

postgraduální nefrologie

číslo 4

nezávislý informační bulletin | ročník XXII | prosinec 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 Viklický, 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 Antibiotický stewardship u pacientů vyžadujících hemodialýzu

MUDr. Václava Adámková, Ph.D.

ODBORNÁ STANOVISKA

6 Multioborové stanovisko k léčbě voklosporinem u lupusové nefritidy

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.; prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.; prof. MUDr. Jakub Závada, Ph.D.; prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

9 Dlouhodobé účinky empagliflozinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

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

11 Atrasentan u pacientů s IgA nefropatií

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

13 Použití stimulatoru guanylátcyklázy k ovlivnění albuminurie

MUDr. Eva Jančová, CSc.

17 Mezinárodní multicentrická studie hodnotící léčbu rituximabem u dětí se steroid-rezistentním nefrotickým syndromem

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

20 Výskyt a charakteristika genetických příčin nefrolitiázy u dospělých

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

23 Vztah mezi biochemickými parametry minerálové a kostní nemoci a statickou histomorfometrií kosti u pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialýze: indická průřezová studie

MUDr. Kamil Žamboch, Ph.D.; prof. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.

26 Konec nejistoty kolem doporučených cílových hodnot krevního tlaku v nefrologii? Evropská nefrologická společnost (ERA) se připojuje k doporučením Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) z roku 2023

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

KAZUISTIKY

29 Srdeční selhání a transplantace

MUDr. Alexandra Adamíková; doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

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

ČKF 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 (print) – vycházel do roku 2012

ISSN 3029-7052 (online)

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.

Antibiotický stewardship u pacientů vyžadujících hemodialýzu

MUDr. Václava Adámková, Ph.D.

Klinická mikrobiologie a ATB centrum Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Narůstající rezistence bakterií na antibiotika je celosvětovým problémem a boj s ní se stává etickým imperativem. Antibiotický stewardship je sjednocený soubor postupů, které vedou k užívání antibiotik takovým způsobem, že léčba je udržitelná a účinná pro každého, kdo ji potřebuje. Asi u 2–3 % pacientů podstupujících hemodialýzu se objevují infekční komplikace a nejčastějšími původci jsou grampozitivní bakterie. Problém antibiotické léčby u dialyzovaných pacientů tkví především v problematickém dávkování antibiotik a dosažení účinných koncentrací v místě probíhající infekce.

KLÍČOVÁ SLOVA: antibiotický stewardship - dialyzovaný pacient - infekce cévního přístupu - rezistence

Antibiotický stewardship

Objevení se a rychlé šíření rezistentních bakterií během posledních dvou dekád nám odhalilo hloubku našich neznalostí o evoluci bakteriální rezistence a ekologických procesech uvnitř mikrobiální populace. Masivní nárůst rezistence v posledních letech spolu s omezeným spektrem nových účinných antibiotik je důvodem zamyslet se nad racionálním přístupem k antiinfekční terapii.¹

Determinanty rezistence cirkulují v mikrobiomu miliony let a existovaly i před érou komerčně připravovaných antibiotik, jak dokládají metagenomické analýzy pravěké DNA z permafrostu, které identifikovaly geny kódující rezistenci na betalaktamy, tetracykliny a glykopeptidy; a tyto geny jsou velmi podobné genům dnes izolovaným od rezistentních bakterií vyvolávajících infekce spojené s poskytovanou zdravotní péčí.²

Problém narůstající rezistence je alarmující o to více, že v preklinickém výzkumu je jen velmi málo nových účinných molekul, a nelze proto v blízké budoucnosti očekávat zásadní rozšíření současného spektra dostupných antibiotik.³

Evoluce bakteriální rezistence je složitá a to, že ji plně nechápeme, je dáno především naší primární neznalostí role antibiotik v přírodě.⁴

My víme, co mohou antibiotika udělat pro nás (boj s infekčními chorobami), ale proč jsou důležitá pro produkující mikroorganismy? Dle nejnovějších studií je patrné, že v koncentracích výrazně nižších, než jsou nutné k inhibici

růstu ostatních bakterií, mohou antibiotika modulovat transkripční profil cílových bakterií. Tudiž lze označit za signální molekuly, které dokážou „zabít“ bakterie, jsou-li aplikovány v nepřírozeně vysokých koncentracích. Z tohoto úhlu pohledu produkty genů rezistence spíše tlumí vysílanou informaci, než že by poskytovaly nějakou ochranu dané bakterii. Krátce řečeno, nevíme nic o ekologické roli molekul, které nazýváme antibiotiky.⁵

Pojem antibiotický stewardship (ABS) je používán stále častěji a v různém kontextu od antibiotických stewardship programů v nemocnicích i komunitě přes veterinární antibiotický stewardship až po globální rámec Světové zdravotnické organizace týkající se stewardshipu.⁶

Ačkoliv je termín „antibiotický stewardship“ již všeobecně akceptován, přesto zde jsou výzvy s tím spojené. Rápidní nárůst používání tohoto pojmu bez jeho přesné definice vedl ke vzniku mnoha zmatků, k lokálním interpretacím a domněnkám o tom, co je a co není ABS a jaká je role lékařů v něm. Především těch lékařů, kteří se nespécializují na infekční choroby, protože pojem „stewardship“ není užíván v jiných oborech medicíny. Nepoužívá se spojení např. „stewardship antihypertenziv“ nebo „stewardship antidiabetik“ a je to logické, protože antibiotika jsou zcela unikátní skupinou léků, která má dopad jak na konkrétního pacienta, tak na celou společnost ve smyslu epidemiologické bezpečnosti. Další komplikací v uchopení pojmu ABS je jeho obtížný překlad z angličtiny do jiných jazyků, kde pro něj není odpovídající pojem.

Poprvé se v odborné literatuře pojem ABS objevil v roce 1996, v dalších letech vycházely sporadické články na toto téma s četností do 10 za rok v roce 2005, 100 za rok v roce 2011. Exponenciální růst vidíme v posledních pěti letech, kdy jsou publikovány stovky článků skloňujících stewardship ve všech možných kombinacích.

První článek zmiňující pojem antimikrobiální stewardship publikovali John E. McGowan Jr a Dale N. Gerding v USA.⁷ Chtěli upozornit na to, že bychom měli k antibiotikům přistupovat jako ke vzácnému neobnovitelnému přírodnímu zdroji, a proto použili pojem „antibiotický stewardship“, který podle nich zahrnoval jak přiměřené používání antibiotik, když je to potřeba, tak vyvarování se jejich zbytečného podávání „pro jistotu“.

Pacient vyžadující hemodialýzu

Pacienti vyžadující hemodialýzu jsou kvůli opakovaným vstupům do krevního řečiště v riziku infekčních komplikací a léčba antibiotiky se stává u těchto pacientů výzvou pro ošetřujícího lékaře, neboť asi polovina antibiotik je metabolizována ledvinami, a tudíž jejich dávkování je mnohem obtížnější než u pacientů bez renálního postižení. Dalším aspektem, který je třeba vzít v potaz, je oddialyzovatelnost antibiotik, která se opět liší jak mezi jednotlivými skupinami antibiotik, tak je závislá na typu použité dialyzační membrány. Situaci neulehčuje ani fakt, že zatím nejsou k dispozici národní doporučené postupy pro léčbu infekcí u dialyzovaných pacientů a mezinárodní guidelines nereflktují lokální epidemiologická data, a navíc obsahují i doporučení, která si logicky odporují.

Infekce cévního přístupu (CP) je nejčastější infekcí v dialyzované populaci a je druhou nejčastější příčinou úmrtí dialyzovaného pacienta. V sestupném pořadí jsou v riziku infekce centrální žilní katétr (CŽK), protetické arteriovenózní zkraty (AVG) a nativní arteriovenózní zkraty (AVF). Typ CP, doba od založení/zavedení, rozsah infekce a stav pacienta určují rozsah a povahu nutného řešení a délku antibiotické terapie. Prevence infekce CP by měla být vždy prioritou.

Infekce asociované se zavedeným dialyzačním CŽK představují pro pacienty jednu z nejzávažnějších komplikací. Incidence infekčních komplikací dialyzačních katétrů se dle různých zdrojů uvádí 1,1–5,5 epizody na 1 000 katédrodnů. Riziko infekce u dočasných dialyzačních katétrů je 2–3krát vyšší než u tunelovaných.

