lépe) skončilo 62,5 % nemocných; 37,5 % s G3 a hůře a u pěti nemocných se na konci sledovaného období rozvinulo terminální selhání ledvin (ESKD). Mezi skupinami s PPH a bez něj nebyl zaznamenán s ohledem na renální parametry na konci sledovaného období rozdíl.

Celkem 19 ze 40 nemocných podstoupilo renální biopsii. Histologické známky akutní, subakutní či chronické TMA byly zaznamenány u 100 % pacientek bez PPH, zatímco stejné nálezy byly prokázány jen u 72,7 % nemocných s PPH. U pěti pacientek byla prokázána RCN. U tří z 11 nemocných s PPH nebyly v renální biopsii prokázány známky TMA.

Patogenní genetické varianty v komplementovém systému byly zaznamenány u 20 % nemocných bez PPH a u žádné nemocné s PPH; celkově byl ale výskyt nějaké genetické abnormality i u skupiny nemocných bez PPH významně nižší než v jiných souborech.

Inhibitory komplementu a výměnné plazmaferézy (PLEX) byly podávány zejména u pacientek s horší renální funkcí, respektive s renálním selháním. Medián prováděných PLEX byl čtyři. Inhibitory komplementu (ekulizumab; v jednom případě ravulizumab) byly podávány u 29 nemocných, přičemž u čtyř z nich byla histologicky prokázána v renální biopsii RCN. Léčba byla v průměru zahájena do deseti dní od projevu TMA a medián podávání byl 21,8 týdne. Ačkoli u pacientek léčených inhibitory komplementu byla častější a delší potřeba dialyzační léčby, výsledná renální funkce v porovnání s těmi bez léčby byla stejná.

Autoři studie uzavírají své sledování konstatováním, že pragmatický přístup k těmto komplikovaným nemocným by měl zahrnovat zahájení léčby inhibitory komplementu v případě stanovení klinické diagnózy p-aHUS a eventuálně brzké ukončení léčby, pokud se ukáže histologicky jiná diagnóza či se neprokáže genetický podklad onemocnění.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Autoři komentované studie tak trochu otevřeli Pandořinu skříňku, která se nazývá poporodní TMA. Tyto velmi závažné stavy, které se rozvíjejí těsně po porodu či krátce před ním, mohou totiž vést i k úmrtí rodiček. Nezřídka celou situaci ještě zhoršuje skutečnost, že takto komplikované nemocné se dostávají na pracoviště vyššího typu a k léčbě pozdě, někdy i bez přesné znalosti anamnézy a průběhu porodu, což ještě více umocňuje diagnostické rozpaky ošetřujících lékařů. Znalost klíčových laboratorních parametrů před těhotenstvím a v jeho průběhu, přesné informace o průběhu porodu a krevních ztrátách a klinické projevy u nemocných jsou přitom klíčové pro rozpoznání a diferenciální diagnostiku jednotlivých TMA asociovaných s graviditou.

Komentovaná studie se zaměřila na vliv PPH na rozvoj p-aHUS a na to, jak tato komplikace ovlivňuje další průběh onemocnění. Přestože je nezpochybnitelné, že v případě aHUS je hlavním patogenetickým podkladem dysregulace alternativní cesty komplementu, pro rozvoj onemocnění je nutná přítomnost tzv. druhého zásahu, spouštěče, který odmaskuje do té doby „spící“ predispozici. Nejčastějšími z těchto spouštěčů jsou infekce, traumata, hypertenze, těhotenství a zejména porod. PPH mezi ně také jednoznačně patří. Současně také platí, že čím větší je genetická predispozice, tím mírnější druhý zásah stačí na to, aby se aHUS spustil. Naopak platí to samé; velmi silné krvácení vede k sekundární aktivaci koagulační kaskády, ale i k aktivaci komplementu a může vést k jeho nekontrolované amplifikaci.

Proto PPH s velkou krevní ztrátou mohou vyústit v rozvoj TMA, která se velmi obtížně rozeznává od aHUS. Důsledky na úrovni tkání jsou ale velmi podobné. A to ukazuje i komentovaná studie. Histologické známky TMA byly zachyceny u všech nemocných ve skupině bez PPH, které podstoupily biopsii, ale i u více než 70 % těch, které splňovaly kritéria pro PPH. To je také jeden z důvodů, proč nemocné ze skupiny s PPH, které podstoupily PLEX a byly léčeny inhibitory komplementu, měly lepší výsledné renální parametry než ty s PPH, které tuto léčbu nedostaly. A to i přesto, že v celé skupině nemocných s PPH bylo vyšší zastoupení těch, které vyžadovaly náhradu funkce ledvin, a to po delší dobu, než tomu bylo ve skupině bez PPH. K obnově renální funkce došlo i u čtyř pacientek z pěti, které měly v biopsii RCN a které byly léčeny inhibitory komplementu. Pátá z nich léčbu neměla a skončila s ESKD. Tuto nelichotivou prognózu RCN ukazuje i jedna z mála prací, která zahrnuje větší počet těchto nemocných.⁷ V této studii bylo celkem 18 nemocných vyžadujících náhradu funkce ledvin s biopsií potvrzenou RCN post partum. U osmi z nich se rozvinulo ESKD, zbylých deset se podařilo od dialýzy odpojit, ale u žádné z nich nedošlo k úplné obnově renální funkce. Laboratorní známky TMA byly pozorovány u řady nemocných z této skupiny a k jejich vymizení docházelo mezi 2.–13. dnem od stanovení diagnózy. Po tuto dobu u nich nepochybně běžela aktivace komplementu, a pokud bychom zkrátili tento interval podáním inhibitorů komplementu, mohli bychom pravděpodobně dosáhnout lepší výsledné renální funkce. Aktuální stanovisko pracovní skupiny pro TMA asociované s těhotenstvím nicméně tento postup nezahrnuje a u nemocných s významným PPH a akutním poškozením ledvin (AKI) doporučuje provést ultrasonografii ledvin či jejich magnetickou rezonanci (MR) k vyloučení RCN.⁶ Pokud se potvrdí, pak s ohledem na očekávanou nepříznivou prognózu (u 30–50 % dochází k progresi do ESKD) další léčba není doporučována. Je tedy otázkou, zda by si toto stanovisko ve světle komentované studie nezasloužilo revizi či by neměla být iniciována nějaká prospektivní (ideálně randomizovaná) studie, která by se tímto tématem zabývala.

Pokud bychom připustili, že použití inhibitorů komplementu by v některých těchto situacích bylo přínosné, zůstává otázkou, jak dlouho bychom je měli podávat. Aktuálně se léčba aHUS u netěhotných nemocných doporučuje na dobu 6–12 měsíců a dále dle klinického vývoje a typu prokázané mutace.⁸ V těchto situacích by nejspíše mělo jít o léčbu krátkodobější (jeden až tři měsíce), přičemž rozhodnutí o vysazení či ponechání léčby by opět mělo být závislé na rychlosti ústupu klinických známek TMA a znalosti genetického pozadí onemocnění. Sami autoři komentovaného článku zde navrhli určitý algoritmus,

jak v léčbě postupovat a kdy ji vysadit. Zjednodušeně lze jejich přístup k léčbě shrnout následovně:

- Zahájit léčbu inhibitory komplementu co nejdříve po vyloučení jiných příčin post partum TMA.
 - Pokračovat v léčbě jeden až tři měsíce.
- Ukončit léčbu inhibitory komplementu za situace, kdy
 - je pacientka v remisi TMA s normalizací (či alespoň stabilizací) renální funkce;
 - pokud během tří měsíců léčby nedochází ke zlepšení renální funkce;
 - jsou-li prokázány známky RCN (MR ledvin, renální biopsie,...), zde je nicméně vhodné ukončit léčbu až po určité době (optimálně tři měsíce) a nadále symptomatická léčba.

I když ekulizumab (ani ravulizumab) nejsou schváleny pro léčbu v těhotenství, zdá se, že léčba těmito inhibitory komplementu je v těhotenství (a během kojení) bezpečná.² Tuto skutečnost demonstrují i některé kazuistiky z reálného života.⁹

Kromě toho, že skoro u poloviny nemocných byla provedena renální biopsie, spočívá velký přínos komentované studie zejména v tom, že u většiny nemocných se uskutečnilo genetické testování. Patogenní mutace (nepřekvapivě) byly odhaleny jen u nemocných bez PPH; šlo o mutace v komplementárním faktoru H (CFH) a pak v trombomodulinu. Současné ale byl u 40,5 % nemocných detekován tzv. rizikový haplotyp pro rozvoj aHUS (přítomnost jednoho či více genových polymorfismů v CFH či mutací v genech kódujících proteiny podobné CFH – geny CFHR1–5). Toto číslo je poměrně malé v porovnání s historickými kohortami, které uváděly kauzální mutace u skoro poloviny vyšetřovaných pacientů.^{2,3,10} Je ale třeba říci, že do těchto studií byly zařazovány vysoce selektované skupiny nemocných s jinými vstupními kritérii, kde PPH či autoimunitní onemocnění v předchorobí byly vylučovacím kritériem pro zařazení. Komentovaná studie naopak mnohem blíže reflektuje běžnou klinickou praxi, kdy PPH větší než 500 ml je zcela běžné.

Co tedy doporučit závěrem? Ukazuje se, že problematika post partum TMA je velmi komplexní a roli zde může hrát řada různých patogenetických mechanismů. Zdá se však, že aktivace komplementu zde skoro vždy vstupuje do hry, a tak asi není chybou, když se u stavů, jež neodeznějí do 72 hodin po porodu, přistoupí k léčbě inhibitory komplementu. I naše omezené zkušenosti ukazují, že u značné části těchto pacientek nakonec nějaké genetické pozadí existuje. Měli bychom proto v individuálních případech léčbu zvážit, jelikož může vést k rychlejšímu navození remise TMA, ale i k dosažení lepší výsledné renální funkce.

LITERATURA

1. Delmas Y, Helou S, Chabanier P, et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:137.
2. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1237–1247.
3. Huerta A, Arjona E, Portoles J, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2018;93:450–459.
4. Holmes CH, Simpson KL, Okada H, et al. Complement regulatory proteins at the feto-maternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane

- cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55). *Eur J Immunol* 1992;22:1579–1585.
5. Carroli G, Cuesta C, Abalos E, Gulmezoglu AM. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:999–1012.
 6. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood* 2020;136:2103–2017.
 7. Frimat M, Decambron M, Lebas C, et al. Renal cortical necrosis in postpartum hemorrhage: a case series. *Am J Kidney Dis* 2016;68:50–57.
 8. Ávila A, Cao M, Espinosa M, et al. Recommendations for the individualised management of atypical hemolytic uremic syndrome in adults. *Front Med* 2023;10:1264310.
 9. Che M, Moran SM, Smith RJ, et al. A case-based narrative review of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome/complement-mediated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 2024;105:960–970.
 10. Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, et al. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol* 2021;34:1581–1590.

Semaglutid u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin významně snižuje renální i kardiovaskulární riziko

Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effect of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes.

N Engl J Med 2024;391:109–121.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetické onemocnění ledvin – glomerulární filtrace – GLP-1 RA – progresse chronického onemocnění ledvin – proteinurie – semaglutid

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2) a inhibitor mineralokortikoidních receptorů výrazně zlepšují kardiovaskulární (KV) i renální prognózu pacientů s diabetickým onemocněním ledvin (DKD) na maximální tolerované dávce inhibitoru systému renin-angiotenzin,¹ ale i na této léčbě mají pacienti s DKD významné reziduální KV i renální riziko. Agonisté receptoru pro GLP-1 ([glucagon-like peptide 1] GLP-1 RA) by mohli toto reziduální riziko dále snížit.

V komentované studii FLOW (Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly) byly testovány účinnost a bezpečnost GLP-1 RA semaglutidu podávaného subkutánně jednou týdně s cílem snížit riziko vývoje selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin, významného zhoršení funkce ledvin a mortality v souvislosti s onemocněním ledvin nebo onemocněním srdce a cév u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin.

Do studie byli zařazeni pacienti s diabetem 2. typu (a hodnotou glykovaného hemoglobinu – Diabetes Control and Complications Trial [DCCT] – $\leq 10\%$) s vysokým rizikem progresse chronického onemocnění ledvin (CKD) při léčbě stabilní maximální tolerovanou dávkou inhibitoru systému renin-angiotenzin (inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II). Pacienti zařazení do studie museli mít buď odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) 50–75 ml/min/1,73 m² (dle CKD-EPI [Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration]) s poměrem albumin/kreatinin > 300 mg/g a $< 5\,000$ mg/g, nebo eGFR 25–50 ml/min/1,73 m² s poměrem albumin/kreatinin > 100 mg/g. Do studie bylo možno rovněž zařadit pacienty, kteří netolerovali inhibitory systému renin-angiotenzin.

Zařazení pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání semaglutidu nebo placeba. Zařazení pacienti mohli být léčeni inhibitorem SGLT2 nebo finerenonem. Dávka semaglutidu byla ze začátku v průběhu osmi týdnů postupně zvyšována z 0,25 mg týdně na čtyři týdny na 0,5 mg týdně na další čtyři týdny a u těch, kteří eskalaci tolerovali, byla poté od osmého týdne podávána dávka 1 mg týdně. U pacientů, kteří vyšší dávku netolerovali, mohla být eskalační fáze prodloužena nebo mohli zůstat na nižší dávce semaglutidu.

Složený primární cílový parametr („endpoint“) tvořilo selhání ledvin (nutnost zahájení dlouhodobé léčby hemodialýzou, transplantace ledvin nebo pokles eGFR na hodnotu < 15 ml/min/1,73 m² trvající ≥ 28 dní) nebo 50% snížení eGFR trvající ≥ 28 dní nebo úmrtí z renálních nebo KV příčin. Třemi hlavními sekundárními parametry byly roční rychlost poklesu eGFR v celém průběhu studie, složený parametr KV příhod (nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, úmrtí z KV příčin) a celková mortalita.

Do studie bylo v letech 2019–2021 zařazeno v 387 centrech ve 28 zemích celkem 3 533 pacientů. Průměrný věk zařazených pacientů činil 66,6 roku, 30,3 % pacientů byly ženy. Průměrná eGFR dosahovala 47 ml/min/1,73 m² a průměrná albuminurie 567 mg/g kreatininu. Ve velmi vysokém riziku progresse CKD, KV příhod a mortality se nacházelo 68 % pacientů. Studie byla předčasně zastavena v říjnu 2023 komisí Data Safety Monitoring Board (DSMB) na základě interim analýzy ukazující účinnost léčby semaglutidem. V době ukončení studie dosahoval medián sledování pacientů ve studii 3,4 roku. Předčasně vysadilo studijní medikaci 26 % pacientů, což odpovídá adhezenci v celém průběhu studie 89 %.

Primární cílový parametr se vyskytl významně méně často u pacientů s léčbou semaglutidem než u pacientů na placebo (5,8 příhody vs. 7,5 příhody na 100 pacientoroků, snížení rizika primárního parametru o 24 % u pacientů léčených semaglutidem, $p = 0,0003$). K zabránění jednomu primárnímu parametru by dle výsledků studie bylo třeba léčit 20 pacientů po dobu tří let. Pacienti léčení semaglutidem měli také o 21 % nižší riziko vývoje ledvinových komponent primárního parametru a o 29 % nižší mortalitu z KV příčin. Průměrná roční rychlost ztráty eGFR byla významně nižší u pacientů léčených semaglutidem ($-2,19 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $3,36 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p < 0,001$). Riziko závažných KV příhod bylo u pacientů léčených semaglutidem také o 19 % nižší ($p = 0,029$). Celková mortalita byla u pacientů léčených semaglutidem nižší o 20 % ($p = 0,01$). V absolutním měřítku tento efekt znamená, že by bylo třeba léčit tři roky 45 osob, aby se zabránilo jedné závažné KV příhodě, a 39 osob, aby se zamezilo jenomu úmrtí z jakékoli příčiny.

Poměr albumin/kreatinin klesl po 104 týdnech léčby u pacientů na placebo o 12 % a u pacientů léčených semaglutidem o 40 % (po dvou letech byla albuminurie u pacientů léčených semaglutidem ve srovnání s placebem o 32 % nižší). Pacienti léčení semaglutidem měli po dvou letech o $3,39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ statisticky významně vyšší eGFR kalkulovanou na bázi cystatinu C, což odpovídalo

rozdílu $3,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ na základě koncentrace kreatininu v séru. Podobný efekt na eGFR kalkulovanou na základě hodnot cystatinu C a kreatininu ukazuje, že ve studii pozorovaná redukce tělesné hmotnosti neměla na výpočet glomerulární filtrace významný vliv.

Po dvou letech léčby měli také pacienti léčení semaglutidem o 4,1 kg významně nižší tělesnou hmotnost, o 0,81 významně nižší hodnotu glykovaného hemoglobinu a o 2,23 mm Hg významně nižší systolický krevní tlak. Rozdíl v diastolickém krevním tlaku ale nebyl statisticky významný.

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly méně často u pacientů léčených semaglutidem než u pacientů na placebo (49,6 % vs. 53,8 %) zejména proto, že u pacientů léčených semaglutidem se ve srovnání s pacienty na placebo vyskytovaly méně často závažné infekce (17,3 % vs. 21,3 %) a závažné KV příhody (15,4 % vs. 18,1 %). Oční problémy hlášené jako závažné nežádoucí účinky byly častější u pacientů léčených semaglutidem než u pacientů na placebo (3 % vs. 1,7 %), ale příhody související s diabetickou retinopatií byly v obou skupinách pacientů stejně časté (22,8 % vs. 22,5 %). Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení studijní medikace byly častější u pacientů na semaglutidu než na placebo (13,2 % vs. 11,9 %), zejména kvůli častějším gastrointestinálním potížím u pacientů léčených semaglutidem (4,5 % vs. 1,1 %).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

V komentované studii FLOW tedy semaglutid podávaný subkutánně v dávce 1 mg jednou týdně významně snížil u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu riziko progresu CKD a KV morbiditu a mortalitu. Velmi příznivý bezpečnostní profil semaglutidu dále podporuje využití semaglutidu v léčbě těchto pacientů.

Příznivý efekt GLP-1 RA na kontrolu diabetu, pokles tělesné hmotnosti a snížení rizika KV příhod byl v minulosti popsán v širší populaci pacientů s diabetem 2. typu. Přestože některé post hoc analýzy renálních cílových parametrů v těchto studiích ukazovaly na možný renální benefit GLP-1 RA,³ dosud chyběla dostatečně rozsáhlá klinická studie s GLP-1 RA u pacientů s vyšším renálním rizikem a primárně renálním cílovým parametrem, jež by demonstrovala jednoznačně příznivý efekt léčby GLP-1 RA na vývoj renálních funkcí.

Výsledky komentované studie FLOW přesvědčivě prokázaly u pacientů s CKD a diabetem 2. typu významný vliv semaglutidu na renální i KV cílové parametry i na KV a celkovou mortalitu. Příznivý vliv semaglutidu na mortalitu je u pacientů s diabetem 2. typu a CKD velmi důležitý vzhledem k jejich velmi vysokému mortalitnímu riziku.

Vzhledem k prokázaným pozitivním účinkům inhibitorů systému renin-angiotenzin, inhibitorů SGLT2 a finerenonu u pacientů s diabetem a CKD³ bude nyní důležité určit, v jakém

pořadí mají být tyto léky a nově i semaglutid používány. Inhibitory SGLT2 u pacientů s diabetem 2. typu a CKD mají jasně prokázané významné renální benefity, na druhé straně jejich KV benefit se zdá být v této populaci o něco méně významný⁴⁻⁶ a z tohoto pohledu mohou mít GLP-1 RA určité výhody. I když lze přepokládat, že u pacientů s CKD a diabetem 2. typu bude primárně doporučována spíše sekvenční léčba (např. postupné přidávání dalších „pilířů“ léčby u pacientů s přetrvávající proteinurií), mohlo by být u některých z nich (zejména těch ve vysokém renálním a KV riziku) zvaženo i co nejčasnější zahájení kombinací léčby.

Do budoucna bude jistě vhodná i kombinací terapie s inhibitory SGLT2.⁷ Ve studii FLOW 550 pacientů užívalo inhibitory SGLT2. V této malé skupině nebylo možno prokázat příznivý vliv semaglutidu na primární složený cílový parametr a efekt na roční pokles eGFR byl numericky menší než u pacientů, kteří nebyli léčeni inhibitory SGLT2 a na hranici statistické významnosti ($0,75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ – rozmezí $-0,01$ – $1,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $1,35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ – rozmezí $0,91$ – $1,58 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Hodnocení ale bylo limitováno malými počty a renální i KV efekt byl konzistentní u pacientů léčených i neléčených inhibitory SGLT2.

Renoprotektivní účinek semaglutidu je zřejmě komplexní. I když k tomuto účinku může přispívat lepší kontrola diabetu,

pokles tělesné hmotnosti i mírný pokles systolického krevního tlaku, předchozí analýzy ukázaly, že tento nepřímý efekt není pro renoprotektivní účinek GLP-1 RA zásadní.⁸ Důležitější mohou být přímé účinky GLP-1 RA v ledvinách zahrnující protizánětlivý, antioxidační a antifibrotický efekt.⁹

Komentovaná studie byla velmi rozsáhlá, přes předčasné ukončení s dostatečně dlouhou dobou sledování zahrnula typickou populaci pacientů s diabetem 2. typu a CKD a prokázala jednoznačně renální, KV a mortalitní benefity semaglutidu a dobrou bezpečnost léčby.¹⁰

Nedostatkem studie je malý počet pacientů léčených inhibitory SGLT2 a finerenonem, což bylo způsobeno tím, že v době zahájení studie nebyly tyto léky jako renoprotektivní regulačními orgány schváleny. Vyjádřit se jednoznačně k přínosu kombinální léčby je tedy na základě této studie obtížné. Ve studii byli převážně pacienti bělošského původu, takže přenositelnost pozorovaného efektu na jiné rasy a etnicity je nejistá.

Studie FLOW tedy jednoznačně prokázala u pacientů s diabetem 2. typu a CKD renální i KV benefit semaglutidu, který se zřejmě stane u těchto pacientů jedním z pilířů léčby.

LITERATURA

1. KDIGO CKD Work Group: KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105(Suppl. 4):S117–S314.
2. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality and kidney outcomes with GLP-1 RA in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:653–662.
3. Naaman SC, Bakris GL. Diabetic nephropathy: update on pillars of therapy slowing progression. *Diabetes Care* 2023;46:1574–1586.
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
5. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
6. The EMPA-Kidney Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–127.
7. Mann JFE, Rossing P, Bakris G. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med* 2024 Jun 24. doi: 10.1038/s41591-024-03133-0. Online ahead of print.
8. Mann JFE, Buse JB, Idorn T, et al. Potential kidney protection with liraglutide and semaglutide: exploratory mediation analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:2058–2066.
9. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, et al. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:227–244.
10. Herrington WG, Haynes R. Diabetic kidney disease – semaglutide flows into the mainstream. *N Engl J Med* 2024;391:178–179.

Cysty ledvin a chronická renální insuficience u pacientů s autozomálně dominantním Alportovým syndromem

Bada-Bosch T, Sevillano AM, Sanchez-Calvin MT, et al. Cystic phenotype and chronic kidney disease in autosomal dominant Alport syndrome.

Nephrol Dial Transplant 2024;39:1288–1298.

KLÍČOVÁ SLOVA: Alportův syndrom – cysty – dědičnost – progresse – renální insuficience

Alportův syndrom (AS) je dědičná glomerulopatie, která se projevuje mikroskopickou hematurií a proteinurií. K selhání funkce ledvin dochází u mladých pacientů, nejčastěji ve třetí dekádě života. Je způsobena mutacemi v genech *COL4A3*, *COL4A4* s autozomálně recesivním nebo dominantním přenosem nebo mutacemi v genu *COL4A5* s X-vázaným přenosem. Průběh autozomálně dominantního AS (ADAS) je velmi variabilní, od zcela benigního průběhu až po progresivní formy se selháním ledvin.

Jednalo se o retrospektivní studii z Nefrologického centra v Madridu. Bylo analyzováno 79 pacientů s mikroskopickou hematurií glomerulární etiologie, kteří byli sledováni v letech 1985 až 2021 v nefrologické ambulanci. Následně 52 pacientů souhlasilo s genetickou analýzou a sledováním. U 15 pacientů nebyly nalezeny molekulární geneticky žádné abnormality v genech *COL4*, u tří pacientů byly zjištěny varianty nejasného významu v genech *COL4A3/A4* a u tří pacientů byly nalezeny mutace v genu *COL4A5*. Dále bylo u všech pacientů analyzováno 101 genů, jejichž mutace se uplatňují v polycystóze ledvin, fokálně segmentální glomeruloskleróze a dalších vzácnějších onemocněních ledvin. V těchto genech nebyly nalezeny žádné kauzální mutace.

Jednatřicet pacientů (průměrný věk 50 ± 12 let, 15 mužů, 16 žen) s jednou mutací v genu *COL4A3* (14 pacientů) nebo *COL4A4* (16 pacientů) bylo klinicky a laboratorně sledováno a vyšetřeno ultrazvukem (UZ). U jednoho pacienta byly nalezeny změny v obou genech. Průměrná doba sledování činila $10,2 \pm 10,7$ roku. Všichni pacienti podstoupili audiometrické a oční vyšetření. Proteinurie a renální funkce (dle CKD-EPI [Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration]) byly stanovovány à šest měsíců. U pěti pacientů byla provedena renální biopsie. Všichni pacien-

ti měli vstupně mikroskopickou hematurii, u 19 % byly v anamnéze epizody makroskopické hematurie. Vstupní odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) dosahovala 67 ± 31 ml/min/1,73 m², proteinurie 0,32 g/24 h, 14 pacientů bylo léčeno pro hypertenzi. U 12 % pacientů byla zaznamenána porucha sluchu a u 3 % abnormality na sítnici. Pětačtyřicet procent mělo pozitivní rodinnou anamnézu stran onemocnění ledvin a příbuzné s pokročilou renální insuficiencí/selháním ledvin. Cílem studie bylo zjištění prevalence multicystické degenerace ledvin u pacientů s ADAS a stanovení rizikových faktorů u pacientů s ADAS a renální insuficiencí (eGFR < 45 ml/min/1,73 m²). Pacientů s eGFR < 45 ml/min/1,73 m² bylo 11. Jako kontrolní skupina bylo analyzováno 30 pacientů s IgA nefropatií s obdobnou renální funkcí a věkem jako pacienti s ADAS.

Polycystóza ledvin byla zjištěna UZ vyšetřením u 16 (52 %) pacientů. Průměrný počet cyst činil $12,7 \pm 5,5$. U 77 % (24) pacientů byly ledviny normální velikosti, u šesti pacientů byly zmenšené. Pacienti s cystami ledvin byli starší než pacienti s ADAS bez cyst ($65,9 \pm 8,7$ roku versus $52,8 \pm 11$ let, $p = 0,001$), měli vyšší proteinurii (0,98 g/24 h versus 0,29 g/24 h, $p = 0,08$). Roční pokles eGFR byl u pacientů s cystami významně rychlejší ($-1,8$ ml/min/1,73 m² versus $-0,06$ ml/min/1,73 m², $p = 0,009$). Polycystóza ledvin byla významně častější u pacientů s eGFR < 45 ml/min/1,73 m² než u pacientů s vyšší eGFR (91 % versus 13 %, $p = 0,001$). Polycystóza ledvin byla zjištěna pouze u 10 % pacientů s IgA nefropatií, ale u 52 % pacientů s ADAS ($p = 0,001$).

Závěrem této studie bylo zjištění, že četné cysty nejčastěji normálně velkých nebo zmenšených ledvin jsou často nalezeny u pacientů s ADAS a jejich výskyt je spojen s horší renální prognózou ADAS. U pacientů s ADAS a cys-

tami ledvin byly zaznamenány významně vyšší proteinurie a významně rychlejší pokles glomerulární filtrace během

sledování. U pacientů s ADAS a cystami ledviny nebyly zjištěny jiné mutace než v genech COL4.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Autozomálně dominantní Alportův syndrom (ADAS), dříve známý pod pojmem benigní familiární hematurie, je jedním z nejčastějších dědičných onemocnění ledvin a postihuje asi 1 % populace. Diagnóza benigní familiární hematurie a tenkých bazálních membrán by již neměla být používána.

V nedávné studii bylo zjištěno, že jedna třetina dědičných monogenních nefropatií je spojena s mutacemi v genech COL4. Necelých 80 % případů tvoří X-vázané formy AS (XLAS) způsobené mutacemi v genu COL4A5, 5 % případů tvoří autozomálně recesivní formy (ARAS) způsobené mutacemi v genech COL4A3 a COL4A4. Nejhorší prognózu mají rozsáhlé delece a nonsense mutace genu COL4A5, kdy dochází k selhání ledvin do 25 let. Pacienti s ADAS mají také mutace v genech COL4A3 a COL4A4, k selhání ledvin dochází většinou později než u XLAS a ARAS. Fenotypy jsou různorodé, od zcela benigních, kdy pacienti mají celý život jen mikroskopickou hematurii, až po pacienty, u kterých se rozvíjí proteinurie, renální insuficience a v některých případech dochází i k selhání ledvin. Horší prognóza u pacientů trpících ADAS byla popsána u pacientů s proteinurií, fokálně segmentální glomerulosklerózou (FSGS) v renální biopsii a u pacientů s poruchou sluchu.

Tato menší retrospektivní studie ukázala, že více než polovina pacientů s ADAS má polycystózu ledvin. Výskyt polycystózy u ADAS byl spojen s horší renální prognózou. Cysty ledvin byly již dříve u jednotlivých pacientů s Alportovým syndromem popsány, u těchto pacientů nebyly nalezeny mutace v genech PKD zodpovědných za autozomálně dominantní polycystickou chorobu ledvin (ADPKD).¹ V této studii byly dokonce vyloučeny mutace v dalších 101 genech. Pokud jde o pacienty s XLAS

s mutacemi v genu COL4A5, byly mnohočetné cysty ledvin popsány u 40 % z nich.²

U pacientů s ADPKD se vyskytují často epizody makroskopické hematurie. Dlouhodobě se vyskytující mikroskopická hematurie u pacientů s ADPKD by měla vést k dovyšetření výpočetní tomografií (CT) a cystoskopií, protože může být přítomna z důvodu tumoru nebo nefrolitiázy. Pokud u pacientů s polycystózou nejsou zvětšené polycystické ledviny a pacienti mají dlouhodobě mikroskopickou hematurii a pozitivní rodinnou anamnézu suspektní z autozomálně dominantního přenosu, měli bychom vždy vyšetřit i širší panel nefrologických genů zahrnující i geny COL4. U pacientů s mutacemi COL4 nejsou na rozdíl od ADPKD přítomny cysty v játrech ani v dalších orgánech.

Patogenetický mechanismus častějšího vzniku cyst u pacientů s mutacemi COL4 není zcela jasný. Mutace v genu COL4 může být spojena s poruchou funkce nebo sníženým obsahem některé izoformy kolagenu IV v glomerulární nebo tubulární bazální membráně, a tím vést ke snadnějšímu vzniku cyst. Tato hypotéza byla podpořena i výskytem glomerulocystické choroby ledvin i cystické dilatace Bowmanova pouzdra a tubulů u animálních modelů s mutacemi v genech COL4.³ Těžší mutace genů COL4 spojené s výskytem cyst byly spojeny i s horší renální prognózou. V této malé studii však nebylo možné korelovat typ mutace v genech COL4A3/A4 a vývoj cyst.