Mezi nejčastější původce infekcí nejenom cévních zkratů, katétrů, ale i infekcí krevního řečiště s tím spojených patří stafylokoky. *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* a další koaguláza-negativní stafylokoky tvoří více než polovinu kulturačních nálezů. V mnohem menší míře jsou zastoupeny gramnegativní bakterie. *S. aureus* má největší virulentní potenciál, a proto je také častou příčinou komplikací, které se mohou při infekci cévního zkratu rozvinout, jako je endokarditida, osteomyelitida, septická artritida či infekce implantátů. Zásadním faktorem patogenity většiny vyvolávajících agens je schopnost tvorby biofilmu na umělých površích.⁸

Diagnóza infekce cévního vstupu/zkratu a krevního řečiště

Prokázání infekce vstupu, tzv. exit site infekce, či samotného zkratu není obtížné. Klinické známky zánětu spolu s laboratorními markery a kulturačními nálezy jsou dostatečnými podklady pro stanovení diagnózy a zahájení antibiotické léčby. V případě infekce krevního řečiště (IKŘ) je však třeba řádně vyšetřit příčinnou souvislost mezi přítomností cévního zkratu (katétru) a IKŘ, aby bylo možné stanovit diagnózu katérové infekce krevního řečiště a označit katétr jako zdroj infekce. Infekce krevního řečiště v důsledku přítomnosti zavedeného cévního vstupu je definována jako bakteriemie/fungemie u pacienta se zavedeným cévním vstupem; s více než jednou pozitivní hemokulturou odebranou z periferní žíly; klinickými známkami infekce a nepřítomností jiného zdroje infekce. Zároveň musí být splněno alespoň jedno z následujících kritérií: pozitivní kulturační nález stejného mikroorganismu z 5cm segmentu katétru semikvantitativní (> 15 colony forming units [CFU]/segment) nebo kvantitativní metodou (> 10³ CFU/segment) a z hemokultury; různý čas positivity hemokultury (tj. pozitivita krve odebrané cestou zavedeného cévního vstupu je detekována automatickým systémem minimálně o dvě hodiny dříve než vzorek o stejném objemu simultánně odebraný z periferie). Tato pravidla platí pro klasické cévní vstupy, avšak v případě dialyzovaných pacientů je nelze zcela aplikovat. Především odběr krve z periferie jde proti principu zachování cév pro možný budoucí přístup. V současné době neexistují jasná definiční kritéria pro určení IKŘ spojené se zavedeným vstupem pro pacienty podstupující hemodialýzu.⁹

Infekční komplikace dialyzačního vstupu signifikantně zvyšují riziko morbidit a mortality. Arteriovenózní zkrat zůstává přístupem s nejnižším rizikem rozvoje infekce, katétrů naopak mají riziko vzniku infekce nejvyšší a jejich management ve vztahu k IKŘ je stále kontroverzní. Cévní protéza představuje alternativu k tunelizovaným katétrům s nižším, ale přesto existujícím rizikem infekce.¹⁰

Průkaz agens v krvi nemocného při infekci se systémovými projevy je jedním z nejdůležitějších vyšetření, od kterého lze očekávat nejpřínosnější výsledky. Provádí se hemokulturačním vyšetřením – pacientovi se asepticky odebere několik vzorků krve (optimálně tři vzorky). Velmi důležitá je především interpretace kulturačních nálezů, aby pacient nebyl zbytečně vystaven podávání antibiotik, která pouze ovlivní jeho mikrobiotu a sníží obranyschopnost, ale nebude kauzální léčbou. Polymikrobiální nález svědčí pro kontaminaci, stejně jako nález *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp. a v neposlední řadě i nález koaguláza-negativních stafylokoků, který je třeba verifikovat. Stejně tak nález *Aspergillus* spp. je třeba verifikovat, většinou se jedná o kontaminaci.

Terapie

Antibiotika jsou jedním z pilířů léčby infekčních komplikací cévních vstupů spolu s chirurgickou intervencí. Iničiální empirická antibiotická terapie by měla být pri-

márně zaměřena na grampozitivní bakterie, které jsou nejčastějšími původci.

Hemodialyzační střediska jsou velmi často rizikovým místem pro kontakt s rezistentními bakteriemi. Téměř třetina pacientů podstupujících dialýzu je kolonizována multirezistentními bakteriemi, jako jsou meticilin-rezistentní *S. aureus* (MRSA), vankomycin-rezistentní enterokoky (VRE) či multirezistentní gramnegativní bakterie. Pacienti kolonizovaní MRSA mají třikrát vyšší riziko mortality, pětkrát vyšší riziko mortality vztažené k infekci a třikrát vyšší riziko rekurence infekce než pacienti bez známé kolonizace. Z tohoto důvodu je nezbytné provést mikrobiologické vyšetření pro stanovení původce a jeho

citlivosti na antibiotika, aby mohla být léčba cílená a pacient nebyl poškozen nevhodně nasazeným lékem.¹¹

Závěr

Vzhledem k tomu, že v etiologii infekcí cévních vstupů u dialyzovaných pacientů v České republice převládají grampozitivní bakterie, kde v porovnání s gramnegativními není tak katastrofální situace s rezistencí, možnosti účinné léčby jsou relativně široké. Problém je ale s dávkováním a monitorováním účinných koncentrací. Česká společnost pro cévní přístup připravuje národní doporučený postup pro diagnostiku a léčbu infekcí cévního přístupu, který bude zveřejněn na webových stránkách společnosti.

LITERATURA

1. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T* 2015;40:277–283.
2. D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011;477:457–461.
3. Theuretzbacher U, Outterson K, Engel A, Karlén A. The global pre-clinical antibacterial pipeline. *Nat Rev Microbiol* 2020;18:275–285.
4. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74:417–433.
5. Wenciewicz TA. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol* 2019;431:3370–3399.
6. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am* 2011;25:245–260.
7. McGowan JE, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz* 1996;4:370–376.
8. Hymes JL, Mooney A, Van Zandt C, et al. Dialysis Catheter-Related Bloodstream Infections: A Cluster-Randomized Trial of the ClearGuard HD Antimicrobial Barrier Cap. *Am J Kidney Dis* 2017;69:220–227.
9. Kumbar L, Yee J. Current Concepts in Hemodialysis Vascular Access Infections. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:16–22.
10. Farrington CA, Allon M. Management of the Hemodialysis Patient with Catheter-Related Bloodstream Infection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:611–613.
11. Wang TZ, Kodyanplakkal RPL, Calfee DP. Antimicrobial resistance in nephrology. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:463–481.

Multioborové stanovisko k léčbě voklosporinem u lupusové nefritidy

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.¹; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA²; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.³; prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.⁴; prof. MUDr. Jakub Závada, Ph.D.⁵; prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.⁵; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA¹

¹ Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN v Praze; ² Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha; ³ Klinika nefrologie IKEM, Praha;

⁴ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN Olomouc; ⁵ Revmatologický ústav, Praha, a 1. LF UK, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: glomerulární filtrace – kalcineurinové inhibitory – lupusová nefritida – proteinurie – voklosporin

Úvod

Voklosporin je nový kalcineurinový inhibitor (CNI), který se aktuálně dostává do léčby lupusové nefritidy (LN) v ČR. Jde o první a jediný CNI oficiálně schválený pro léčbu pacientů s touto diagnózou. Předchází dva léky, cyklosporin A a takrolimus, se v léčbě nemocných s LN používají již dlouho, ale v obou případech jde o léčbu off-label. U žádného z těchto léků nebyly provedeny dostatečně velké randomizované kontrolované studie na evropské populaci. Toto multioborové stanovisko pracovní skupiny expertů má za cíl seznámit širší veřejnost s novým lékem a vymezit místo přípravku Lupkynis (s účinnou látkou voklosporin) v léčbě pacientů s LN.

Lupusová nefritida a definice léčebné odpovědi a remise u nemocných s LN

Systémový lupus erythematoses (SLE) je chronické autoimunitní onemocnění, které může postihovat téměř jakýkoliv orgán. LN je závažnou orgánovou komplikací SLE a postihuje přibližně 40–50 % pacientů s tímto onemocněním, přičemž u 10–30 % z nich může do 10–15 let stav progredovat do terminálního renálního selhání.^{1–3} Poškození ledvin se nejčastěji projevuje patologickým močovým nálezem (erytrocyturie, sterilní leukocyturie a různě velká proteinurie) a někdy i relativně rychlým poklesem odhadované glomerulární filtrace (eGFR). Velikost močových nálezů a rychlost poklesu eGFR závisí zejména na histologické třídě LN, ale také na včasnosti její detekce, věku a komorbiditách pacienta.