Závěrem této studie je jednoznačně častější výskyt polycystózy nezvětšených ledvin u pacientů s ADAS. Výskyt cyst u těchto pacientů představuje negativní prognostický faktor. Na druhou stranu u všech pacientů s cystami ledvin a glomerulární mikroskopickou hematurií bychom měli na ADAS pomyslet a měli bychom indikovat analýzu panelu genů zahrnující geny COL4.

LITERATURA

1. Gulati A, Sevillano AM, Praga M, et al. Collagen IV gene mutations in adults with bilateral renal cysts nad CKD. *Kidney Int Rep* 2020;5:103–108.
2. Savage J, Mack H, Thomas R, et al. Alport syndrome with kidney cysts in still Alport syndrome. *Kidney Int Rep* 2022;7:339–342.
3. Hood JC, Dowling J, Bertram JF, et al. Correlation of histopathological features and renal impairment in autosomal dominant Alport syndrome in Bull terriers. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1897–1908.

Cirkulující autoprotilátky proti nefrinu u podocytopatií

Hengel FE, Dehde S, Lassé M, et al.; International Society of Glomerular Disease. Autoantibodies Targeting Nephrin in Podocytopathies.

N Engl J Med 2024;391:422–433.

KLÍČOVÁ SLOVA: antinefrinové protilátky - fokálně segmentální glomeruloskleróza - minimální změny glomerulů - nefrin - nefrotický syndrom - podocytopatie

Podocytopatie, které se typicky manifestují nefrotickým syndromem (NS), zahrnují (dle definice v komentovaném článku) minimální změny glomerulů (minimal change disease, MCD), primární fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), membranózní nefropatii a u dětí, u kterých není provedena biopsie, i tzv. idiopatický nefrotický syndrom. Velkým průlomem v pochopení patofyziologických mechanismů u membranózní nefropatie (MN) bylo objevení protilátek proti receptoru pro fosfolipázu A₂ (anti-PLA₂R),¹ ale u ostatních podocytopatií se na objasnění čekalo. Nedávný objev protilátek proti nefrinu u části pacientů s MCD² a u pacientů s rekurencí FSGS po transplantaci³ by mohl být právě tím dlouho hledaným chybějícím dílkem. Autoři komentovaného článku se nyní snažili objasnit klinický význam i patofyziologickou roli antinefrinových protilátek v multicentrické mezinárodní studii.

Zařazeni byli dospělí pacienti s MCD, FSGS, MN, IgA nefropatií, ANCA (protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů) asociovanou vaskulitidou a lupusovou nefritidou, děti s idiopatickým NS a zdravé kontroly. Klinická část studie byla doplněna experimentálním myším modelem. Stanovení protilátek bylo provedeno metodou imunoprecipitace, autoři pak vyvinuli hybridní metodu (imunoprecipitace-ELISA) pro možnost kvantitativní analýzy.

Vyšetřeno bylo 357 dospělých a 182 dětských pacientů a 117 kontrol. Protilátky proti nefrinu byly nalezeny u 46 ze 105 pacientů s MCD (44 %), 7 ze 74 s primární FSGS (9 %) a 94 ze 182 dětí s idiopatickým NS (52 %). U všech ostatních diagnóz a zdravých kontrol byl průkaz protilátek negativní nebo se objevily zcela raritně. Mezi pacienty s nefrotickou proteinurií, kteří nebyli léčeni imunosupresivní terapií, byla přítomnost protilátek detekována u 69 % dospělých s MCD a u 90 % dětí s idiopatickým NS. Pacienti s pozitivitou protilátek měli závažnější nefrotický syndrom (vyšší proteinurie, nižší koncentrace albuminu v séru) než ti negativní. Pomocí kvantitativního stanovení a longitudinálního sledování u části pacientů byli autoři schopni prokázat korelaci mezi proteinurií a hodnotou antinefrinových protilátek a také asociaci positivity/negativity protilátek s aktivitou/remisí onemocnění. V experimentálním myším modelu vedla imunizace rekombinantním myším nefrinem k rozvoji nefrotického syndromu i změn typických pro MCD.

Závěrem autoři shrnují, že u pacientů s MCD a idiopatickým NS je nález cirkulujících antinefrinových protilátek běžný a zdá se, že koreluje s aktivitou onemocnění. Experimentální model pak potvrzuje i jejich patofyziologický význam.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Objev autoprotilátek proti nefrinu u většiny neléčených pacientů s nefrotickým syndromem vzniklým na podkladě MCD a u části pacientů s primární FSGS nepochybně patří mezi

největší pokroky učiněné v nefrologii v posledním desetiletí. Většina komentářů na téma objevu protilátek proti nefrinu^{4,5} se nyní shoduje, že se jedná o průlomové zjištění, které, podobně

jako objev anti-PLA₂R protilátek u membranózní nefropatie,¹ může jednak změnit naše chápání patogenese této nemoci, resp. skupiny onemocnění, jednak významně pomoci v neinvazivní diagnostice a monitoraci onemocnění a jednak ovlivnit i budoucí terapeutické postupy.

Nefrin je důležitým podocytním proteinem, který se podílí na správné funkci filtrační bariéry v ledvinách. Mutace v genu kódujícím nefrin jsou známou příčinou kongenitálního nefrotického syndromu,⁶ a tak poškození funkce nefrinu autoprotilátkou zapadá do konceptu již známé patofyziologie. Hengel a spol. navíc ve svém článku v experimentálním modelu prokázali, že antinefrinové protilátky jsou přímo patogenní a vedou ke změnám typickým pro MCD, včetně toho, že protilátky nespustí další tradiční imunitní odpověď v glomerulu.

Objev stejného typu protilátek u pacientů s MCD a primární FSGS navíc po mnoha letech diskusí opět spojuje tyto dva odlišné fenotypy pod stejnou primární patogenézí, i když nelze vyloučit, že zejména skupina tzv. primární FSGS se dále rozpadne dle positivity autoprotilátek na podskupiny, neboť prevalence protilátek byla u primární FSGS v komentovaném článku poměrně nízká.

Z dosud publikovaných výsledků se zdá, že specifita protilátek je velmi vysoká, s pouze ojedinělým záchytem pozitivních nálezů např. u membranózní nefropatie (kde ale, jak uvádějí autoři komentované práce, nelze vyloučit koincidenci obou onemocnění) nebo u sekundární formy FSGS, jejíž rozlišení od primární není však v praxi vždy jednoznačné a jednoduché. Senzitivita testu bude jistě záležet na metodě, kterou budou protilátky stanoveny, ale také zřejmě na časném odběru vzor-

ku před zahájením jakékoli imunosupresivní terapie, neboť se zatím z relativně mála longitudinálních dat publikovaných v komentovaném článku zdá, že pokles koncentrace protilátek pod mez detekce může být velmi rychlý.

Nový pohled na minimální změny glomerulů jako na imunitně zprostředkovanou nefropatii může mít také své terapeutické konsekvence. Již nyní dovysvětluje mechanismus dobré účinnosti rituximabu, tedy terapie cílené na protilátky produkující B lymfocyty, u těchto pacientů. Objev však otvírá i dveře pro nové terapeutické možnosti. Bressendorff a spol. již publikovali např. zprávu o úspěšném využití plazmaferézy u pacienta se závažnou primární FSGS a pozitivitou protilátek proti nefrinu.⁷

Je zřejmé, že další využití a stanovení těchto protilátek v rutinní praxi bude závislé na komerčně dostupném testu, který lze snad v průběhu příštích let brzy očekávat, i když běžné a rychlé metody dle autorů článku na stanovení protilátek nestačily. Jistě bude následovat také řada validačních studií v různých kohortách. Velkým příslibem se předběžně zdá dobrá korelace aktivity onemocnění i tíže proteinurie s pozitivitou, či dokonce hodnotou protilátek. Neplatí to však stoprocentně, a na definitivní závěry si tak ještě musíme počkat. Zejména u dětí, kde se ještě více chceme vyhnout nejen zbytečným invazivním testům, ale i neúčinné terapii, je pak velmi významný potenciální přínos vyšetření pro neinvazivní diagnostiku, přesné možnosti využití tohoto testu ukáže až čas. Již nyní se však rutinní testování antinefrinových protilátek v každém případě jeví jako velmi nadějně a pozitivita těchto autoprotilátek se nejspíše velmi brzy objeví v našich diagnostických i terapeutických algoritmech.

LITERATURA

1. Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
2. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:238–252.
3. Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, et al. A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in posttransplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Kidney Int* 2024;105:608–617.
4. Reiser J, Ingelfinger JR. Kidney Disease and Antinephrin Antibodies. *N Engl J Med* 2024;391:463–467.
5. Cui Z, Zhao MH. Anti-nephrin autoantibodies: a paradigm shift in podocytopathies. *Nat Rev Nephrol* 2024;20:639–640.
6. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575–582.
7. Bressendorff I, Nelveg-Kristensen KE, Ghasemi M, et al. Antinephrin-Associated Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis Successfully Treated With Plasmapheresis. *Kidney Int Rep* 2024;9:2829–2831.

Geografická a rasová variabilita renálních, kardiovaskulárních a bezpečnostních výsledných parametrů s kanagliflozinem: Sekundární analýza randomizované studie CREDENCE

Cardoza K, Kang A, Smyth B, et al. Geographic and racial variability in kidney, cardiovascular and safety outcomes with canagliflozin: A secondary analysis of the CREDENCE randomized trial.

Diabetes Obes Metab 2024;26:3530–3540.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetes 2. typu - inhibitor SGLT2 - kanagliflozin - srdeční selhání

Cílem studie bylo zkoumat vliv kanagliflozinu na renální a kardiovaskulární (KV) výsledné parametry u jedinců s diabetem 2. typu (DM2) napříč zeměpisnými regiony a rasovými skupinami. CREDENCE byla randomizovaná multicentrická studie v 690 centrech ze 34 zemí, od Spojených států amerických až po Nový Zéland, součástí byla i centra v ČR a na Slovensku. Studie byla ukončena po průměrné sledovací době 2,62 roku, protože dosáhla prespecifikovaného kritéria účinnosti pro zastavení.¹

Primární složený cílový ukazatel tvořily terminální selhání ledvin (ESKD), zdvojnásobení hodnoty kreatininu nebo úmrtí z renálních nebo KV příčin. Sekundární cílové ukazatele představovaly:

- úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání;
- úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda;
- hospitalizace pro srdeční selhání;
- zdvojnásobení hodnoty kreatininu, ESKD nebo úmrtí z renálních příčin;
- úmrtí z KV příčin;
- úmrtí z jakékoliv příčiny;
- úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hospitalizace pro srdeční selhání nebo nestabilní angina pectoris.

K statistické analýze byl použit stratifikovaný Coxův model proporcionálních rizik.

Celkem bylo do studie CREDENCE zařazeno 4 401 pacientů, kteří byli rozděleni do šesti geografických oblastí: Severní Amerika (n = 1 182, 27 %), Střední a Jižní Amerika (n = 941, 21 %), východní Evropa (n = 947, 21 %), západní Evropa (n = 421, 10 %), Asie (n = 749, 17 %) a ostatní (n = 161, 4 %). Rasové skupiny byly čtyři: běloši (n = 2 931, 67 %), černoši nebo Afroameričané (n = 224, 5 %), Asiaté (n = 877, 20 %) a ostatní (n = 369, 8 %).

Kanagliflozin snížil relativní riziko výskytu primárního složeného cílového ukazatele v celé studii o 30 % (poměr rizik 0,70, 95% interval spolehlivosti 0,59–0,82; $p = 0,00001$). Nebyl nalezen důkaz heterogenit ve výsledku nebo signifikantních bezpečnostních výsledných parametrech.

Mezi geografickými i rasovými skupinami byly rozdíly v zastoupení žen a mužů, věku, indexu tělesné hmotnosti a v anamnéze kardiovaskulárního onemocnění.

Skupiny se výrazně lišily v incidenci příhod v placebové větvi. V západní Evropě byla nejnižší 31,8, naopak v Asii až 77,2 a 80,5 u ostatních. Podle rasové příslušnosti měli nejnižší incidenci v placebové větvi běloši (55,2/1 000 pacientoroků), nejvíce Asiaté (70,4/1 000 pacientoroků) a ostatní (87,7/1 000 pacientoroků).

Pokud jde o sekundární cílové ukazatele, byly zaznamenány rozdíly mezi skupinami v incidenci výsledných parametrů na placebo a stejně tak v efektu kanagliflozinu. Ve skupině černochoů nebo Afroameričanů a u ostatních byla incidence úmrtí z jakékoliv příčiny numericky vyšší ve skupině s kanagliflozinem.

Bezpečnostní výsledné parametry zahrnovaly amputace, fraktury, depleci volumu, akutní poškození ledvin, hyperkalemii a infekce močového traktu. I zde byla patrná heterogenita mezi skupinami, převládal zde ale spíše trend k nižším hodnotám komplikací ve skupině s kanagliflozinem.

Studie přiznává limitace: Výsledky mohou být ovlivněny malými čísly, rozdílnou dostupností léčebné péče jak mezi

regiony, tak mezi rasovými skupinami ve stejném regionu a rozdílným socioekonomickým statusem. Stejně tak kategorizace rasy a etnicity je založena pouze na prohlášení pacienta. Tyto limitace vyžadují další výzkum.

Závěr hodnocení zní, že kanagliflozin snižuje riziko renálních a kardiovaskulárních příhod podobně u všech zeměpisných a rasových skupin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Studie CREDENCE byla další z pozitivních gliflozinových studií a její celkový výsledek nebyl žádným překvapením. Velké studie jsou drahé a sekundární analýzy mohou poskytnout data, která nebyla cílem studie. Zobecnění výsledků pro všechny testované populace je jednou z důležitých otázek celosvětových multicentrických studií.

Autoři nevysvětlují, proč se původní regionální rozdělení ve studii CREDENCE liší od rozdělení v komentovaném článku. Původně byly oblasti rozděleny na Severní Ameriku, Střední a Jižní Ameriku, Evropu a zbytek světa. Je pravda, že skupina zahrnující Jihoafrickou republiku, Spojené arabské emiráty, Čínu, Indii, Malajsii, Jižní Koreu, Japonsko a Austrálii s Novým Zélandem představuje více rozdílů než společných rysů, ale rozdělením této skupiny na dvě se situace příliš nevylepší.

Ještě problematičtější je rasové rozdělení. I v dřívě relativně homogenním bílém obyvatelstvu Evropy jsou relativně velké genetické rozdíly. Vůbec není zařazena kategorie hispánské populace Latinské Ameriky, která má velkou příměs původního obyvatelstva a která byla nepochybně z velké části rozdělena mezi bílé a černé, protože kategorie ostatní zahrnuje jenom 369 osob z celého světa. Autoři článku doporučují pro budoucí studie podrobnější dotazníkové klasifikace nebo klasifikace na podkladě genetických markerů. Při dnešní masivní migraci a prolínání populací je to ovšem sisyfovský úkol. Pokud má být cílem rozdělení osob ve studii na několik málo kategorií, pak to jistě nepovede k výsledku o nic lepšímu než samotné prohlášení pacienta.

Zajímavý je zejména údaj o složeném renálním výsledném parametru (bod d) v úvodním seznamu, kde východní Evropa

nejde sice proti celkovému trendu, ale má pouze minimální pokles rizika na kanagliflozinu – přibližně o 8 %. Přitom skupina východní Evropy je druhou největší, nejde tedy o chybu malých čísel. Dá se také předpokládat, že většina pacientů z tohoto regionu jsou běloši, kteří měli při léčbě kanagliflozinem riziko významně nižší u primárního i u sekundárních cílových ukazatelů. Je tedy vidět, že geografické a rasové rozdělení nepřináší konzistentní výsledky.