Dosáhnout léčebné odpovědi, či dokonce kompletní remise u LN je velmi obtížné a u mnoha pacientů to trvá měsíce až roky. Dlouho navíc nebyla kritéria pro různé úrovně léčebné odpovědi jasně definována, což omezovalo možnost srovnání výsledků starších studií. Až nedávno

se dosáhlo konsenzu a podle Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) z roku 2024 jsou jednotlivé léčebné odpovědi definovány následovně:⁴

Kompletní odpověď (remise):

- proteinurie < 50 mg/mmol měřená jako poměr protein/kreatinin v moči (uPCR) z 24hodinového sběru moči;
- stabilizace nebo zlepšení renálních funkcí (± 10 –15 % oproti výchozí hodnotě);
- dosažení odpovědi do 6–12 měsíců od zahájení léčby (někdy to může trvat i déle).

Primární efektivní léčebná odpověď:

- proteinurie ≤ 70 mg/mmol měřená jako uPCR z 24hodinového sběru moči,
- eGFR nezhoršená o více než 20 % oproti hodnotě před relapsem nebo $\geq 1,0$ ml/s/1,73 m²,
- bez použití záchranné terapie pro selhání léčby.

Parciální odpověď (parciální remise):

- pokles proteinurie o ≥ 50 % proti výchozí hodnotě a současně < 300 mg/mmol měřená jako uPCR z 24hodinového sběru moči,
- stabilizace nebo zlepšení renálních funkcí (± 10 –15 % oproti výchozí hodnotě),
- dosažení odpovědi do 6–12 měsíců od zahájení léčby.

Bez odpovědi na léčbu (selhání léčby):

- nedosažení kompletní či parciální remise do 6–12 měsíců od zahájení léčby.

Cílem terapie LN by mělo být dosažení alespoň primární efektivní léčebné odpovědi, jelikož dosažení této úrovně

odpovědi je spojeno s výrazně lepší dlouhodobou renální prognózou.⁵ Ideálem je dosažení kompletní renální odpovědi během 6–12 měsíců léčby.

O voklosporinu

Voklosporin je imunosupresivum inhibující kalcineurin. Při aktivaci lymfocytů dochází ke zvýšení intracelulárních koncentrací vápníku. Kalcineurin je vápník/kalmodulin-dependentní fosfatáza, jejíž aktivita je nezbytná pro vyvolání produkce lymfokinů a proliferaci T buněk. Imunosupresivní aktivita voklosporinu vede k inhibici této proliferace, snížení produkce cytokinů těmito buňkami a omezení exprese povrchových antigenů aktivujících T buňky.

Bezpečnost a účinnost voklosporinu byly ověřovány ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích AURA-LV (fáze 2) a AURORA 1 (fáze 3) u pacientů s LN třídy III nebo IV (s třídou V nebo bez ní) nebo u pacientů s izolovanou LN třídy V.^{6,7} Všichni pacienti užívali souběžně mykofenolát mofetil (2 g/den) a perorální glukokortikoidy. Ve studii AURORA 1 dosáhlo v 52. týdnu léčby 40,8 % pacientů s voklosporinem renální odpovědi oproti 22,5 % v placebové skupině (poměr šancí [OR] 2,65). Ve větvi s voklosporinem dosáhlo hodnoty uPCR $\leq 0,5$ mg/mg (zhruba odpovídá 50 mg/mmol) více pacientů (64,8 % vs. 43,8 % u placeba), a to za významně kratší dobu (medián doby do odpovědi činil 169 dní oproti 372 dnům ve skupině placebo, poměr rizik [HR] 2,02; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,51–2,70; $p < 0,001$). Více než 80 % pacientů v této studii dosáhlo ve 24. týdnu snížení dávky prednisolonu na $\leq 2,5$ mg/den a více než 75 % pacientů na této dávce zůstalo i v 52. týdnu. Pacienti, kteří dokončili studii AURORA 1, mohli pokračovat ve dvouleté pokračovací studii (AURORA 2).⁸ Tato studie kromě potvrzení výrazného efektu na setrvalé snížení proteinurie také prokázala pozitivní vliv na zpomalení poklesu eGFR, který během dvouleté léčby činil $-0,2$ ml/min/1,73 m² (95% CI $-3,0$ až $2,7$) ve větvi s voklosporinem a $-5,4$ ml/min/1,73 m² (95% CI $-8,4$ až $-2,3$) v placebové větvi.

Voklosporin v aktuálních doporučeních pro léčbu LN

Podle aktuálních doporučení European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)⁹ a KDIGO⁴ by indukční léčba LN měla (kromě glukokortikoidů a antimalarika) obsahovat jednu ze čtyř následujících modalit:

- analoga kyseliny mykofenolové,
- cyklofosfamid (intravenózní či perorální),
- belimumab + analoga kyseliny mykofenolové,
- CNI + analoga kyseliny mykofenolové.

Mezi CNI je voklosporin preferován pro svoji efektivitu a příznivý bezpečnostní profil. Jediným omezením pro jeho použití je eGFR, která by měla být > 45 ml/min/1,73 m² (tedy $> 0,75$ ml/s/1,73 m²). Pokud je léčba kombinací voklosporinu a analoga kyseliny mykofenolové účinná a dobře tolerována, lze v ní pokračovat i v udržovacím režimu, který je doporučován na minimálně 36 měsíců.

Dávkování voklosporinu

Doporučená dávka je 23,7 mg (tři 7,9mg měkké tobolky) dvakrát denně, přičemž interval mezi dávkami by měl být 12 hodin. Minimální interval mezi dávkami by neměl být kratší než osm hodin. Při vynechání dávky je třeba další podat co nejdříve, ideálně do čtyř hodin; pokud toto není možné, je třeba pokračovat další dávkou podle plánu. Velkou výhodou voklosporinu je, že není třeba monitorovat jeho plazmatické koncentrace jako u ostatních CNI. Léčba by měla být vyhodnocena nejpozději po 24 týdnech od zahájení. Cílem je dosáhnout výše definovaných kritérií – primární efektivní léčebné odpovědi či ideálně kompletní remise LN.

Voklosporin je metabolizován cytochromem CYP3C4 a působí jako inhibitor P-glykoproteinu (P-gp) a polypeptidů transportujících organické anionty OATP1B1 a OATP1B3. Při léčbě tímto přípravkem je proto nutné dbát na možné lékové interakce.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou voklosporinem (podobně jako u jiných CNI) patří: arteriální hypertenze, hyperkalemie a infekce. Pravidelně je také třeba kontrolovat EKG (kvůli riziku prodloužení intervalu QT) a známky neurotoxicity.

Aktuální úhradové podmínky pro Lupkynis v ČR

Voklosporin (Lupkynis) je hrazen ze zdravotního pojištění v kombinaci s mykofenolát mofetilem v terapii dospělých pacientů s aktivní LN třídy III, IV nebo V (včetně kombinací III/V a IV/V) a eGFR > 45 ml/min/1,73 m² ($> 0,75$ ml/s/1,73 m²). Terapie je hrazena po dobu maximálně 36 měsíců a může být podávána pouze ve specializovaných centrech.

Voklosporin tak může jako zvlášť účtovaný přípravek vykazovat zdravotní pojišťovně pouze specializované pracoviště, a to na základě smlouvy se zdravotní pojišťovnou. Z tohoto důvodu není možné poskytovat léčbu na jakémkoli pracovišti pečujícím o pacienty s LN, ale pouze ve specializovaných centrech, která mají možnost provádět renální biopsii a dále mají zkušenost s léčbou těchto pacientů.

Pacienti vhodní pro léčbu voklosporinem

Voklosporin je vhodný zejména pro pacienty s nově diagnostikovanou, biopticky verifikovanou LN třídy III, IV nebo V (včetně kombinací III/V a IV/V) a eGFR > 45 ml/min/1,73 m² ($> 0,75$ ml/s/1,73 m²). Vstupní úroveň proteinurie není rozhodující pro zahájení léčby, ale voklosporin se jeví jako zvláště účinný u pacientů s vyšší proteinurií (≥ 3 g/24 h),¹⁰ kde jiné léčebné režimy často selhávají. Proto je vhodné zvážit léčbu i u pacientů s dříve diagnostikovanou LN, u nichž předchází indukční léčba (např. mykofenolát mofetilem či i.v. cyklofosfamidem) nevedla po 3–6 měsících k remisi LN a dostatečnému snížení proteinurie (uPCR < 70 mg/mmol). Léčba voklosporinem je také vhodná při nefrotickém relapsu LN u pacientů, kteří před relapsem nebyli aktivně léčeni

nebo dostávali stabilní či snižující se dávku udržovací terapie. Díky relativně rychlému nástupu účinku (v porovnání s jinými režimy) je voklosporin preferovanou volbou pro pacienty, u nichž je nutné rychle snižovat dávky glukokortikoidů, zejména kvůli jejich nežádoucím účinkům.¹¹

U všech výše uvedených skupin pacientů je vhodné zvážit jejich referování do specializovaných center.