Otázkou je, zda by bylo vhodnější budoucí studie zaměřit nikoliv na rasu, ale spíše na odchylky v genech relevantních pro danou studii, což by u komplexních jevů, jako je krevní tlak nebo ateroskleróza, bylo obtížné, ale pro glifloziny by se tato metoda hodila pravděpodobně lépe. Polymorfismy genu SLC2A5 jsou popsány, mají pravděpodobně vliv na parametry metabolismu glukózy a hodnoty inzulínu, ale nikoliv na produkci glukagonu. Stejně tak byly studovány i polymorfismy genu UGT1A9, který ovlivňuje metabolismus gliflozinů, a nebyly shledány rozdíly v klinické účinnosti gliflozinů.²

Důležité je, že ve studii museli mít všichni maximální doporučenou nebo tolerovanou dávku inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu nebo sartanu. Losartan podstatně snížil množství proteinu sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) i mRNA u hypertenzních diabetických potkanů neléčených inzulínem.³ Populace, která není předlčena blokátory renin-angiotenzin-aldosteronové osy, může tedy reagovat na medikaci glifloziny jinak.

Domnívám se, že hodnocení výsledků podle geografických a rasových kritérií v dané studii nedává konzistentní odpovědi, a nelepšíje tak informace získané primárním hodnocením studie.

LITERATURA

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295–2306.
2. Xu B, Li S, Kang B, et al. Role of SLC5A2 polymorphisms and effects of genetic polymorphism on sodium glucose cotransporter 2 inhibitors response. *Mol Biol Rep* 2023;50:9637–9647.
3. Osorio H, Bautista R, Rios A, et al. Effect of treatment with losartan on salt sensitivity and SGLT2 expression in hypertensive diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:e46–e49.

Trombóza renálních stentgraftů jako příčina akutního selhání ledvin

MUDr. Ester Kurašová¹; MUDr. Miroslav Hrubý¹; MUDr. Jiří Orság, Ph.D.¹; MUDr. Kamil Žamboch, Ph.D.¹; MUDr. Viktor Klementa¹; prof. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.¹; prof. MUDr. Martin Köcher, Ph.D.²; doc. MUDr. Filip Čtvrtlík, Ph.D.²; MUDr. Zdeněk Sekanina³

¹ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

² Radiologická klinika FN Olomouc

³ II. chirurgická klinika cévně-transplantační FN Olomouc

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní renální poškození – renální stentgraft – rezistence na kyselinu acetylsalicylovou – studie COMPASS

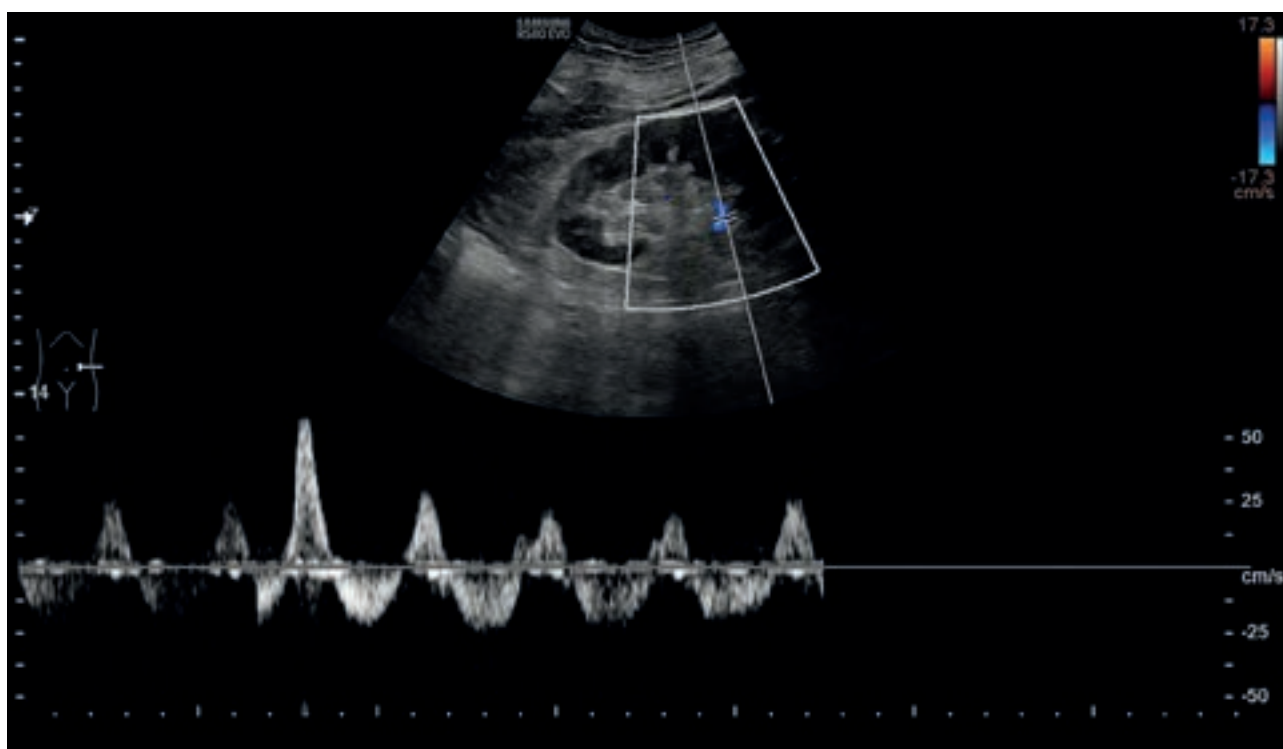
Kazuistika

Pětašedesátiletý muž byl vyšetřován na urgentním příjmu pro neobvyklé, náhle vzniklé bolesti břicha převážně v oblasti podžebří a bederní krajiny vpravo. Z důležitých anamnestických dat: léčil se doposud s arteriální hypertenzí, hyperlipidemií (prozatím nedosaženo cílové hodnoty cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě [LDL cholesterolu], pozitivní rodinná anamnéza – dědeček zemřel na infarkt myokardu ve 41 letech) a diabetes mellitus 2. typu na perorálních antidiabetikách, dále byl zajištěn duální antiagregační terapií (kyselina acetylsalicylová [ASA], klopido-grel), neboť před pěti lety prodělal parciální resekci abdominálního aneurysmatu aorty s náhradou aorto-aortální protézou, následně pro rozvoj paraanastomotické výdutě zavedeny aortobilické stenty endovaskulárně do obou renálních tepen a do *arteria mesenterica*. K vyloučení náhlé příhody břišní byl v rámci nemocniční triáže směřován na chirurgickou ambulanci. Laboratorní vyšetření odhalilo známky akutního renálního poškození (urea 9 mmol/l, kreatinin 150 μmol/l), mírnou elevaci hodnot obstrukčních enzymů (gamma-glutamyltransferáza [GGT] 2,5 μkat/l), elevaci závažných parametrů (C-reaktivní protein 26 mg/l) a aktivní močový sediment (mikroskopickou hematurii a leukocyturii – erytrocyty 14, leukocyty 170). Z doplněných zobrazovacích metod nebyly prokázány známky náhlé příhody břišní na rentgenu (**obr. 1**), sonografie vyloučila obstrukci vývodných cest močových, doložila normální nález na játrech, slezině i pankreatu. Dle elektrokardiografie a kardiospecifických enzymů byl vyloučen akutní koronární syndrom. Nemocný byl zaléčen spasmolytiky a propuštěn domů se zajištěním kontroly na ambulanci

následující den. Za necelých 24 hodin laboratorní nález vykazoval rapidní progresi akutního renálního poškození s nárůstem kreatinemie ze 150 na 430 μmol/l s rozvojem anurie a zhoršením klinických potíží, bolesti se nyní začaly propagovat i do zad. Stav byl hodnocen jako suspekt ní počínající akutní pyelonefritida vpravo. V rámci diferenciální diagnostiky byla zopakována sonografie ledvin včetně dopplerovského měření s překvapivým záchytem



OBŘ. 1 RTG břicha. Bez známek náhlé příhody břišní, flebolity v malé pánvi. Zobrazen stentgraft aortobilický a renálních tepen.



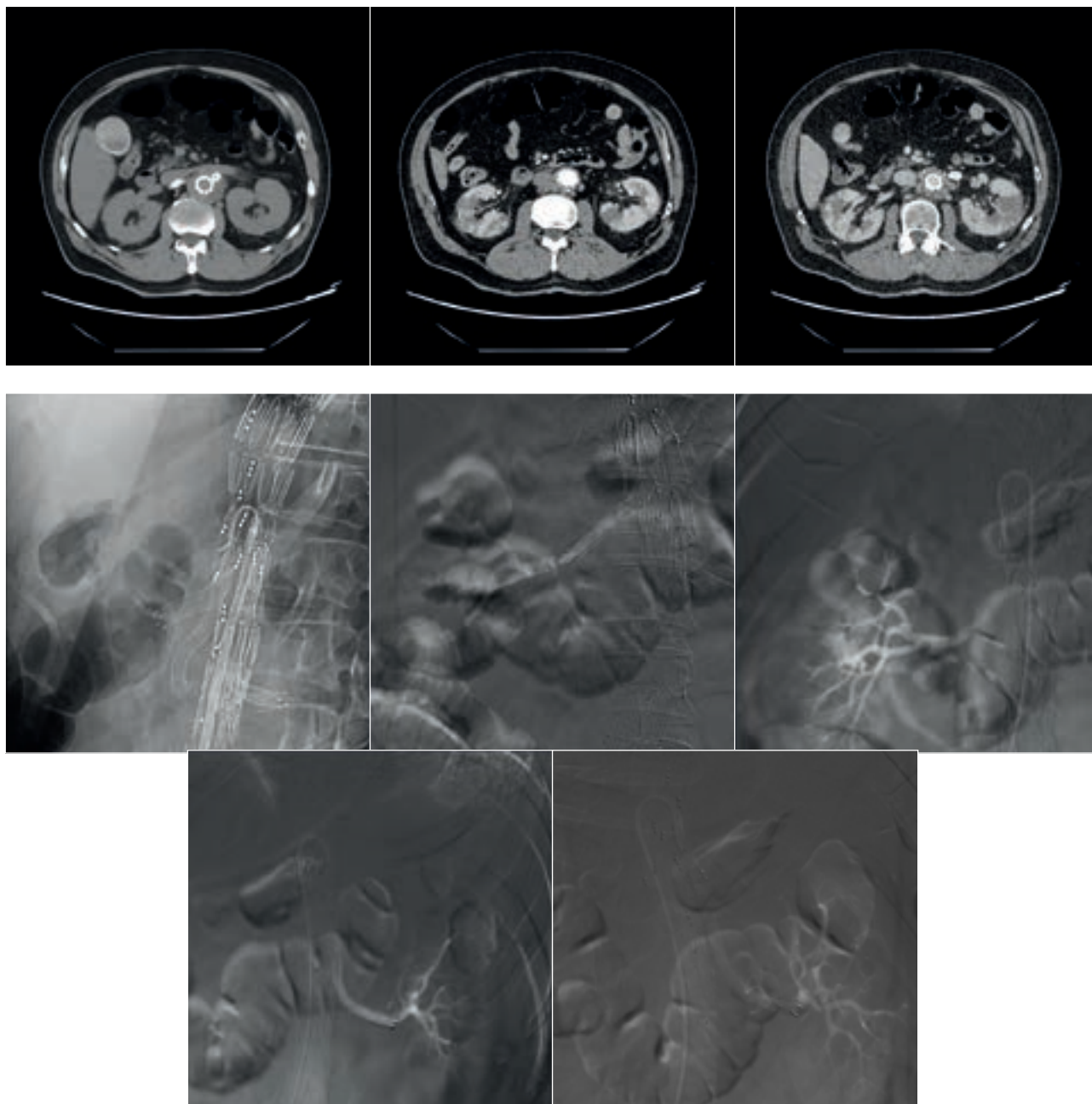
OBR. 2 Ultrazvuk ledvin včetně dopplerovského měření se zobrazením velmi chudého prokrvení v periférii včetně obstrukčního toku v segmentální tepně.

snížené perfuze – tedy se známkami bilaterální akutní renální ischemie (obr. 2). Angiografie potvrdila uzávěr renálních stentgraftů větvené aortální náhrady. Stav byl urgentně řešen aspirační trombektomií bilaterálně, v levé renální tepně se zavedením stentu pro patrný nástěnný defekt (obr. 3). Vzhledem k trvající anurii, dalšímu vzestupu hodnot kreatininu a rozvoji hyperkalemie byl pacient přechodně intermitentně dialyzován s následným rozvojem diurézy. Dialyzační podpůrná terapie byla ukončena po měsíci při parciální reparaci renální funkce. Vyšetření trombofilií neprokázalo hereditární trombofilní stav (negativní leidská mutace i protrombin, zjištěna pouze zvýšená hodnota faktoru VIII a fibrinogenu, aktivovaný protein C negativní). Za vznikem arteriální trombózy stentgraftů stála neúčinnost antiagregační terapie při rezistenci. Adekvátní odpověď na léčbu v inhibici agregace indukované kyselinou arachidonovou byla stanovena pod 25 % a při léčbě thienopyridiny v inhibici agregace indukované adenosindifosfátem (ADP) s prostaglandinem E₁ (PGE₁) pod 45 %. Po rozpoznání diagnózy byl pacient pooperačně zajištěn triple terapií (klopidogrel, ASA, nízkomolekulární heparin), otázkou zůstávalo, jak takového pacienta léčit dále. Zvažovala se možnost zvýšení dávky ASA (pro překonání rezistence) nebo její nahrazení či kombinace s jiným antiagregačním lékem. Nicméně podle recentních doporučení prospěšnost aditivní antiagregační terapie u těchto pacientů nebyla prokázána.¹ Postupovali jsme tedy jako u nemocných v rámci sekundární prevence s ischemickou chorobou srdeční či onemocněním perifer-

ních tepen ve studii COMPASS, která prokázala účinnost užití monoagregancia a antikoagulancia.² V tomto raritním případě jsme podali klopidogrel (75 mg/den) a antikoagulaci dle glomerulární filtrace, zprvu nízkomolekulární heparin subkutánně dvakrát denně s následným převodem na rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně po reparaci renálních funkcí. V dalším období se stav komplikoval ortostatickým kolapsem s hypotenzí při posílené terapii akcelerované hypertenze s následnou retrombózou renální arterie vlevo. Opět bylo přistoupeno k trombektomii stentgraftu a přechodně intermitentní náhradě funkce ledvin dialýzou. Renální funkce jsou nyní stacionární na úrovni koncentrace kreatininu 213 $\mu\text{mol/l}$. Od poslední rehospitalizace zůstává pacient bez dalších komplikací nebo recidivy uzávěru na zavedené terapii a důsledné kontrole hypertenze. Nadále pravidelně dochází na kontroly v nefrologické ambulanci.

KOMENTÁŘ

Bolesti břicha se vyskytují u celé řady onemocnění. Pro stanovení správné diagnózy v širokém spektru diferenciální diagnostiky je zásadní pečlivě odebraná anamnéza spolu s klinickými příznaky a laboratorními výsledky. Endograftová trombóza je přítomna u více než 20 % případů po endovaskulární léčbě, zásadní je proto dlouhodobé sledování pacientů. Ve dvou třetinách případů zůstávají tromby stabilní nebo mizejí.^{3,4} V sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod se předepisuje antiagregační léčba. Rezistence na protidestičkovou terapii představuje závažnou limitaci, ačkoli dosud není znám postup, který by byl



OBR. 3 CT angiografie (nativ, kontrast i.v., pozdní fáze syčení) + trombektomie. Katetrizace renálních tepen – patrné defekty v náplni s tromby. Provedena aspirace z obou renálních tepen s odsátím množství trombů. Na kontrolní angiografii patrný nástěnný defekt ve stentgraftu levé renální tepny, implatován balonexpandibilní stent. V periférii patrné místy výpadky syčení parenchymu.

podložen důkazy pro snížení tohoto rizika. Až 24 % pacientů vykazuje rezistenci na ASA, prevalence rezistence na klopidogrel se pohybuje mezi 5–10 % a vykazuje vysokou interindividuální variabilitu. Etiologie je komplexní (**tab. 1 a 2**).^{5–7} Mechanismus vzniku rezistence je ovlivněn mnoha faktory, přičemž nejčastější příčinou v praxi je nedodržování léčby pacientem a interakce s jinými léky (nesteroidními antiflogistiky). Svě místo zde má i nedostatečně léčená hypercholesterolemie, která prokazatelně vede ke zvýšení počtu destičkových agregátů a k tvorbě trombinu, čímž snižuje antitrombotický efekt ASA.