Naopak se léčba voklosporinem jeví jako nevhodná u pacientů s významnou sklerotizací a jizvením v renální biopsii a u těch, kteří mají eGFR < 0,75 ml/s/1,73 m²; u těchto pacientů by léčba voklosporinem neměla být zahajována.

LITERATURA

1. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:252–262.
2. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1432–1441.
3. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus* 2020;29:1011–1020.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int* 2024;105(Suppl 1S):S1–S69.
5. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall’Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med* 2015;2:e00012.
6. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019;95:219–231.
7. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2070–2080.
8. Saxena A, Ginzler EM, Gibson E, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol* 2024;76:59–67.
9. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:15–29.
10. Menn-Josephy H, Hodge LS, Birardi V, Leher H. Efficacy of voclosporin in proliferative lupus nephritis with high levels of proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024;19:309–318.
11. Frangou E, Bruchfeld A, Fernandez-Juarez GM, et al. EULAR 2023 recommendations for SLE treatment: synopsis for the management of lupus nephritis – the European Renal Association (ERA) – Immunonephrology Working Group (ERA-IWG) perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:727–730.

Dlouhodobé účinky empagliflozinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Long-term effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease.

N Engl J Med 2024, Oct 25, doi:10.1056/NEJMoa2409183. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetické onemocnění ledvin - dlouhodobý efekt - empagliflozin - inhibitor SGLT2 - chronické onemocnění ledvin

Ve studii EMPA-Kidney byl prokázán příznivý vliv léčby empagliflozinem na progresi renální insuficience u širokého spektra pacientů s chronickým onemocněním ledvin.¹ V komentované studii byl sledován vývoj onemocnění u pacientů, kteří byli zařazeni ve studii EMPA-Kidney, a po medián dvou let, kdy byla studie pro jasný pozitivní efekt empagliflozinu předčasně ukončena, dále byli sledováni po dobu dalších dvou let. Sledování pacientů po skončení studie probíhalo v 77 % center, která se pro ně dobrovolně rozhodla (v sedmi z původně osmi zemí).

Do sledování mohli být zařazeni všichni přežívající pacienti. Sledování pacienti měli na začátku studie EMPA-Kidney odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) 20–45 ml/min/1,73 m² bez ohledu na albuminurii nebo eGFR 45–90 ml/min/1,73 m² s poměrem albumin/kreatinin ≥ 200 mg/g a museli být na léčbě inhibitory systému renin-angiotenzin (RAS), pokud investigátor nerozhodl, že u nich tato léčba není indikována nebo při ní měli závažné nežádoucí účinky. Pacienti vstupující do sledování po skončení studie museli odevzdat svou studijní medikaci a zůstávali i nadále, stejně jako jejich ošetřující lékaři zaslepení. Ošetřující lékaři mohli pacientům předepsat inhibitor sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2), včetně empagliflozinu, pokud se domnívali, že je indikovaný a byl pro pacienty dostupný. Investigátoři získávali od ošetřujících lékařů každých šest měsíců zprávy o stavu pacientů, včetně aktuální sérové koncentrace kreatininu a užívané medikace (inhibitorů RAS, inhibitorů SGLT2 a inhibitorů mineralokortikoidních receptorů).

Primárním cílovým parametrem byl v tomto poststudijním sledování vliv randomizace k empagliflozinu či placebo v aktivní části studie na dobu do vývoje kom-

pozitu progresu chronického onemocnění ledvin nebo mortality z kardiovaskulárních příčin. Progrese chronického onemocnění ledvin byla definována jako pokles eGFR o alespoň 40 % nebo vývoj chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin nebo trvalý pokles eGFR na méně než 10 ml/min/1,73 m² nebo úmrtí v důsledku selhání ledvin. Sekundárními cílovými parametry byly progresu chronického onemocnění ledvin a cílový parametr složený z terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin a celkové mortality, dále terminální selhání ledvin. Jednotlivé parametry byly také sledovány v předem definovaných podskupinách podle přítomnosti diabetu, úrovně eGFR a poměru albumin/kreatinin a primárního onemocnění ledvin v době randomizace do aktivní části studie.

V letech 2019–2021 bylo do studie EMPA-Kidney randomizováno celkem 6 609 pacientů. Z 6 253 pacientů, kteří ukončili aktivní fázi studie po jejím předčasném ukončení po mediánu dvou let, 1 362 (21,8 %) pacientů nesouhlasilo s další účastí ve sledování nebo nemohlo být sledováno z důvodů uzavření center (zejména v Japonsku). Do sledování tak vstoupilo celkem 4 891 pacientů, kteří byli dále sledováni po medián dvou let. Na konci sledování chyběla potřebná data u 86 (1,8 %) pacientů a sedm pacientů zrušilo svůj souhlas se sledováním v jeho průběhu (0,1 %). Pacienti v dlouhodobém sledování se významně nelišili od pacientů, kteří vstoupili do aktivní části studie. Průměrný věk těchto pacientů v době randomizace činil 63 \pm 14 let, 34 % byly ženy, 56,9 % pacientů nemělo diabetes. Průměrná eGFR dosahovala 36,9 \pm 14,1 ml/min/1,73 m². Střední poměr albumin/kreatinin byl 317 mg/g, 2 393 pacientů mělo tento poměr nižší než 300 mg/g, 71,3 % pa-

cientů mělo primárně nediabetické onemocnění ledvin. V době sledování byl podíl pacientů užívajících inhibitory SGLT2 podobný u pacientů vstupně randomizovaných k empagliflozinu (43 %) a placebo (40 %).

Pacienti, kteří nebyli v době sledování léčeni inhibitorem SGLT2, byli častěji z Asie, měli méně často diabetes, nižší eGFR, vyšší riziko selhání ledvin a méně často dostávali i inhibitor RAS. Užívání inhibitoru RAS v době sledování s časem klesalo, ale zůstalo podobné v obou sledovaných skupinách pacientů (68 %).

Primární složený cílový parametr (progrese CKD nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin) se vyskytl během aktivní fáze a následného sledování u 26,2 % pacientů léčených vstupně empagliflozinem a u 30,3 % pacientů léčených vstupně placebem (relativní riziko = 0,79, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,72–0,87). Relativní riziko složeného primárního cílového parametru bylo pro pacienty pri-

márně randomizované k empagliflozinu významně nižší jak v aktivní fázi studie (0,72, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,64–0,82), tak během dalšího sledování (0,87, 95% CI 0,76–0,99). Benefit empagliflozinu přetrvával zejména v časně době po vysazení (relativní riziko bylo po půlroce 0,60, 95% CI 0,38–0,93 a po roce 0,76, 95% CI 0,60–0,96), po druhém roce byl již rozdíl mezi oběma skupinami nevýznamný (0,90, 95% CI 0,75–1,07). Podobně se chovaly i sekundární cílové parametry, tj. riziko vývoje chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin nebo celkové mortality a mortality z kardiovaskulárních příčin. Relativní efekt léčby empagliflozinem v aktivní části studie byl v době sledování podobný i v podskupinách pacientů na základě přítomnosti diabetu a výše eGFR, resp. poměru albumin/kreatinin v moči a primárního onemocnění ledvin.

Kardiorenální protektivní efekt empagliflozinu tak přetrvával ještě minimálně 12 měsíců po jeho vysazení.

KOMENTÁŘ

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

Komentované sledování ukázalo, že kardiorenální benefit empagliflozinu přetrvává (v poněkud menší intenzitě) ještě přibližně jeden rok po jeho vysazení, i když časem klesal a nejvýraznější byl v prvních šesti měsících po vysazení empagliflozinu. Mechanismus přetrvávajícího benefitu empagliflozinu není úplně jasný. V aktivní fázi studie (na léčbě empagliflozinem) mohlo být hlavním renoprotektivním mechanismem snížení glomerulární hyperfiltrace, a tím i glomerulárního tlaku s pozitivním efektem na zachování vyššího počtu nepoškozených nefronů, bylo ale jasně prokázáno, že hemodynamický efekt (pokles glomerulární hyperfiltrace) zcela vymizel do přibližně čtyř týdnů, a těžko tak může vysvětlit přetrvávající přínos pro vývoj chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin.

Pacienti, u nichž nebyla v rámci otevřeného sledování jejich ošetřujícími lékaři indikována léčba empagliflozinem, měli vyšší riziko progrese vývoje chronického selhání ledvin. To, že ošetřující lékaři (přes pozitivní data z aktivní fáze studie EMPA-Kidney) indikovali empagliflozin v době otevřeného sledování jen u části svých pacientů, ukazuje, že je část lékařů k efektu empagliflozinu u pacientů s pokročilou renální insuficiencí

neadekvátně skeptická, částečně zřejmě na základě současných doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), která zdůrazňují potřebu vyšší míry dokladů pro renoprotektivitu u pacientů s CKD a albuminurií.³ Kardiorenální benefit empagliflozinu (včetně efektu na progresi CKD a vývoj eGFR) byl ale na konci doby otevřeného sledování v komentované studii stejný u pacientů s albuminurií a bez albuminurie, u pacientů s různou úrovní renální funkce a přítomností nebo bez přítomnosti diabetu v souladu s předchozími analýzami potenciálního dlouhodobého účinku empagliflozinu.^{3,4}

Sledování přineslo důležitá data o dlouhodobém efektu léčby empagliflozinem na vývoj chronického onemocnění ledvin, včetně přetrvávajícího (ale pomalu odeznívajícího) efektu po jeho vysazení bez ohledu na vstupní parametry (výši albuminurie, úroveň eGFR a přítomnost/nepřítomnost) diabetu. Zároveň sledování ukázalo na zatím nedostatečnou penetraci léčby, u významné části pacientů, kteří by z léčby mohli mít užitek, nebylo podávání empagliflozinu ošetřujícími lékaři indikováno.

Studie ukázala, že dlouhodobá léčba empagliflozinem je dobře tolerována a účinná a měla by být zpřístupněna co největšímu počtu pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

LITERATURA

1. EMPA-Kidney Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–127.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105:S117–S314.
3. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:39–50.
4. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:51–60.

Atrasentan u pacientů s IgA nefropatií

Heerspink HJL, Jardine M, Kohan DE, et al. Atrasentan in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med* Oct 25 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2409415. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: atrasentan – IgA nefropatie – studie ALIGN

Komentovaný článek hodnotí primární výsledek studie ALIGN (NCT04573478) u pacientů s IgA nefropatií. Uspořádání studie a základní charakteristiky pacientů byly popsány v samostatném článku.¹ Sponzorem studie je společnost Novartis a její pracovníci byli i členy řídicí komise a hodnotili výsledky publikované v komentovaném článku. Studie probíhala ve 133 centrech v Evropě (Francie, Německo, Itálie, Polsko, Velká Británie, Portugalsko, Španělsko), Severní Americe (Spojené státy americké, Kanada), Jižní Americe (Argentina, Brazílie, Kolumbie), Asii (Čína, Indie, Japonsko, Tchaj-wan, Hongkong, Jižní Korea) a v Austrálii a na Novém Zélandu.

Studie zařadila 340 pacientů do hlavní skupiny a 64 pacientů do exploratorní skupiny užívající inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2). Protože exploratorní skupina byla přidána až po začátku randomizace, bylo osm pacientů užívajících inhibitory SGLT2 randomizováno do hlavní skupiny a čtyři pacienti bez inhibitorů SGLT2 byli omylem zařazeni do exploratorní větve SGLT2.

Základními kritérii pro zařazení do studie byly věk alespoň 18 let, IgA nefropatie prokázaná biopsií, glomerulární filtrace alespoň 30 ml/min/1,73 m² (0,5 ml/s/1,73 m²). Byla vyžadována léčba stabilní optimální dávkou inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo sartanu po dobu 12 týdnů před screeningem. Bylo možno zařadit i pacienty, kteří inhibici systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) netolerují, ale tito nemocní směli představovat maximálně 5 % celkového počtu pacientů ve studii. Hlavními vylučovacími kritérii byla sekundární IgA nefropatie, srdeční selhání nebo jiné současné onemocnění ledvin.

Obě skupiny byly po screeningové periodě randomizovány v poměru 1 : 1 k atrasentanu 0,75 mg/den nebo k placebu na 132 týdnů. Randomizace byla stratifikována podle příslušnosti k regionu (Asie vs. ostatní) a proteinurie ($\geq 2\ 000$ mg/g a $< 2\ 000$ mg/g, tj. ≥ 226 mg/mmol a < 226 mg/g). Poté má následovat čtyřtýdenní fáze bez léčby. Pacienti, kteří ukončí studii v této fázi, mohou být

dále zařazeni do open-label prodloužení studie, kdy budou dostávat 0,75 mg atrasentanu celkem 48 týdnů, po nichž budou následovat opět čtyři týdny sledování bez medikace.

Primárním výsledným parametrem studie je změna proteinurie po 36 týdnech (poměr protein/kreatinin v moči [UPCR] z 24hodinového sběru moči) u prvních 270 pacientů z hlavní skupiny. Klíčový sekundární výsledný parametr představuje změna odhadované glomerulární filtrace ([eGFR] podle vzorce Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] pro kreatinin) u všech pacientů z hlavní skupiny od začátku do poslední studijní návštěvy ve 136 týdnech.

Komentovaný článek popisuje primární výsledný parametr studie. Celkem bylo zařazeno po 135 pacientech do větve s atrasentanem a větve s placebem. Průměrný věk byl 45,7 roku vs. 44,1 roku, pacientů identifikujících se jako Asijci bylo 55,6 % vs. 58 %, i když z asijského regionu bylo jen 47,4 % vs. 46,7 % pacientů. Medián proteinurie ze sběru za 24 hodin byl 1 847 mg/den vs. 1 851 mg/den. Hodnoty jsou vždy uvedeny pro větev s atrasentanem vs. větev s placebem. Inhibici RAAS na začátku studie mělo 99,3 % vs. 97,8 % pacientů, diuretika mělo naopak jen 15,7 % pacientů vs. 11,9 % pacientů. Přesto průměr systolického i diastolického tlaku byl u obou větví v normě. Chronické onemocnění ledvin (CKD) I–II mělo 41,5 % (40 %) pacientů, CKD ve stadiu G3a 18,5 % (20,7 %) a 40 CKD G3b (39,3 %). Do doby analýzy po 26 týdnech ukončilo užívání studijní medikace 7,4 % (16,3 %) pacientů, 3,0 % (8,1 %) pacientů ukončilo studii předčasně. Data pro primární výsledný parametr byla tedy k dispozici pro 124 (114) pacientů a bezpečnostní data byla analyzována pro 169 (170) pacientů. Chybějící pacient v atrasentanové větvi nedostal ani jednu dávku léku. V závorkách jsou uvedena data pro placebovou větev.

Ve skupině s atrasentanem geometrický průměr UPCR poklesl z 1 450,2 na 882,2 v týdnu 36 (–38,1 %; 95% interval spolehlivosti [CI] –43,9 až –31,7). V placebové větvi došlo k poklesu ze 1 484,3 na 1 374,8 v týdnu 36 (–3,1 %; 95% CI –12,4–7,3). Tyto výsledky odpovídají rozdílu mezi

skupinami $-36,1$ procentního bodu (95% CI $-44,6$ až $-26,4$; $p < 0,001$). Pokles proteinurie po atrasentanu byl významný v 6. týdnu a přetrvával do 36. týdne.

V exploratorní skupině dokončilo 36 týdnů celkem 29 pacientů. Změna PCR byla $-39,6$ % (95% CI $-54,1$ až $-20,4$) ve skupině s atrasentanem (14 pacientů) a $-3,4$ % (95% CI $-26,3$ až $26,5$) v placebové skupině (15 pacientů). Rozdíl mezi skupinami byl $-37,4$ procentního bodu (95% CI $-57,2$ až $-8,5$).