Laboratorní testování rezistence není plošně doporučováno, ale může být užitečné pro posouzení adherence k léčbě ASA nebo pro identifikaci vzácných genetických abnormalit, a to zejména u pacientů s familiární hypercholesterolemií, neboť snížení koncentrace cholesterolu je jedním z faktorů vedoucích ke snížení rezistence na ASA.^{8,9} Vyšší dávky antitrombotik k překonání rezistence nejsou doporučeny, recentní studie prokázaly vyšší riziko krvácení.⁶ Incidence akutního renálního selhání v předhospitalizační fázi dosahuje přibližně 100 případů na milion, přičemž při vstupním vyšetření je diagnostiko-

TAB. 1 Endogenní a exogenní vlivy rezistence na ASA

Příčiny rezistence na ASA		
Endogenní		
Buněčné	Genetické	Exogenní
<i>Interakce trombocytů s jinými krevními buňkami</i> I Endotelie a monocyty <i>Zvýšená funkce destiček</i> I Neúplná suprese tvorby TXA2 I Zvýšený obrát destiček (např. časně po aortokoronárním bypassu, do krve jsou ve zvýšené míře vyplavovány novotvořené trombocyty neovlivněné ASA) I Stresem indukovaná exprese COX-2 v destičkách	<i>Polymorfismy receptorů pro:</i> glykoprotein IIb-IIIa, kolagen, tromboxan aj. <i>Polymorfismy enzymů:</i> COX-1, COX-2, TXA2 syntáza <i>Jiné faktory</i> Hypercholesterolemie Inzulinová rezistence u metabolického syndromu	Non-compliance Malabsorpce Kouření Lékové interakce (NSA) Posturální reakce Věk, pohlaví Zvýšený obrát trombocytů Hyperlipidemie, hyperglykemie Netrombotická etiologie cévního uzávěru (arteriitida, embolizace) Hyperkoagulační stav u akutních koronárních syndromů Závislost na dávce (dose dependence)

ASA – kyselina acetylsalicylová; COX-1 – cyklooxygenáza 1; COX-2 – cyklooxygenáza 2; NSA – nesteroidní antiflogistika; TXA2 – tromboxan A2.

TAB. 2 Rezistence na klopidoogrel

Příčiny clopidogrelové rezistence

Non-compliance
Lékové interakce
BMI, diabetes mellitus, inzulinorezistence
Interindividuální variabilita v aktivitě CYP450
Akcelerovaný obrát trombocytů
Genové polymorfismy CYP450

BMI – index tělesné hmotnosti; CYP450 – cytochrom P450.

váno pouze u 1 % pacientů. Prerenální selhání tvoří asi 20 % všech akutních selhání ledvin a zahrnuje i postižení renální arterie, jako je stenóza nebo uzávěr renální tepny. Závažnou komplikací může být rozvoj sekundární arteriální hypertenze, která je často rezistentní na léčbu. I přes pokroky v léčebných opatřeních zůstávají morbidita a mortalita spojené s akutním selháním ledvin stále velmi vysoké.¹⁰

Podpořeno MZ ČR RVO FNOL-0098892
a IGA_LF_2024_004.

LITERATURA

1. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:195–198.

2. Šustr F, Souček M. Rivaroxaban in Compass trial. *Vnitř Lék* 2020;66:197–198.

3. Tábořský M, Linhart A, Karetová D, et al. Antitrombotická léčba u onemocnění aorty a periferních tepen v roce 2021. *Cor Vasa* 2021;63:748–759.

4. Černá M, Köcher M, Utikal P, et al. Late complications after stent-graft implantation for abdominal aortic aneurysm in patients followed for ten or more years. *Čes Radiol* 2023;77:7–11.

5. Kazimi AU, Weber CF, Keese M, Miesbach W. The Pre- and Postoperative Prevalence and Risk Factors of ASA Nonresponse in Vascular Surgery. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021;27:10760296211044723.

6. Mayer O. Klinický význam rezistence na protideštičkovou léčbu a možnosti jejího řešení. *Interní Med* 2012;14:209–212.

7. Ševčíková H, Vojáček J, Pudil R, et al. Rezistence na protideštičkovou terapii v kardiologické praxi. *Interv Akut Kardiol* 2006;5:256–258.

8. Zehnder JL, Tantry US, Gurbel PA. Nonresponse and resistance to aspirin. Online. In: UpToDate, October 2024. Dostupné z: <https://medilib.ir/uptodate/show/16946>. [citováno 2024-09-15].

9. Tantry US, Hennekens CHH, Zehnder JL, Gurbel PA. Clopidogrel resistance and clopidogrel treatment failure. Online. In: UpToDate, October 2024. Dostupné z: <https://medilib.ir/uptodate/show/6684>. [citováno 2024-09-15].

10. Krejčí K, Zadražil J, Al-Jabry S, et al. Akutní selhání ledvin. *Interní Med* 2007;2:84–87.

„Až rychle progredující“ tubulointersticiální nefritida – kazuistika

MUDr. Michal Sýkora^{1,2}; MUDr. Renáta Lažanská^{1,2}; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.^{1,2};
MUDr. Martin Havrda, MHA^{1,2}; doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.^{3,4}; MUDr. Olga Snížková³;
prof. MUDr. Ivan Rychlík CSc., FASN, FERA^{1,2}

¹ Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

² 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

³ Aeskulab Patologie, Praha

⁴ Univerzita Karlova, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní tubulointersticiální nefritida – amoxicilin/klavulanát – antibiotika – hypersenzitivní – poléková

Úvod

Akutní tubulointersticiální nefritida (ATIN) je imunologicky indukovanou hypersenzitivní reakcí na antigenní podnět, kterým je nejčastěji infekce, lék či toxin. Častá je také asociace s autoimunitními chorobami.¹ Antigeny, které vyvolávají ATIN, mohou být buď přímo intrarenální struktury či proteiny, nebo extrarenální exo- a endogenní antigeny, jako jsou například podávané medikamenty, mikrobiální antigeny, sérové proteiny a další zevní antigeny.¹ Klinickými příznaky ATIN bývají systémové projevy hypersenzitivity jako febrilie, exantém a artralgie. Laboratorně dominují nespecifické patologie, zejména sterilní leukocyturie (eozinofilurie) s válci, neglomerulární erytrocyturie, menší proteinurie a další známky tubulárního poškození. V léčebných postupech se podle míry postižení renální funkce uplatňuje vyjma symptomatického a podpůrného přístupu také kortikoterapie.² V následující kazuistice popisujeme případ pacienta s ATIN, u něhož bylo onemocnění diagnostikováno a jenž byl léčen na Interní klinice 3. LF UK a Fakultní nemocnici Královské Vinohrady (FNKV) v Praze.

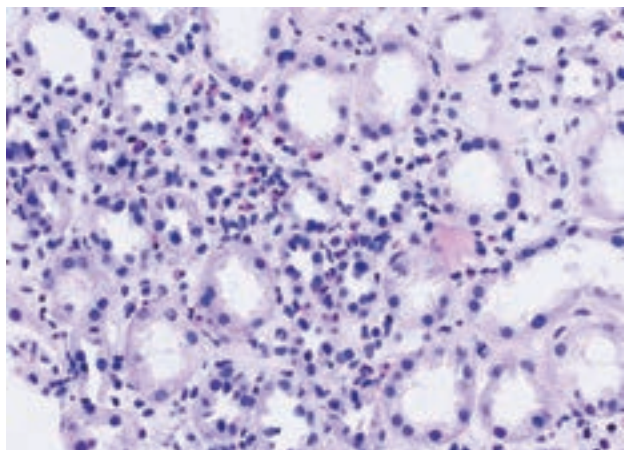
Kazuistika

Devětasedmdesátiletý geriatricky křehký nemocný s anamnézou léčené arteriální hypertenze a statinem léčené hypercholesterolemie, bez známých chorobných komplikací, byl přeložen na Interní kliniku 3. LF UK a FNKV z infekčního oddělení jiné nemocnice, kde byl hospitalizován pro asi dva týdny trvající febrilie nejasné etiologie s dominující celkovou slabostí, myalgiemi. Laboratorně byla patrná elevace C-reaktivního proteinu (CRP) s opakovaně měřenými hodnotami okolo 100 mg/l, mírná leukocytó-

za kolísající mezi $10\text{--}13 \times 10^9/\text{l}$ s převahou neutrofilů, bez eozinofilie. Prokalcitonin byl opakovaně negativní. Na infekčním oddělení nebyla kultivačními vyšetřeními prokázána infekční příčina febrilií. Během tamní hospitalizace došlo k rozvoji petechiálního exantému charakteru kožní vaskulitidy dominantně na dolních končetinách (**obr. 1**), makroskopické hematurie a docházelo k rychlému zhoršování renální funkce, kdy koncentrace kreatininu v séru vystoupala z původně normálních hodnot na $258 \mu\text{mol/l}$ za pouhé čtyři dny. Byl dohodnut překlad na nefrologické pracoviště k další diagnostice, přičemž jako nejpravděpodobnější příčina se jevila rychle progredující glomerulonefritida (RPGN). Vzhledem k takto rychlému průběhu



OBR. 1 Petechiální výsev na dolních končetinách našeho pacienta.



OBR. 2 Histopatologický obraz tubulointersticia v punkční renální biopsii. Dominuje hypercelularita intersticia při zánětlivé infiltraci s nakupenými eosinofily, vyhlazení tubulů. Morfologická část diagnózy: doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D. Aeskulab patologie, Univerzita Karlova, Praha.

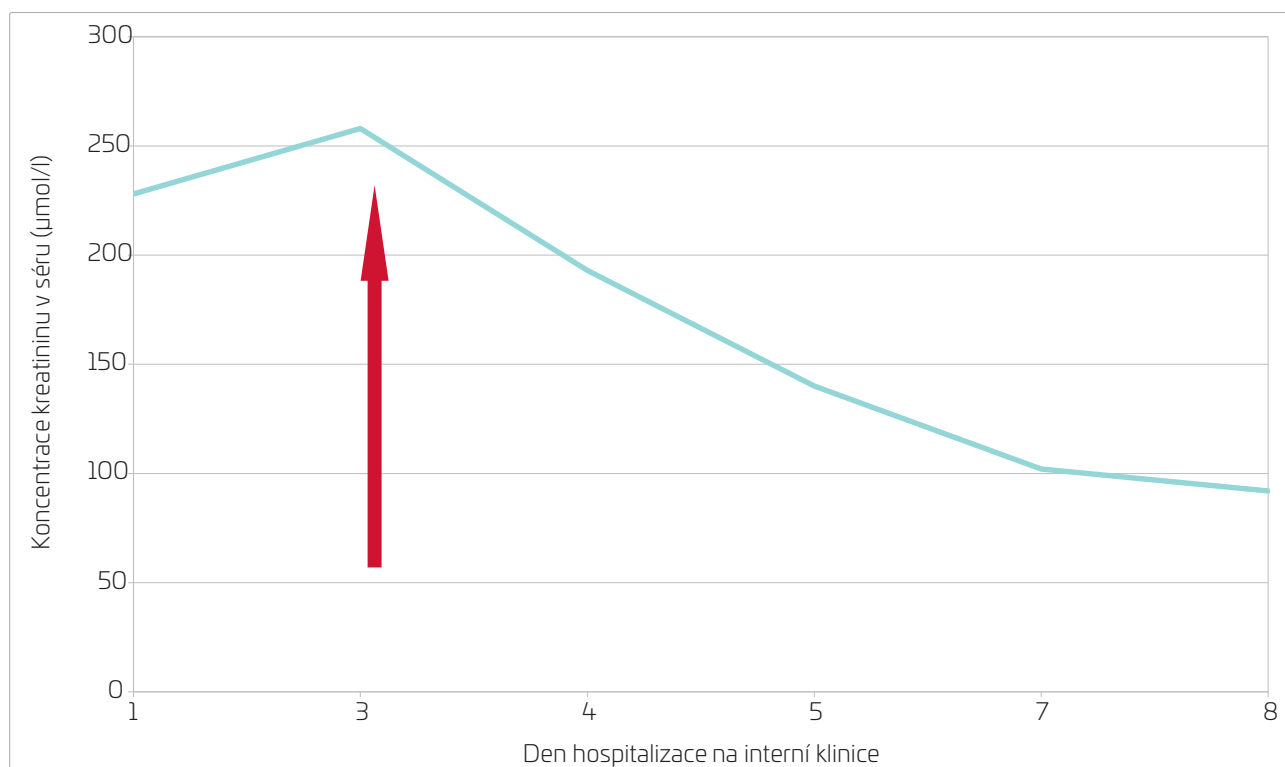
byla na našem pracovišti indikována renální biopsie, která byla provedena druhý den hospitalizace, a to ještě před obdržení výsledků imunologických vyšetření.

V renální biopsii bylo zachyceno celkem 22 glomerulů, z toho tři zaniklé. Zachované glomeruly byly zvětšené, místy s kongescí. Mezangiální oblasti byly přiměřené, bez proliferace, s normální mezangiální buněčností. Endokapilární buněčnost byla přiměřená. Bez nekrotizace, bez

srpků, bez sklerotizací. V intersticiu byla minimálně vyvinutá fibróza převážně v okolí cév (celkově pod 10 %). Dominovaly zejména edém a smíšená zánětlivá celulizace s četnými eosinofily a s příměsí plazmocytů. Celulizace místy vedla k destrukci tubulů. Lumina tubulů obsahovala nečetné bílkovinné válce. Část tubulů má oploštělou výstelku a morfologii akutní tubulární nekrózy. Svalové arterie byly s fibroelastózou intimy (cv2–3) a na četných místech s endotelialitidou (zánětlivou celulizací subendoteliálně), arterioly byly fokálně s insudáty.

Renální biopsie tedy neprokázala původní klinické podezření na RPGN, nýbrž obraz odpovídal ATIN s četnou eozinofilní zánětlivou celulizací intersticia a zachovanými glomeruly (**obr. 2**). Imunologie ze séra následně nepotvrdila pozitivitu anti-GBM protilátek (protilátek proti glomerulární bazální membráně) ani ANCA protilátek (protilátek proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů), stejně tak byl bez pozitivního nálezu profil antinukleárních protilátek (ANA) a protilátek proti extrahovatelnému nukleárnímu antigenu (ENA). Sérové imunoglobuliny a elektroforéza séra byly bez patologických nálezů.

S ohledem na geriatrickou křehkost pacienta byla indikována kortikoterapie v redukované dávce 20 mg prednisonu denně. Již po pěti dnech podávání kortikoterapie došlo k úplné normalizaci renální funkce (**obr. 3**), úplnému vymizení erytrocyturie i leukocyturie, ústupu febrilií a myalgií a ke zlepšení kožního nálezu. Po kompletizaci anamnézy včetně kontroly lékového záznamu pacienta bylo dojištěno, že pacient před hospitalizací užíval na re-



OBR. 3 Graf znázorňující časový vývoj koncentrace kreatininu v séru. Šipka znázorňuje den zahájení kortikoterapie.

spirační infekci amoxicilin/klavulanát, který mu předepsal apraktický lékař. Antibiotikum bylo nasazeno čtyři dny před počátkem hospitalizace na infekčním oddělení. Je pravděpodobné, že se jednalo o hypersenzitivní ATIN

po tomto antibiotiku. Nesteroidní antiflogistika ani jiná antipyretika či analgetika pacient neužíval, žádná nová medikace nasazena nebyla. Jiná možná vyvolávající příčina ATIN nebyla při pátrání nalezena.