Analýza bezpečnostních výsledných parametrů prokázala podobný počet nežádoucích příhod v obou skupi-

nách – 82,2 % pacientů ve skupině s atrasentanem a 84,7 % pacientů v placebové skupině. Nelišil se počet závažných příhod a počet pacientů, kteří přestali užívat studijní medikaci z důvodu nežádoucích příhod. Nazofaryngitida, periferní otoky, anémie, horečky a infekce horních cest dýchacích byly častější u pacientů s atrasentanem. Zvláště sledované nežádoucí příhody jako anémie, retence tekutin, vazodilatace nebo hypotenze byly také častější ve skupině s atrasentanem. Tyto příhody ale nevedly k vysazení léčby a žádný pacient s anémií nepotřeboval transfuzi, nebylo hlášeno srdeční selhání, těžké otoky nebo úmrtí.

KOMENTÁŘ

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

Po období, kdy proteinurie byla odmítána jako náhradní marker tvrdých dat, se opět používá ve studiích u IgA nefropatie. Jde o onemocnění, které má dlouhodobý průběh, což komplikuje případné studie, jež mají dosáhnout statisticky hodnotitelného výsledku ohledně glomerulární filtrace. Prognóza IgA nefropatie koreluje se snížením proteinurie a pokles proteinurie může pravděpodobně předvídat efektivitu léků z hlediska zachování renální funkce.

Duální antagonisty angiotenzinových a endotelinových receptorů sparsentan je už registrován pro léčbu IgA nefropatie na základě studie PROTECT,² kde snížil proteinurii o 35 procentních bodů oproti placebo. Vliv na glomerulární filtraci po dvouleté terapii byl však z hlediska statistické významnosti hraniční. U nás je sparsentan registrován pod názvem Filspari, ale nemá stanovenou úhradu a není v distribuci.

Podobná studie u pacientů s fokálně segmentální glomerulosklerózou porovnávala sparsentan s irbesartanem po dobu dvou let a prokázala také významnější snížení proteinurie, ale žádný vliv na pokles glomerulární filtrace.³

Na základě těchto výsledků se dalo předpokládat, že podobného efektu lze dosáhnout kombinací blokády RAAS a endotelinového antagonisty.

Ve stejném čísle *New England Journal of Medicine*, jako byla otištěna komentovaná studie, vychází i průběžná analýza studie APPLAUSE-IgAN s iptakopanem, inhibítorem alternativní cesty komplementu.⁴ Na základě významného snížení protein-

urie byl už také schválen pro léčbu IgA nefropatie u pacientů s velkým rizikem progresu. Stejně jako v komentovaném článku nejsou data o glomerulární filtraci zatím k dispozici a budou získána teprve v roce 2025. Lék je pod obchodním názvem Fabhalta v České republice registrován, také bez úhrady, ale informace o přípravku zatím hovoří o tom, že lék je indikován pro léčbu paroxysmální noční hemoglobinurie, ale IgA nefropatie v indikacích zahrnuta není.

Zajímavá budou data z exploratorní skupiny, i když vzhledem k počtu pacientů nelze očekávat statistickou významnost. Zatím výsledky vypadají tak, že blokáda endotelinových receptorů dále snižuje proteinurii i u pacientů s blokádou RAAS v kombinaci s glifloziny.

Dobrou zprávou pro pacienty a nejspíše i pro výrobce studovaných léků je bezpečnost podávané medikace.

Z metodologického hlediska je nutno podotknout, že bylo obtížné najít uspořádání studie, protože článek s popisem je dosud v tisku. Nedá se najít v databázi PubMed a je v plném znění uveřejněn pouze na stránkách *Kidney International Reports*, odkud se dá volně stáhnout.

IgA nefropatie je relativně častým onemocněním, které u značné části pacientů vede k terminálnímu renálnímu selhání. Nástup nových léků je tedy velmi povzbudivý, ale zatím neprokazuje zásadní vliv na pokles glomerulární filtrace. Doufejme, že dlouhodobá data tyto první příznivé výsledky potvrdí.

LITERATURA

1. Heerspink HJL, Jardine M, Kohan DE, et al. Study Design and Baseline Characteristics of ALIGN, a Randomized Controlled Study of Atrasentan in Patients With IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep* October 10, 2024, in press.
2. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:2077–2090.
3. Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, et al. Sparsentan versus Irbesartan in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2023;389:2436–2445.
4. Perkovic V, Barratt J, Rovin B, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* Oct 25 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2410316. Online ahead of print.

Použití stimulatoru guanylátcyklázy k ovlivnění albuminurie

Heerspink HJL, Cherney D, Gafor AHA, et al. Effect of Avenciguat on Albuminuria in Patients with CKD: Two Randomized Placebo-Controlled Trials.

J Am Soc Nephrol 2024;35:1227–1239.

KLÍČOVÁ SLOVA: albuminurie – diabetes mellitus – chronické onemocnění ledvin – klinické studie – progresse – solubilní guanylátcykláza

Prevalence chronického onemocnění ledvin (CKD) se v posledních desetiletích zvyšuje. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB), nově pak glifloziny (inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2, SGLT2) se staly základem léčby založené na důkazech, která má za cíl zpomalení postupné ztráty funkce ledvin u pacientů s CKD. U diabetiků 2. typu s CKD se stali i antagonisté nesteroidních mineralokortikoidních receptorů, finerenon a agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1 RA) další součástí doporučené léčby pacientů s diabetem a CKD. Navzdory těmto novějším léčebným postupům, které snižují míru poklesu funkce ledvin a riziko vzniku nežádoucích klinických účinků na ledviny a kardiovaskulárních následků, zůstává riziko progresse CKD vysoké, zejména u pacientů, u nichž albuminurie zůstává zvýšená.

Avenciguat je selektivní stimulator solubilní guanylátcyklázy (sGC) závislé na rozpustném oxidu dusnatém (NO), který se v poslední době stává předmětem zájmu při léčbě různých kardiovaskulárních a renálních onemocnění. Jeho mechanismus účinku spočívá v modulaci dráhy cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), což má za následek vazodilataci, protizánětlivé účinky a zlepšení funkce endotelu. S molekulou proběhly studie fáze 1b u 74 pacientů s diabetem 1. nebo 2. typu s CKD, které prokázaly, že avenciguat byl obecně dobře snášen, a naznačily příznivý účinek avenciguatu na snížení albuminurie u pacientů s diabetem a CKD. Následně se uskutečnily dvě studie 2. fáze, které představujeme.

Komentované klinické studie fáze 2 byly dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované, probíhaly ve 110 centrech v 19 zemích. Během nich bylo testováno podání tří různých dávek avenciguatu v paralelních sku-

pinách dospělých pacientů s CKD a diabetem nebo bez diabetu. Avenciguat nebo placebo byly podávány denně ke stávající standardní terapii ACEI nebo ARB, podání gliflozinů bylo možné. Pacienti byli randomizováni do tří skupin v poměru 1 : 1 : 1, v nichž jim byl podáván avenciguat v dávkách 1 mg, 2 mg nebo 3 mg či placebo perorálně třikrát denně (TID). Titrovací interval byl čtyři týdny. Poměr aktivní léčby ku placebo byl ve všech větvích stejný, a to 3 : 1 ve prospěch aktivní léčby.

Hlavními kritérii pro zařazení byly věk 18 let a více s CKD charakterizovaným odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) ≥ 20 a < 90 ml/min/1,73 m² a poměrem albuminu ke kreatininu v moči (UACR) ≥ 200 a $< 3 500$ mg/g a léčba nejvyššími tolerovatelnými dávkami ACEI či ARB. V případě první studie museli mít pacienti diabetes mellitus prvního nebo druhého typu. Naopak pacienti s diabetem jako primární příčinou CKD byli ze druhé studie vyloučeni. Hlavní výrazovací kritéria zahrnovala běžící náhradu funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) či předpoklad jejího časného zahájení, imunosupresivní terapii a akutní poškození ledvin (AKI) dle definice Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).

Primárním cílovým ukazatelem byla změna oproti výchozí UACR měřená v desetihodinovém sběru moči (měřeno při použití logaritmické transformace) ve 20. týdnu.

Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly: změnu UACR měřenou ve vzorku ranní moči (měřeno při použití logaritmické transformace) ve 20. týdnu a podíl pacientů, kteří dosáhli $\geq 20\%$ poklesu UACR v ranní moči či ve vzorku z desetihodinového sběru moči. Dalším cílovým ukazatelem byla změna eGFR oproti výchozí hodnotě.

Nežádoucí účinky byly kódovány pomocí Lékařského slovníku pro regulační činnosti v oblasti léčiv a klasifikovány jako mírné, středně závažné nebo závažné. Zvláštní

pozornost si zasloužily významná hypotenze, synkopa a potenciální závažné zvýšení aktivity jaterních enzymů.

Celkově vstoupilo do studie 500 pacientů, u kterých proběhla randomizace do tří skupin dle dávky podávaného avenciguatu: do skupiny s dávkou 1 mg 3× denně (125 pacientů), 2 mg 3× denně (126 pacientů) a konečně 3 mg 3× denně (127 pacientů), a dále do skupiny s podáváním placebo (122 pacientů). Celková doba sledování dosahovala 24 týdnů. Všechny důležité vstupní demografické a klinické charakteristiky patientských skupin byly srovnatelné. Celkem 461 (92,2 %) pacientů dokončilo léčbu. Nejčastějšími příčinami nedokončení studie byly úmrtí (n = 3 [0,6 %]), ztráta sledování (n = 5 [1,0 %]) a rozhodnutí účastníka (n = 12 [2,4 %]). Nejčastějším důvodem ukončení léčby byly nežádoucí účinky (n = 33 [6,6 %]). Celkem 14 (2,8 %) léčených pacientů přerušilo léčbu během čtyřtýdenní upitrační fáze. Nedodržování léčby, definované jako vynechání čtyř nebo více po sobě jdoucích dávek nebo podle názoru zkoušejícího pacienta, který nedodržel pokyny pro podávání léku, bylo zaznamenáno u 18,4 % případů.

Primární cílový ukazatel – změny desetihodinového UACR v čase – ve skupině s placebem 10hodinový UACR zůstal v průběhu času stabilní. Ve 20. týdnu ve skupině s avenciguatem 1 mg, 2 mg, a 3 mg TID činily geometrické průměry procentuálních změn oproti výchozí hodnotě -13,5 % (95% interval spolehlivosti [CI] -21,5, -4,7), -11,2 % (-19,7, -1,8) a -19,7 % (-27,3, -11,3). Tyto hodnoty odpovídaly geometrickým průměrným změnám korigovaným placebem -15,5 % (95% CI -26,4, -3,0), -13,2 % (-24,6, -0,1) a -21,5 % (-31,7, -9,8). Účinek avenciguatu 3 mg TID na desetihodinový UACR se plně projevil v šestém týdnu a přetrvával až do 20. týdne. Celkem čtyři týdny po ukončení podávání avenciguatu se hodnoty UACR vrátily ve směru výchozích hodnot a průměrná procentuální změna UACR oproti výchozí hodnotě byla podobná u všech skupin s avenciguatem a placebem. Výsledky byly obecně konzistentní v jednotlivých studiích s diabetiky jako výsledky studií s diabetiky s nediabetickým onemocněním ledvin.

Sekundární cílové ukazatele – změny UACR ve vzorku první ranní moči – byly konzistentní se změnami pozorovanými u desetihodinových vzorků moči. Ve 20. týdnu byly placebem korigované hodnoty geometrického průměru změn UACR v prvním ranním vzorku moči u avenciguatu v dávkách 1, 2 a 3 mg TID -19,4 % (95% CI -30,0 až -7,3), -15,5 % (95% CI -26,9 až -2,5) a -23,4 % (95% CI -33,5 až -11,8) v tomto pořadí.

Při hodnocení změny více než $\geq 20\%$ snížení UACR v 10hodinovém sběru po 20 týdnech podávání placebo nebo avenciguatu v dávce 1, 2 nebo 3 mg TID dosáhlo snížení 39,7 %, 37,7 %, resp. 48,3 % pacientů s avenciguatem v dávce 1, 2 nebo 3 mg. Při hodnocení změny $\geq 20\%$ snížení UACR ve vzorku první ranní moči dosáhlo snížení 41,3 %, 34,2 %, resp. 46,6 % pacientů. Poměr šancí

na dosažení $\geq 20\%$ snížení UACR v 10hodinovém sběru byl u avenciguatu 1, 2 nebo 3 mg TID oproti placebo 2,2 (95% CI 1,3–3,9), 2,0 (95% CI 1,2–3,6) a 3,1 (95% CI 1,8–5,5). Podobný podíl pacientů dosáhl $\geq 20\%$ snížení UACR při stanovení z prvního vzorku ranní moči. Je zajímavé, že účinky léčby byly konzistentní bez ohledu na užívání inhibitoru SGLT2 na počátku léčby.

Změny v eGFR – akutní mírné snížení eGFR bylo pozorováno při podávání avenciguatu v dávkách 2 a 3 mg TID během prvních šesti týdnů léčby. Průměrné rozdíly eGFR oproti placebo a oproti výchozí hodnotě v 6. týdnu byly 0,2 (95% CI -1,4 až 1,7), -1,0 (95% CI -2,4 až 0,5) a -1,0 ml/min/1,73 m² (95% CI -2,5 až 0,5) pro dávky avenciguatu 1, 2 a 3 mg. Nominálně větší snížení eGFR ve skupinách s avenciguatem 2 a 3 mg oproti placebo přetrvávalo až do 20. týdne -0,6 ml/min/1,73 m² (95% CI -2,1 až 1,0) a -0,7 ml/min/1,73 m² (95% CI -2,3 až 0,9). Oproti placebo byly tyto změny v obou skupinách trvalé a nebyly statisticky významné. Během čtyřtýdenního vymývacího období po vysazení placebo, resp. avenciguatu zůstala eGFR stabilní.

Změny tlaku krve – ve 20. týdnu dosahovaly průměrné rozdíly v systolickém krevním tlaku mezi placebem a avenciguatem v dávkách 1, 2 a 3 mg TID -5,4 (95% CI -9,4 až -1,3), -3,0 (95% CI -7,4 až 1,4) a -0,4 (95% CI -4,6 až 3,8) mm Hg.

Nežádoucí účinky – během 20týdenní léčby se podíl pacientů, u nichž se vyskytl jakýkoli nežádoucí účinek nebo závažný nežádoucí účinek (SAE), nelišil mezi skupinami s avenciguatem a placebem. Průjem byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem. Hypotenze se vyskytovala u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin i bez něj a více a častěji u pacientů užívajících avenciguat ve srovnání s placebem. Několik pacientů během 20týdenní léčby snížilo dávkování antihypertenzní medikace. Hodnoty sérového sodíku, draslíku a jaterních testů se mezi jednotlivými léčebnými skupinami klinicky významně nelišily. Bylo zaznamenáno jedno úmrtí ve skupině s avenciguatem 3 mg TID (infarkt myokardu).

Autoři uzavírají, že v této předem specifikované souhrnné analýze dvou stejně navržených randomizovaných klinických studií fáze 2b bylo zjištěno, že avenciguat snižuje UACR u pacientů s CKD, kteří užívali standardní léčbu, včetně ACEI nebo ARB; všechny testované dávky avenciguatu snížily UACR oproti placebo – nejvyšší dávka (3 mg TID) vedla k největšímu snížení. Účinky avenciguatu 3 mg TID na snížení UACR byly robustní a statisticky významné u jednotlivých studií, do kterých byli zařazeni pacienti s diabetickým onemocněním ledvin nebo bez něj. Kromě toho účinky avenciguatu 3 mg TID byly do značné míry konzistentní napříč více podskupinami. Avenciguat byl obecně dobře snášen, jen málo pacientů přerušilo léčbu ve studii z důvodu nežádoucích účinků nebo SAE. Autoři vidí limity studie v jejím krátkém trvání a nutnosti užívat lék TID.

KOMENTÁŘ

MUDr. Eva Jančová, CSc.

I přes velké pokroky v léčbě CKD, kterých jsme za posledních pět let svědky, zůstává riziko terminálního selhání ledvin u nemocných stále vysoké. Mezi hlavní rizikové faktory patří proteinurie, arteriální hypertenze a snížená eGFR.