KOMENTÁŘ

Kazuistika prezentuje lehce překvapivý biotický nález, zejména s ohledem na to, že imunologická diagnostika nebyla dostupná ihned a pacient prezentoval vcelku sugestivní vaskulitický kožní výsev. Také léčebná odpověď na poměrně nízkou dávku kortikoidů byla excelentní a až překvapivě rychlá. Díky brzké diagnostice a zahájení terapie pacientův stav nevyžadoval náhradu funkce ledvin a ani dlouhou hospitalizaci. Kazuistika také připomíná potřebu racionalizace preskripce i zdánlivě „běžných“ antibiotik v každodenní klinické praxi. Podávání každého i běžného léčiva je vždy spojeno s určitým orgánovým rizikem a vždy je třeba indikaci řádně opodstatnit.

Opakovanou pozitivní zkušenost máme také s použitím elektronického lékového záznamu pacienta. Anamnestické informace poskytnuté zejména geriatrickými pacienty jsou často nekompletní pro to, abychom si klinicky byli naším závěrem dostatečně jisti. Medikace uváděná pacienty bývá někdy neaktuální a nepřesná. Lékový záznam nám pomohl objevit předepsané antibiotikum také v tomto případě, potvrdil i časovou návaznost potíží na datum jeho preskripce a vydání. Kontrola lékového záznamu je tedy důležitou součástí „rozklíčování“ nejen nejasných případů, měla by být součástí každodenní práce na lůžkových odděleních.

LITERATURA

1. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003;67:2527–2534.
2. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol* 2017;32:577–587.



C5 inhibice[†]: Okamžitá. Úplná. Trvalá.^{1*}

Okamžitá a úplná inhibice C5[†] je dosažena po prvním podání přípravku ULTOMIRIS[®] u pacientů s aHUS.^{1,2}

*Trvalá inhibice C5[†] přetrvávala u všech pacientů po dobu 26 týdnů léčby přípravkem ULTOMIRIS ve studiích fáze 3.¹

Přípravek se podává intravenózní infuzí 1x za 8 týdnů.^{1**}

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku, ULTOMIRIS[®]. 2. Rondeau E, et al. Kidney Int. 2020;97;1287-1296.

aHUS = atypický hemolyticko-uremický syndrom.

**Počínaje 2 týdny po nasycovací dávce se udržovací dávky podávají jednou za 4 nebo 8 týdnů (v závislosti na tělesné hmotnosti).

[†]Inhibice volného sérového C5 (koncentrace < 0,5 µg/ml).

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ultomiris®

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Ultomiris (ravulizumabum) 300 mg/3 ml, 1 100 mg/11 ml a 300 mg/30 ml koncentráty pro infuzní roztok. Složení: Jedna injekční lahvička o objemu 3 ml obsahuje 300 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. Jedna injekční lahvička o objemu 11 ml obsahuje 1 100 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. Jedna injekční lahvička o objemu 30 ml obsahuje 300 mg (10 mg/ml) ravulizumabu. **Terapeutické indikace:** Ultomiris je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH): u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem (klinickými příznaky) svědčícím (svědčícími) o vysoké aktivitě onemocnění; u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem. Ultomiris je indikován k léčbě pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS), kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázána odpověď na ekulizumab. Ultomiris je, jako přídatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenii gravis (gMG), kteří vykazují pozitivitu na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). Ultomiris je indikován k léčbě dospělých pacientů s Neuromyelitis optica a poruch jejího širšího spektra (NMOSD), kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4). **Dávkování a způsob podávání:** Dospělí pacienti s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD: Nasycovací dávka a následné udržovací dávky, podávané intravenózní infuzí, vycházejí z tělesné hmotnosti pacienta. Udržovací dávky podávané jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Informace o dávkovacím režimu ravulizumabu založeném na tělesné hmotnosti jsou uvedeny v SPC. Se souběžným používáním PE/PI (plazmaferézy nebo výměny plazmy nebo infuze čerstvé zmrazené plazmy) a ravulizumabu nejsou zkušenosti. Podávání PE/PI může snížit sérové hladiny ravulizumabu. **Zvláštní populace:** Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg jsou léčeni dle doporučeného dávkování pro dospělé. Dávkování a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až 20 kg je jednou za 4 týdny, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až 40 kg je jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost ravulizumabu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg jsou omezené. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností <30 kg. Dávkování ravulizumabu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností <30 kg je založeno na dávkování použitém u pediatrických pacientů s aHUS. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s gMG nebo NMOSD. **Starší osoby:** U pacientů s PNH, aHUS, gMG a NMOSD ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky. Porucha funkce ledvin: Není nutná úprava dávky. Porucha funkce jater: Bezpečnost a účinnost ravulizumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater studovány. **Způsob podání:** Pouze intravenózní infuze, podávat přes 0,2 μ m filtr pomocí injekční nebo infuzní pumpy (informace o ředění a délce podávání infuze viz SPC). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; pacienti s nevléčenou infekcí Neisseria meningitidis v době zahájení léčby; pacienti, kteří nemají platné očkování proti Neisseria meningitidis, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. **Zvláštní upozornění a opatření:** K zlepšení sledovatelnosti se má zaznamenat název a číslo šarže přípravku Ultomiris. Závažná meningokoková infekce: Na základě mechanismu účinku ravulizumab zvyšuje náchylnost pacienta k meningokokové infekci/sepsi (N. meningitidis). Může se objevit meningokokové onemocnění vyvolané jakoukoli séroskupinou. Ke snížení rizika infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby ravulizumabem, pokud riziko oddálení léčby nepřevyšuje riziko rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, kteří zahájí léčbu ravulizumabem dříve než za 2 týdny po podání vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Doporučují se vakcíny proti séroskupinám A, C, Y, W135 a B. Pacienti musí být očkováni nebo přeočkováni podle platných národních pokynů pro použití vakcíny. Pokud je pacient převeden z léčby ekulizumabem, musí lékaři ověřit, zda je očkování proti meningokokům aktuální. Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. U pacientů léčených ravulizumabem byly hlášeny případy závažných meningokokových infekcí/sepsi. Všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na časné známky meningokokové infekce a sepse. Pokud je podezření na infekci, musí být pacienti okamžitě vyšetřeni a léčeni vhodnými antibiotiky. Pacienti musí být na tyto známky a příznaky upozorněni. Lékaři musí pacientům poskytnout informační brožuru pro pacienty a bezpečnostní kartu pacienta. Imunizace: Očkování může dále aktivovat komplement. V důsledku toho se mohou u pacientů s onemocněními zprostředkovanými komplementem vyskytovat ve zvýšené míře známky a příznaky základního onemocnění. Proto se u pacientů musí po doporučeném očkování pečlivě sledovat příznaky onemocnění. Pacienti mladší 18 let musí být očkováni proti Haemophilus influenzae a pneumokokovým infekcím. Další systémové infekce: viz SPC. Reakce na infuzi: Podávání ravulizumabu může vyvolat reakce na infuzi (včetně anafylaxe). V případě reakce na infuzi se má infuze ravulizumabu přerušit a pokud se vyskytnou známky kardiovaskulární nestability nebo respirační tísně, mají se zavést vhodná podpůrná opatření. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné intravaskulární hemolýzy (více informací viz SPC) nejméně po dobu 16 týdnů. Ukončení léčby aHUS: O ukončení podávání ravulizumabu neexistují žádné konkrétní údaje. Pokud musí pacienti přerušit léčbu ravulizumabem, mají být průběžně sledováni ohledně známek a příznaků TMA. (Více informací viz SPC). Ukončení léčby gMG: gMG je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků základního onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky gMG, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. Ukončení léčby NMOSD: NMOSD je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků recidivy onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky NMOSD, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Dlouhodobá léčba intravenózně podávaným lidským imunoglobulinem může narušit mechanismus recyklace endozomálního neonatálního Fc receptoru monoklonálních protilátek, jako je ravulizumab, a tím snížit sérové koncentrace ravulizumabu. Pokyny pro souběžnou léčbu PE, PP nebo i.v. Ig viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 8 měsíců po ukončení terapie používat účinné metody antikoncepce. Klinické údaje o podávání ravulizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ravulizumab může potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu ve fetálním oběhu. U těhotných žen je možné zvážit použití ravulizumabu po zhodnocení rizik a přínosů. Není známo, zda se ravulizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Během léčby a na dobu 8 měsíců po terapii ravulizumabem se doporučuje přerušit kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (frekvence výskytu velmi časté) jsou bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, průjem, pyrexie, nevolnost, artralgie, únava, bolest zad, bolest břicha a závrať. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou meningokoková infekce zahrnující meningokokovou sepsi, meningokokovou encefalitidu a meningokokovou infekci a diseminovanou gonokokovou infekci. Více informací viz SPC. Velmi časté nežádoucí účinky ($\geq 1/10$): infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, závrať, průjem, nevolnost, bolest břicha, artralgie, bolest zad, pyrexie, únava; časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): infekce močových cest, hypersenzitivita, zvracení, dyspepsie, urtikárie, pruritus, vyrážka, myalgie, svalové spazmy, onemocnění podobné chřipce, zimnice, astenie, reakce spojená s infuzí; méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): meningokoková infekce, diseminovaná gonokoková infekce, anafylaktická reakce. **Pediatrická populace:** U pediatrických pacientů s PNH a prokázaným aHUS zařazených do pediatrických studií byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pediatrických pacientů s PNH byly bolest břicha, nevolnost, nazofaryngitida, a bolest hlavy, u pediatrických pacientů s aHUS pyrexie. (Více viz SPC). Ravulizumab nebyl zkoumán u pediatrických pacientů s gMG a NMOSD. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Francie. **Registrační čísla:** EU/1/19/1371/001, 002, 003. **Datum první registrace:** 2. července 2019. **Datum poslední revize textu:** 4. července 2024.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Hlášení nežádoucích účinků: Státní ústav pro kontrolu léčiv: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo AstraZeneca prostřednictvím portálu: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>.

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

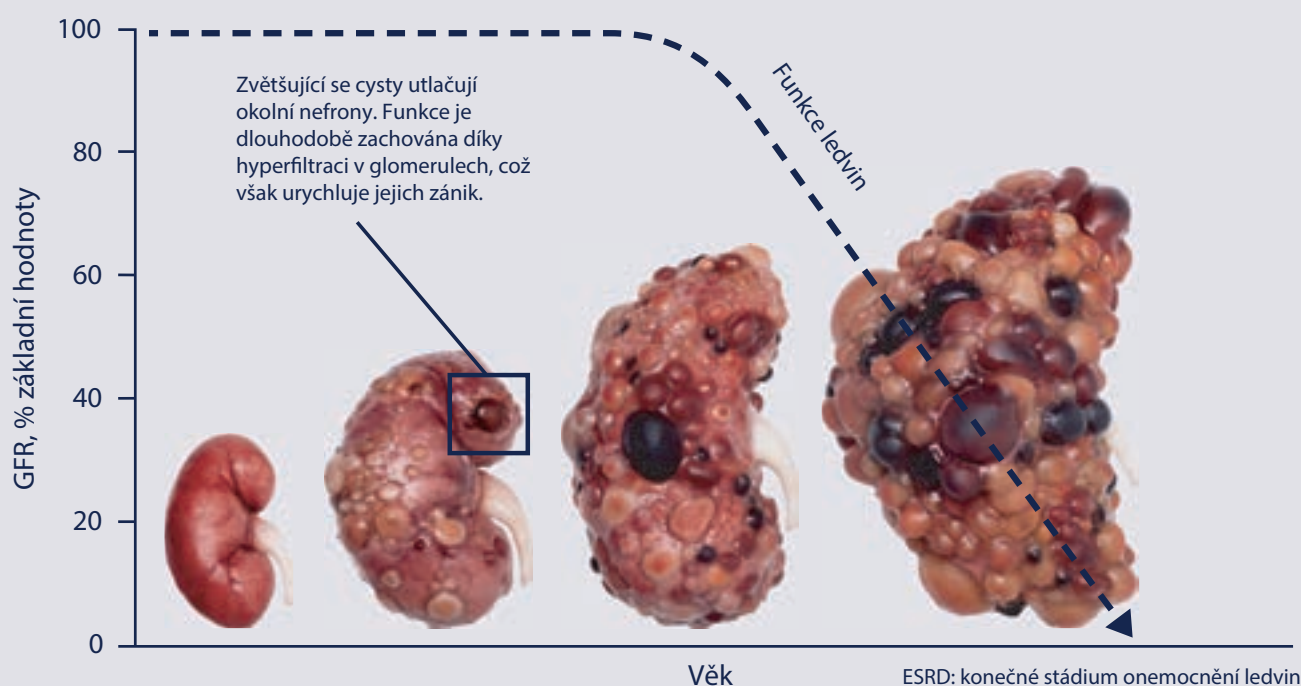
U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz



Zpomalení **progrese** **vzniku cyst u pacientů** **s PCHLAD**

Správná identifikace rychle progredujícího onemocnění je zásadní pro včasné zahájení léčby přípravkem **JINARC**[®] u pacientů, kteří z ní budou profitovat

Vliv celkového objemu ledvin na eGFR¹⁻³



Věk není definován vzhledem k variabilitě, kdy by u jednotlivých pacientů mohl být detekován pokles GFR.³
Medián věku progrese pacientů s PCHLAD do ESRD je 58 let u přibližně 70 % z nich.¹
Upraveno podle Grantham a Torres & Mayo.³

PCHLAD – Polycystická choroba ledvin autozomálně dominantního typu

1. Gansevoort RT, et al. Nephrol Dial Transplant 2016; 31(3): 337–348.
2. Chapman AB, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7(3): 479–486.
3. Grantham JJ, et al. Nat Rev Nephrol 2011; 7(10): 556–566.



Swixx  **BioPharma**
Modern Medicines for All

Swixx Biopharma s.r.o.
Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1
tel.: +420 242 434 222
www.swixxbiopharma.com

Zkrácená informace o léčivém přípravku Jinarc® (tolvaptan)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Název přípravku: Jinarc 15 mg tablety, Jinarc 30 mg tablety, Jinarc 45 mg tablety, Jinarc 60 mg tablety, Jinarc 90 mg tablety. **Kvantitativní a kvalitativní**

složení: Jinarc 15 mg tablety. Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 15 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** Jedna tableta 15 mg obsahuje přibližně

35 mg laktózy (jako monohydrát). Jinarc 30 mg tablety. Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 30 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** Jedna tableta 30 mg obsahuje přibližně 70 mg laktózy (jako monohydrát). Jinarc 45 mg tablety. Jedna

tableta obsahuje tolvaptanum 45 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** Jedna tableta 45 mg obsahuje přibližně 12 mg laktózy (jako monohydrát). Jinarc 60 mg tablety. Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 60 mg. **Pomocné**

látky se známým účinkem: Jedna tableta 60 mg obsahuje přibližně 16 mg laktózy (jako monohydrát). Jinarc 90 mg tablety. Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 90 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** Jedna tableta 90 mg obsahu-

je přibližně 24 mg laktózy (jako monohydrát). **Terapeutické indikace:** Přípravek Jinarc je indikován ke zpomalení progresu vzniku cyst a renální insuficience při

polycystické chorobě ledvin autozomálně dominantního typu (PCHLAD) u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin (Chronic Kidney Disease - CKD) 1. až 4. stádia při zahájení léčby, kdy je prokázána rychlá progresse onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu tolvaptanem musí zahájit a její průběh dozorovat lékaři se zkušenostmi s léčbou PCHLAD, kteří plně

chápují rizika léčby tolvaptanem včetně jaterní toxicity a požadavků na sledování. Tablety se musí polykat bez žvýkání a se sklenicí vody. Přípravek Jinarc

podávejte dvakrát denně v režimech rozděleného dávkování 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg nebo 90 mg + 30 mg (celková denní dávka 60 mg, 90 mg, resp. 120 mg). Pacienti musí být poučeni, aby pili dostatečné množství vody nebo

jiných vodných tekutin (viz SmPC). Léčba se musí přerušit, pokud bude omezená schopnost pít nebo přístup k vodě. **Ranní dávka:** užít po probuzení a nejméně 30 minut před snídaní. **Druhá dávka:** po 8 hodinách od ranní dávky, může se užít s jídlem nebo bez jídla. Jinarc se nesmí užívat s grapefruitovou šťávou. **Titrace dávky:** Výchozí dávka je 60 mg tolvaptanu za den (rozdělená dávka 45 mg + 15 mg). Výchozí dávku titrujte opatrně směrem nahoru do 90 mg tolvaptanu (rozdělená dávka 60 mg + 30 mg) denně a pak do cílové dávky 120 mg tolvaptanu (rozdělená dávka 90 mg + 30 mg) denně, pokud bude snášena, nejméně s týdenními intervaly mezi titracemi. Dávka může být

titrována směrem dolů na základě snášenlivosti. Pacienti se musí udržovat na nejvyšší snesitelné dávce tolvaptanu. **Monitoring:** Měření osmolality moči se doporučuje pro sledování adekvátnosti inhibice vazopresinu. Periodické sledování osmolality plazmy nebo sérového sodíku (pro výpočet osmolality plazmy) a/nebo tělesné hmotnosti je nutné vzít v úvahu pro sledování rizika dehydratace po akvaretických účincích tolvaptanu v případě nedostatečného příjmu vody pacientem. **Starší pacienti:** Vyšší věk nemá žádný účinek na koncentraci tolvaptanu v plazmě. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti tolvaptanu u pacientů s PCHLAD starších 55 let. **Porucha funkce ledvin:** Přípravek je kontraindikován u anurických pacientů. Úprava dávky se nevyžaduje. U subjektů s ukazateli glomerulární filtrace < 10 ml/min nebo u pacientů podstupujících dialýzu nebyla prováděna žádná klinická hodnocení. Riziko poškození jater u pacientů se závažně sníženou funkcí ledvin (tj. odhadovanou mírou glomerulární filtrace (eGFR) < 20 ml/min/1,73 m²) může být zvýšené, proto je nutné tyto pacienty pečlivě sledovat z hlediska jaterní toxicity. Jsou k dispozici omezené údaje o pacientech s CKD pozdního stadia 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s CKD stadia 5. Jinarc je třeba vysadit, pokud renální nedostatečnost progresuje do stadia 5. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy A a B) není úprava dávky zapotřebí. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se musí pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby přípravkem Jinarc. Pacienti je nutno pečlivě léčit a pravidelně se musí sledovat hladiny jaterních enzymů. Přípravek Jinarc je kontraindikován u pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů a/nebo známkami či příznaky poruchy jater před zahájením léčby, kteří splňují požadavky na trvalé vysazení tolvaptanu (viz SmPC). **Pediatrická populace:** Jinarc se v pediatrické věkové skupině nedoporučuje. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Souběžné používání léčivých přípravků, které jsou silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A, zvyšuje expozici účinnému přípravku Jinarc, proto je nutné dávku přípravku Jinarc snížit (viz SmPC). Souběžné používání léčivých přípravků, které jsou silnými induktory CYP3A, snižují expozici účinnému přípravku Jinarc a jeho účinnost, proto je třeba se souběžnému podávání vyhnout. Pacienti užívající digoxin nebo jiné substráty P-gp s úzkou terapeutickou šíří (např. dabigatran) musí být léčeni s opatrností a vyšetření ohledně nadměrných účinků. Současné podávání přípravku Jinarc s léčivými přípravky, které zvyšují sérovou hladinu sodíku může vést k vyššímu riziku rozvoje hypernatrémie a nedoporučuje se. U PCHLAD v kombinaci s diuretiky nebyl přípravek Jinarc rozsáhle studován. Pokud je zjištěna dehydratace nebo renální dysfunkce, je třeba snížit nebo přerušit podávání přípravku Jinarc a/nebo diuretika a zvýšit příjem tekutin. Účinek analogů vazopresinu (např. desmopressinu) při prevenci nebo kontrole krvácení může být při současném podávání s přípravkem Jinarc oslaben. Podávání přípravku Jinarc s analogy vazopresinu se proto nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo benzazeplin, případně deriváty benzazeplinu, zvýšené hodnoty jaterních enzymů a/nebo známky či příznaky poruchy jater před zahájením léčby, které splňují požadavky na trvalé vysazení přípravku Jinarc (viz SmPC), anurie, hypovolémie, Hypernatrémie, pacienti, kteří nedokáží vnímat či reagovat na žízeň, těhotenství, kojení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podrobná upozornění jsou uvedena v SmPC. **Jaterní toxicita:** Přípravek Jinarc byl spojován s idiosynkratickými zvýšeními alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy (ALT a AST) v krvi s málo častými případy souběžného zvýšení celkového bilirubinu (BT). Po uvedení přípravku Jinarc na trh bylo při léčbě PCHLAD hlášeno akutní jaterní selhání vyžadující transplantaci jater. **Předepisující lékaři musí plně dodržovat dále vyžadovaná bezpečnostní opatření (viz SmPC).** V zájmu zmírnění rizika

významného a/nebo nezvratného poškození jater se vyžaduje před zahájením podávání přípravku Jinarc provedení krevních testů jaterních transamináz a bilirubinu, které se průběžně provádí měsíčně po 18 měsících a poté v pravidelných 3měsíčních intervalech. Doporučuje se souběžné sledování kvůli příznakům, které mohou indikovat poruchu funkce jater. Pokud pacient vykazuje abnormální hladiny ALT, AST nebo BT před zahájením léčby, které splňují kritéria pro permanentní vysazení (viz níže), podávání přípravku Jinarc je kontraindikováno. Během prvních 18 měsíců léčby lze přípravek Jinarc poskytnout pouze pacientům, jejichž lékař stanovil, že funkce jater podporuje pokračující léčbu. Při nástupu příznaků nebo známk odpovídajících poruše funkce jater nebo při detekci abnormálního a klinicky významného zvýšení ALT nebo AST během léčby se musí podávání přípravku Jinarc neprodleně přerušit a musí se zopakovat stanovení ALT, AST, BT a alkalické fosfatázy (AP), během 48 hodin až 72 hodin. Testování musí pokračovat se zvýšenou frekvencí, dokud se příznaky/známky/laboratorní abnormality nestabilizují nebo nevyřeší; pak lze podávání přípravku Jinarc znovu zahájit. Po potvrzení setrvalé nebo narůstající hladiny transamináz se má terapie přípravkem Jinarc přerušit a trvale vysadit, pokud přetrvávají významné nárůsty a/nebo klinické příznaky poruchy jater. **Trvale ukončete léčbu přípravkem Jinarc pokud:** **1)** ALT nebo AST > 8x ULN, **2)** ALT nebo AST > 5x ULN po dobu déle než 2 týdny, **3)** ALT nebo AST > 3x ULN a (BT > 2x ULN nebo mezinárodní normalizovaný poměr [INR] > 1,5), nebo **4)** ALT nebo AST > 3x ULN s přetrvávajícími příznaky poruchy jater. Pokud hladiny ALT a AST zůstanou pod 3násobkem ULN, lze léčbu přípravkem Jinarc opatrně znovu zahájit za častého sledování při stejných nebo nižších dávkách, protože u některých pacientů se hladiny transamináz během pokračující terapie stabilizují. **Další upozornění:** Jinarc může způsobit nežádoucí účinky související se ztrátou vody. Proto musí mít pacienti **přístup k vodě** (nebo jiným vodným tekutinám) a mít možnost vypít dostatečná množství těchto tekutin (viz SmPC). Objemový stav se musí u pacientů užívajících přípravek Jinarc sledovat, protože léčba může vést k závažné **dehydrataci**. Pokud bude dehydratace patrná, může být nezbytné přerušit nebo snížit dávky přípravku Jinarc a zvýšit příjem tekutin. Zvláštní pozornost je nutné věnovat pacientům s onemocněními, která zhoršují vhodný příjem tekutin nebo kteří jsou ve zvýšené míře ohroženi ztrátou vody. Při dlouhodobé léčbě se musí u všech pacientů nejméně jednou za 3 měsíce sledovat **stav tekutin a elektrolytů**. Přípravek Jinarc může způsobit dehydrataci a zvyšuje sérový obsah sodíku, proto kontraindikován u pacientů s hypernatrémii. Před zahájením léčby přípravek Jinarc se musí korigovat již dříve existující **sodíkové abnormality** (hyponatrémie nebo hypernatrémie). Odtok moči musí být zajištěn. Pacienti s částečnou **obstrukcí v odtoku moči**, mají zvýšené riziko vzniku akutní retence. Po uvedení přípravku na trh byla po prvním podání přípravku Jinarc velmi vzácně hlášena **anafylaxe**. Pokud se vyskytne anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání přípravku Jinarc se musí okamžitě zastavit a musí se zahájit příslušná terapie. Léčba přípravkem Jinarc se po anafylaktické reakci nebo jiných závažných alergických reakcích nesmí nikdy znovu zahájit. Pacienti s **diabetes mellitus** se zvýšenou koncentrací glukózy mohou trpět i pseudohyponatrémii. Tento stav se musí vyloučit před léčbou a během léčby přípravkem Jinarc. Jinarc může způsobit hyperglykémii, proto se musí diabetici léčit opatrně. Přípravek Jinarc obsahuje **laktózu** jako pomocnou látku. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Známým účinkem přípravku Jinarc je snížená **clearance kyseliny močové**. Před zahájením léčby a během léčby přípravkem Jinarc je nutné vyhodnotit koncentrace kyseliny močové na základě symptomů. V klinických studiích PCHLAD byla pozorována **reverzibilní redukce GFR** při zahájení léčby tolvaptanem. **Při řízení nebo používání strojů** je nutné vzít v úvahu, že se mohou příležitostně vyskytnout závratě, astenie nebo únava. **Předávkování:** Specifické antidotum intoxikace tolvaptanem není známo. Lze očekávat zvýšení sérové koncentrace sodíku, polyurii, žízeň a dehydrataci/hypovolémii. Doporučuje se vyšetření vitálních funkcí, koncentrací elektrolytů, EKG a stavu tekutin. Vhodná náhrada vody a/nebo elektrolytů musí pokračovat, dokud akvaréza neodezní. Dialýza možná nebude při odstraňování tolvaptanu efektivní. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Jinarc je kontraindikován v těhotenství a při kojení. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté** (≥ 1/10): polydipsie, bolest hlavy, závratě, průjem, sucho v ústech, nysturie, polakisurie, polyurie, únava, žízeň. **Časté** (≥ 1/100 až < 1/10): dehydratace, hypernatrémie, snížená chuť k jídlu, hyperurikémie, hyperglykémie, dna, insomnie, dysgeuzie, synkopa, palpitace, dyspnoe, bolest břicha, břišní distenze, zácpa, dyspepsie, refluxní choroba jícnu, abnormální jaterní funkce, suchá kůže, vyrážka, pruritus, kopřivka, artralgie, svalové spazmy, myalgie, astenie, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost. **Méně časté** (≥ 1/1000 až < 1/100): zvýšená hladina bilirubinu. **Není známo:** anafylaktický šok, generalizovaná vyrážka, akutní selhání jater. Další informace o nežádoucích účincích jsou uvedeny v SmPC. **Zvláštní požadavky na podávání uchovávaní:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Nizozemsko. Registrační čísla: **tablety 15 mg** (EU/1/15/1000/001–002 blistr); **tablety 30 mg** (EU/1/15/1000/003–004 blistr); **tablety 15 mg + 45 mg** (EU/1/15/1000/005–007 blistr) (EU/1/15/1000/014–016 blistr v pouzdře); **tablety 30 mg + 60 mg** (EU/1/15/1000/008–010 blistr) (EU/1/15/1000/017–019 blistr v pouzdře); **tablety 30 mg + 90 mg** (EU/1/15/1000/011–013 blistr) (EU/1/15/1000/020–022 blistr v pouzdře). **Datum revize:** září 2022.

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.
Výděl léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swix Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo firmě Swix Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixbiopharma.com

Job Code: OPE-JIN-2100002

Léčba symptomatické anémie u dospělých, **DIALYZOVANÝCH i NEDIALYZOVANÝCH**,
pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD)¹

EVRENZO reverzibilní inhibicí HIF-PH¹:

**ÚČINNĚ ZVYŠUJE A UDRŽUJE HLADINY Hb NEZÁVISLE NA STAVU
ZÁNĚTU u CKD^{*2,3}**

- zvyšuje produkci endogenního erytropoetinu
- omezuje supresivní účinky zánětu na erytropoézu snížením hladiny hepcidinu

ZLEPŠUJE BIOLOGICKOU DOSTUPNOST ŽELEZA PRO ERYTROPOÉZU¹

- zvyšuje absorpci železa
- zlepšuje transport železa a mobilizaci železa ze zásob

SNIŽUJE POTŘEBU PODÁVÁNÍ INTRAVENÓZNÍHO ŽELEZA¹



*pacienti se zánětem nebo bez něj na začátku léčby LP Evrenzo (stanoveno podle hladin vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu [hsCRP] rozdělených do kvintilů).

Hb – hemoglobin, **CKD** – chronické onemocnění ledvin; **HIF-PH** – hypoxií indukovaný faktor – prolylhydroxyláza.

Reference: 1. SPC Evrenzo 6/2023. 2. Choukroun G, Harkavyi A, Santos V, Jiletcovici A, Vecchio LD. EFFICACY AND SAFETY OF ROXADUSTAT IN PATIENTS WITH ANEMIA OF DIALYSIS-DEPENDENT CKD WITH OR WITHOUT INFLAMMATION: A POOLED ANALYSIS OF 4 PHASE 3 STUDIES. Presented at the 60th ERA Congress, 2023, Milan, Abstract # 2959; staženo 17.1.2024 z: https://academic.oup.com/ndt/article/38/Supplement_1/gfad063c_2962/7196362. 3. Choukroun G, Harkavyi A, Santos V, Vecchio4 AJ and LD, Vecchio LD. Efficacy and Safety of Roxadustat in Non-Dialysis-Dependent CKD Patients with or without Inflammation: A pooled Analysis of four Phase 3 Studies. Presented at the 60th ERA Congress, 2023, Milan; Abstract #2962; staženo 17.1.2024 z: https://academic.oup.com/ndt/article/38/Supplement_1/gfad063c_2962/7196362.

Zkrácené informace o přípravku Evrenzo (roxadustatem)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje roxadustatem 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg nebo 150 mg. **Indikace:** Přípravek Evrenzo je indikován u dospělých pacientů k léčbě symptomatické anémie související s chronickým onemocněním ledvin (CKD). **Dávkování a způsob podání:** Léčba má být zahájena lékarem se zkušenostmi s léčbou anémie. **Dávkování:** Odpovídající dávka roxadustatu se musí užívat perorálně třikrát týdně nikoli v po sobě následující dny a musí být individuálně nastavena k dosažení a udržení cílové hladiny Hb 10 až 12 g/dl, viz níže. Léčba roxadustatem nemá pokračovat déle než 24 týdnů léčby, pokud není dosaženo klinicky významného zvýšení hladiny Hb. Před zahájením léčby je třeba zajistit odpovídající zásoby železa. Pacienti, kteří nejsou v současné době léčeni přípravky stimulaujícími erytropoézu (ESA): je doporučena počáteční dávka 70 mg roxadustatu třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 100 kg a 100 mg třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg a více. Přechod nedialyzovaných pacientů, kteří jsou jinak při léčbě ESA stabilní, nebyl zkoumán. Individuální udržovací dávka se pohybuje od 20 mg do 400 mg třikrát týdně. Hladiny Hb mají být sledovány každé dva týdny, dokud není dosaženo stabilní požadované hladiny Hb 10 až 12 g/dl, a poté každé 4 týdny nebo dle klinické indikace. Dávka roxadustatu může být postupně zvyšována nebo snižována oproti počáteční dávce 4 týdny po zahájení léčby a poté každé 4 týdny, s výjimkou případů, kdy se Hb zvýší o více než 2 g/dl, kdy v takovém případě má být dávka snížena o jeden krok ihned. Postupně zvyšování nebo snižování dávky se má řídit sekvenční dostupných dávek: 20 mg – 40 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg – 250 mg – 300 mg – 400 mg (pouze pro dialyzované pacienty s CKD). Pokud je nutné další snížení dávky u pacienta, který již užívá nejvyšší dávku (20 mg třikrát týdně), nesnižujte dávku 20 mg rozdělením tablety, ale snižte frekvenci dávkování na dvakrát týdně. Pokud je nutné další snížení dávky, může být frekvence dávky dále snížena na jednu týdně. Po stabilizaci na cílové hladině Hb mezi 10 až 12 g/dl mají být hladiny Hb pravidelně sledovány a mají být dodržována pravidla pro úpravu dávky. U pacientů s CKD, kteří během léčby roxadustatem zahajují dialýzu, není nutná žádná specifická úprava dávky. Nedialyzovaní pacienti nesmí překročit dávku roxadustatu 3 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 300 mg třikrát týdně, podle toho, která je nižší. Dialyzovaní pacienti nesmí překročit dávku roxadustatu 3 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 400 mg třikrát týdně, podle toho, která je nižší. **Zvláštní populace:** U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (skóre de Childa a Pugh – třída A) není nutná žádná úprava počáteční dávky. Při předepisování roxadustatu pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost (skóre de Childa a Pugh – třída B) počáteční dávka se má snížit na polovinu nebo na úroveň dávky, která se nejvíce blíží polovině počáteční dávky. Přípravek Evrenzo se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre de Childa a Pugh – třída C), protože bezpečnost a účinnost nebyla u této populace hodnocena. Bezpečnost a účinnost roxadustatu u pediatrických pacientů mladších 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Potahované tablety se musí užívat perorálně s jídlem nebo bez jídla, polykají se celé a nesmí se žvýkat, lámat nebo drtit. Tablety se mají užívat nejméně 1 hodinu po podání vazacích fosfátů (kromě lanthanu) nebo jiných léčivých přípravků obsahujících multivalentní kationty. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, arašidy, soju nebo na kteroouk pomocnou látku. Třetí trimestr těhotenství. **Kojení. Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Celkové bylo na základě údajů z přímého srovnání obou terapií kardiovaskulárního rizika a rizika úmrtí při léčbě roxadustatem posouzeno jako srovnatelné s kardiovaskulárním rizikem a rizikem úmrtí při léčbě ESA. Vzhledem k tomu, že u pacientů s anémií spojenou s CKD, kteří nejsou na dialýze, nelze toto riziko odhadnout s dostatečnou jistotou proti placebo, má být rozhodnutí o léčbě těchto pacientů roxadustatem založeno na podobných úvahách, které by byly použity pro léčbu pomocí ESA. Dále byly identifikovány závažné přispívající faktory, které mohou zvyšovat toto riziko. Zahrnují nedostatečnou odpověď na léčbu a přechod stabilních dialyzovaných pacientů léčených ESA. V případě nedostatečné odpovědi se nemá s léčbou roxadustatem pokračovat déle než 24 týdnů po zahájení léčby. Přechod dialyzovaných pacientů, kteří jsou jinak při léčbě ESA stabilní, je třeba vzít v úvahu, pouze pokud existuje reálný klinický důvod. Pro stabilní pacienty léčené ESA s anémií spojenou s CKD, kteří nejsou na dialýze, nelze toto riziko odhadnout, protože ti pacienti nebyli hodnoceni. Rozhodnutí o léčbě těchto pacientů roxadustatem má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta. Uvedené riziko cévních trombotických příhod (TVE) má být pečlivě zváženo oproti přínosům léčby roxadustatem, zejména u pacientů s již existujícími rizikovými faktory pro TVE, včetně obezity a anamnézy TVE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] a plícní embolie [PE]). Hluboká žilní trombóza byla v klinických studiích u pacientů hlášena jako častá a plícní embolie jako méně častá. Většina případů DVT a PE byla závažná. Trombóza cévního přístupu (VAT) byla u dialyzovaných pacientů s CKD v klinických studiích hlášena jako velmi častá. U dialyzovaných pacientů s CKD léčených roxadustatem byly míry VAT nejvyšší během prvních 12 týdnů po zahájení léčby, při hodnotách Hb více než 12 g/dl a při nastavení zvýšení Hb o více než 2 g/dl během 4 týdnů. Doporučuje se sledovat hladiny Hb a upravovat dávku pomocí pravidel pro úpravu dávky, aby se zabránilo hladinám Hb více než 12 g/dl a zvýšení Hb o více než 2 g/dl během 4 týdnů. Pacienti se známkami a příznaky TVE musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Rozhodnutí o přerušení nebo ukončení léčby roxadustatem má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta. Zachvaty byly v klinických studiích hlášeny u pacientů užívajících roxadustat jako časté. Roxadustat má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou záchvatů (křečí nebo záchvatů), epilepsie nebo zdravotních stavů spojených s predispozicí k záchvatové aktivitě, jako jsou infekce centrálního nervového systému (CNS). Rozhodnutí o přerušení nebo ukončení léčby má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta. Nejčastěji hlášenými závažnými infekcemi byly pneumonie a infekce močových cest. Pacienti se známkami a příznaky infekce musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Sepse byla jednou z nejčastěji hlášených závažných infekcí a zahrnovala smrtelné příhody. Pacienti se známkami a příznaky sepse (např. infekce, která se šíří po celém těle, s nízkým krevním tlakem a potenciálem selhání orgánů) musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Během podávání roxadustatu byly hlášeny případy sekundárního hypotyreoidismu.* Tyto reakce byly reversibilní po vysazení roxadustatu. Je klinicky vyžadováno sledování funkcí štítné žlázy. Nedostatečná odpověď na léčbu roxadustatem má vést k hledání příčinných faktorů. Mají být odstraněny nedostatky živin. Erytropoetická odpověď může být také ovlivněna souběžnými infekcemi, okolní ztrátou krve, hemolýzou, těžkou toxicitou lhanu, primárními hematologickými chorobami nebo fibrózou kostní dřeně. Počet retikulocytů má být považován za součást hodnocení. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny nedostatečné odpovědi a pacient má retikulocytopenii, má se zvážet vyšetření kostní dřeně. Pokud není známa odstranitelná příčina nedostatečné odpovědi na léčbu, nemá léčba přípravkem Evrenzo pokračovat déle než 24 týdnů. **Těhotenství a antikoncepce:** Léčba roxadustatem nemá být zahájena u žen, které plánují otěhotnět, v průběhu těhotenství nebo v případě, že je během těhotenství diagnostikována anémie související s CKD. V takových případech má být v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Dojde-li během podávání roxadustatu k otěhotnění, má být léčba přerušena a v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně jeden týden po poslední dávce přípravku Evrenzo používat vysoce účinnou antikoncepci. **Nesprávné použití:** Nesprávné použití může vést k nadměrnému zvýšení hematokritu. To může souviset s život ohrožujícími komplikacemi kardiovaskulárního systému. Pomocné látky Přípravek Evrenzo obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Přípravek Evrenzo obsahuje hlinitý lak červeně Allura AC, která může způsobit alergické reakce. Evrenzo obsahuje stopy sójového lecitinu. Pacienti, kteří jsou alergičtí na arašidy nebo soju, tento přípravek nesmí používat. **Významné interakce:** Účinek jiných léčivých přípravků na roxadustat Společné podávání roxadustatu s vazacími fosfáty sevelamer-karbonátem nebo kalcium-acetátem u zdravých subjektů snížilo AUC roxadustatu o 67 %, respektive 46 % a C₀ o 66 %, respektive 52 %. Roxadustat může tvořit chelát s multivalentními kationty, například ve vazacích fosfátech nebo jiných produktech obsahujících vápník, železo, hořčík nebo hliník. Oddělené podávání vazacích fosfátů (s odstupem alespoň 1 hodiny) nemělo klinicky významný účinek na expozici roxadustatu u pacientů s CKD. Roxadustat se nemá užívat nejméně 1 hodinu po podání vazacích fosfátů nebo jiných léčivých přípravků či doplňků obsahujících multivalentní kationty. Toto omezení se nevztahuje na uhlíkatý lanthan, protože současné podávání roxadustatu s uhlíkatým lanthanem nevedlo ke klinicky významné změně v plazmatické expozici roxadustatu. Roxadustat je substrátem pro CYP2C8 a UGT1A9. Společné podávání roxadustatu s gemfibrozilem (inhibitor CYP2C8 a OATP1B1) nebo probenecidem (inhibitor UGT a OAT1/OAT3) u zdravých subjektů zvýšilo AUC roxadustatu 2,3násobně a C₀ 1,4násobně. Při zahájení nebo ukončení souběžné léčby gemfibrozilem, probenecidem, jinými silnými inhibitory nebo induktory CYP2C8 či jinými silnými inhibitory UGT1A9 sledujte hladiny Hb. Na základě sledování Hb upravte dávku roxadustatu podle pravidel pro úpravu dávky. Účinky roxadustatu na jiné léčivé přípravky Roxadustat je inhibítorem BCRP a OATP1B1. Tyto transportéry hrají důležitou roli ve střevním a jaterním vychytávání a odtoku statinů. Společné podávání 200 mg roxadustatu a simvastatinu u zdravých subjektů zvýšilo AUC simvastatinu 1,8násobně a jeho C₀ 1,9násobně a AUC kyseliny simvastatinové (aktivní metabolit simvastatinu) 1,9násobně a C₀ 2,8násobně. Koncentrace simvastatinu a kyseliny simvastatinové také vzrostly, pokud byl simvastatin podáván 2 hodiny před nebo 4 či 10 hodin po podání roxadustatu. Společné podávání 200 mg roxadustatu a rosuvastatinu zvýšilo AUC rosuvastatinu 2,9násobně a jeho C₀ 4,5násobně. Společné podávání 200 mg roxadustatu a atorvastatinu zvýšilo AUC atorvastatinu 2,0násobně a jeho C₀ 1,3násobně. Očekávají se také interakce s jinými statiny. Při společném podávání s roxadustatem zvažte tuto interakci, sledujte nežádoucí účinky spojené se statiny a potřebu snížení dávky statinu. Roxadustat může zvyšovat plazmatickou expozici jiných léčivých přípravků, které jsou substráty BCRP nebo OATP1B1. Sledujte možné nežádoucí účinky souběžné podávání léčivých přípravků a podle toho upravte dávku. Nedoporučuje se kombinovat podávání roxadustatu a ESA, protože tato kombinace nebyla studována. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání roxadustatu těhotným ženám nejsou k dispozici. Roxadustat je v třetím trimestru těhotenství kontraindikován. Roxadustat se v prvním a druhém trimestru těhotenství nedoporučuje. Dojde-li během podávání přípravku Evrenzo k otěhotnění, má být léčba přerušena a v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Podávání přípravku je v období kojení kontraindikováno. Možné účinky roxadustatu na mužskou fertilitu u lidí nejsou v současné době známy. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně jeden týden po poslední dávce přípravku Evrenzo používat vysoce účinnou antikoncepci. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Roxadustat má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby přípravkem Evrenzo byly zaznamenány záchvaty. Při řízení nebo obsluze strojů je proto nutná opatrnost. **Nežádoucí účinky:** Souhrn bezpečnostního profilu Bezpečnost přípravku Evrenzo byla hodnocena u 3 542 pacientů bez dialýzy (NDD) a 3 353 pacientů závislých na dialýze (DD) s anémií a CKD, kteří dostali alespoň jednu dávku roxadustatu. Nejčastějšími (≥ 10 %) nežádoucími účinky souvisejícími s roxadustatem jsou hypertenze (13,9 %), trombóza cévního přístupu (12,8 %), průjem (11,8 %), periferní otok (11,7 %), hyperkalemie (10,9 %) a nauzea (10,2 %). Nejčastějšími (≥ 1 %) závažnými nežádoucími účinky souvisejícími s roxadustatem byla seprese (3,4 %), hyperkalemie (2,5 %), hypertenze (1,4 %) a hluboká žilní trombóza (1,2 %). Tabulkový seznam nežádoucích účinků Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a/nebo z celkových zkušeností jsou uvedeny v tomto bodě podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až <1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až <1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). **Popis vybraných nežádoucích účinků Cévní trombotické příhody** U nedialyzovaných pacientů s CKD byly příhody DVT méně časté a vyskytly se v 1,0 % (0,6 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody DVT vyskytly v 1,3 % (0,8 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,3 % (0,1 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. U nedialyzovaných pacientů s CKD se příhody plícní embolie vyskytly v 0,4 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,1 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody plícní embolie vyskytly v 0,6 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,5 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody trombozy cévního přístupu vyskytly v 12,8 % (7,6 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 10,2 % (5,4 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. **Záchvaty** U nedialyzovaných pacientů s CKD se záchvaty vyskytly v 1,1 % (0,6 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se záchvaty vyskytly v 2,0 % (1,2 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 1,6 % (0,8 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. U nedialyzovaných pacientů s CKD se seprese vyskytla v 2,1 % (1,3 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,4 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů se seprese vyskytla v 3,4 % (2,0 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 3,4 % (1,8 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. Během postmarketingového sledování byly hlášeny případy generalizované exfoliativní dermatitidy jako součásti závažných nežádoucích kožních reakcí (SCAR) a byly spojeny s podáváním roxadustatu (s frekvencí není známo). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Reg. č.:** EU/12/1574/001-5. **Datum revize textu:** 06/2023. **Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o léčivém přípravku.**

* Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

Výdej léku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



Astellas Pharma s.r.o., Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8 – Karlín, www.astellas.com/cz

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA (SOC)	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Sepse
Endokrinní poruchy*	Není známo	Sekundární hypotyreoidismus
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hyperkalemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Časté	Záchvaty, bolest hlavy
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze, trombóza cévního přístupu (VAT) ¹
	Časté	Hluboká žilní trombóza (DVT)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem
	Časté	Zácpa, zvracení
Poruchy kůže a podkoží	Není známo	Generalizovaná exfoliativní dermatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hyperbilirubinémie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Plícní embolie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Periferní otok
Vyšetření*	Není známo	Snížení hladiny hormonu stimulačního činnosti štítné žlázy (TSH)

¹ Tento nežádoucí účinek je spojen s pacienty s CKD, kteří byli při užívání roxadustatu dialyzováni.

02/2024 | MAT-CZ-EVZ-2024-00003



jediné noviny o lékařské vědě,
klinické medicíně a zdravotnictví

široké portfolio témat z oblastí vědy
a klinické medicíny, ale také aktuální
problematiky organizace, řízení
a financování zdravotnictví
v ČR i v zahraničí

čtenářská obec zahrnuje 46 000 lékařů,
lékárníků a dalších pracovníků
ve zdravotnictví



ODBOBNÉ ČASOPISY A KNIHY

speciální projekty a reprinty

české výběry z časopisů
„Current Opinion in...”

Kapitoly online

Postgraduální nefrologie

odborné časopisy a knihy

výroční zprávy

aktuální informace na internetu

i v tištěné podobě



aktuální videozpravodajství
z českého zdravotnictví na webu
i v aplikaci ve vašem mobilu

rozhovory se specialisty
názory předních českých odborníků
reportáže

moderní webový portál
s rozsáhlým archivem článků

nově též elektronický časopis

**MEDICAL
TRIBUNE.sk**

Medicína po promoci

nejvyšší tištěný náklad ze všech odborných
medicínských časopisů

distribuován všem členům Společnosti
všeobecného lékařství ČLS JEP

originální práce českých autorů

v každém čísle je vědomostní test
odměňovaný dvěma kredity
České lékařské komory



ReMedia

aktuální informace z oblasti
medicíny a farmacie

články
předních českých odborníků

originální grafická podoba

specializované přílohy
Zaostřeno na...



Více informací najdete na **WWW.TRIBUNE.CZ**