Studie představuje účinnost a bezpečnost inovativní léčby albuminurie za použití aktivátoru sGC nezávislého na NO – avenciguatu. Endoteliální dysfunkce je u pacientů s CKD běžná. Solubilní guanylylcykláza je základním faktorem, který funguje jako receptor pro oxid dusnatý. Je rovněž klíčovým mediátorem, který se podílí na vzniku NO-cyklického guanosinmonofosfátu v ledvinách. Avenciguat působí prostřednictvím aktivace sGC, což vede ke zvýšené produkci cGMP. Tato molekula hraje klíčovou roli v relaxaci hladkého svalstva cév, regulaci krevního tlaku, ochraně tkání před oxidačním stresem a inhibici zánětlivých procesů. U CKD je kromě nedostatečné produkce NO přítomno i zvýšené odbourávání NO a snížená reaktivita na dostupný NO. Zhoršená signalizace NO-sGC-cGMP je spojována se zvýšeným rizikem progresu CKD, což podporuje terapeutické strategie zaměřené na tuto dráhu. Aktivace sGC a zvýšení koncentrací cGMP pomocí avenciguatu mohou zlepšit průtok krve ledvinami a snížit zátěž na glomeruly. Experimentální studie na zvířatech ukázaly, že stimulace cGMP má potenciál zpomalit progresi CKD a snížit proteinurii, která je rizikovým faktorem kardiovaskulárního onemocnění u CKD.

Byl zvolen poměrně neobvyklý primární cíl studie: ovlivnění albuminurie v desetihodinovém sběru moči. Realizátoři studie toto sami vysvětlili: chtěli mít jistotu, že při užívání léku TID bude pokles UACR dostatečně podchycen. A proto ovlivnění UACR v ranním vzorku moči bylo až sekundárním cílem. Oba tyto cíle byly splněny a avenciguat prokázal statisticky významný, na dávce závislý pokles UACR jak ve sběru, tak v ranním vzorku.

Statistickou sílu neměly sekundární ukazatele, a to snížení UACR o 20 a více procent. I když jednoznačný trend byl doložen. Je otázkou, zda hranice 20% snížení UACR nebyla zvolena moc vysoko. V obdobných studiích s glifloziny je dokumentováno, že k poklesu UACR dochází, a to v řádu o přibližně

15 %.¹ Bylo by proto zajímavé, zda by se při zvolení takového hranice výsledky poklesu neukázaly jako statisticky významné.

Molekula avenciguatu není jediným zástupcem aktivátoru sGC nezávislým na NO. Hledání látek modulujících sGC se datuje od roku 1994. Postupně byla identifikována látka označovaná jako YC-1 – na hemu závislý a na NO nezávislý stimulator sGC – a ta byla následně farmakokineticky optimalizována a výsledkem byl riociguat. Ten byl jako první lék ze skupiny stimulatorů sGC schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) pro léčbu primární plicní arteriální hypertenze (PAH) a pro léčbu inoperabilní nebo reziduální chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH) v říjnu 2013. V březnu 2014 byl v obou indikacích schválen také Evropskou lékovou agenturou. Lékaři, resp. především kardiologové mají s touto molekulou již desetileté zkušenosti. Lze spekulovat, že by se efekt na albuminurii mohl za tak dlouhou dobu používání u této molekuly prokázat. Je však bohužel krutou realitou, že vyjma nefrologů je zájem ostatních specialistů o vyšetření moči, resp. albuminurie minimální. A to i přesto, že přítomnost a velikost albuminurie jsou silně prognosticky spojeny s předpovědí rizika vzniku kardiovaskulární příhody i její progresu, a to bez ohledu na eGFR.² Ze zkušenosti s riociguatem a jeho známým působením i na systémový tlak krve bylo zřejmé u komentované studie zacíleno sledování nežádoucích účinků s apelem na hypotenzi. Další molekulou s obdobným mechanismem účinku je vericiguat, který byl schválen pro nemocné se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.³

Kromě nefrologických studií^{4,5} pokračují vzhledem k mechanismu účinku avenciguatu studie u nemocných s diagnózou progresivní systémové sklerodermie a jaterní cirhózy.⁶ Zde je fokus cílen na zlepšení plicních a jaterních funkcí.⁷

V rámci komentované studie se podařilo prokázat, že podávání avenciguatu vede ke snížení albuminurie a že je jeho podání bezpečné a dobře tolerované. K ozřejmení robustnosti účinku na albuminurii a eGFR si budeme muset počkat na výsledky studií vyšších stadií. Komentovaná studie dává naději, že čekání by mohlo být zakončeno pozitivně.⁸

LITERATURA

- EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:51–60.
- Khan MS, Shahid I, Anker SD, et al. Albuminuria and Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:270–282.
- Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1313–1321.
- Kraehling JR, Benardeau A, Schomber T, et al. The sGC activator runcaciguat has kidney protective effects and prevents a decline of kidney function in ZSF1 rats. *Int J Mol Sci* 2023;24:13226.
- Stehle D, Xu MZ, Schomber T, et al. Novel soluble guanylylcyase activators increase glomerular cGMP, induce vasodilation and improve blood flow in the murine kidney. *Br J Pharmacol* 2022;179:2476–2489.
- Lawitz EJ, Ertle J, Schoelch C, et al. Hepatic improvement within 27 days of avenciguat treatment in Child-Pugh A cirrhosis detected by an oral cholate challenge test. *Liver Transpl* 2024;30:982–990.
- Podcast. In: asn-online.org. Dostupné z: https://dts.podtrac.com/redirect.mp3/www.asn-online.org/media/podcast/JASN/2024_06_27_ASN000000000000418.mp3. [citováno 2024-11-21].
- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1803–1805.

Mezinárodní multicentrická studie hodnotící léčbu rituximabem u dětí se steroid-rezistentním nefrotickým syndromem

Chan EY, Sinha A, Yu ELM, et al. An international, multi-center study evaluated rituximab therapy in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome.

Kidney Int 2024;106:1146–1157.

KLÍČOVÁ SLOVA: relaps - remise - rituximab - steroid-rezistentní nefrotický syndrom

Steroid-rezistentní nefrotický syndrom (SRNS) postihuje 10–20 % všech pacientů s nefrotickým syndromem. Je definován jako neschopnost dosáhnout remise onemocnění při podávání standardní dávky prednisonu po dobu čtyř týdnů. Kalcineurinové inhibitory (CNI) jsou v současnosti považovány za léky první volby v léčbě SRNS. Odpověď na tuto léčbu se v jednotlivých studiích liší a je ovlivněna mnoha faktory, jako je závažnost onemocnění, genetický podklad a rozdílná míra expozice CNI. Pacienti, u kterých nedojde k navození remise, se navíc nacházejí ve vysokém riziku progresu chronického onemocnění ledvin.

Rituximab (RTX), chimérická monoklonální protilátka proti CD20, prokázal vysokou účinnost při léčbě dětí se steroid-dependentním nefrotickým syndromem a jeho podávání bylo spojeno s akceptovatelným profilem nežádoucích účinků. Nicméně účinnost a bezpečnost RTX u dětí se SRNS zůstávají nejisté. Podle současných doporučení je RTX u pacientů se SRNS považován za záchrannou léčbu v případech, kdy nelze pacienta zařadit do klinické studie. S cílem objasnit efekt RTX byla provedena rozsáhlá retrospektivní studie ve 28 centrech dětské nefrologie, jež zahrnovala pacienty z 19 zemí Evropy, Asie, Severní Ameriky a Oceánie. Hlavním záměrem autorů studie bylo nejen posoudit účinnost RTX při navození remise SRNS, ale také identifikovat prediktivní faktory spojené s odpovědí na léčbu.

Do studie byli zařazeni jedinci ve věku 1–18 let v době manifestace onemocnění, kteří nereagovali na léčbu kortikoidy a CNI ani částečnou, ani plnou remisí. RTX jim byl podán před dosažením 21 let jako záchranná terapie s cílem navodit remise. Pacienti byli sledováni minimál-

ně šest měsíců po podání RTX. SRNS byl definován jako selhání dosažení remise při podávání prednisonu v dávce 60 mg/m²/den nebo 2 mg/kg/den po dobu čtyř týdnů od manifestace onemocnění. Všichni pacienti byli dále léčeni CNI (cyklosporinem A v dávce 3–5 mg/kg/den nebo takrolimem v dávce 0,05–0,2 mg/kg/den) po dobu alespoň jednoho měsíce před podáním RTX. Pozdní steroidní rezistence byla definována jako počáteční citlivost na steroidy (dosažení remise) následovaná steroid-rezistentním relapsem. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle délky užívání CNI: ≥ 6 měsíců a < 6 měsíců. Mezi vylučovací kritéria patřila recentní léčba RTX (do šesti měsíců), podání jiné biologické léčby, terapie plazmaferézami či jiným biologikem v souvislosti s onemocněním do 12 měsíců od podání RTX, kongenitální nefrotický syndrom, geneticky podmíněný nefrotický syndrom, sekundární nefrotický syndrom, rekurence nefrotického syndromu po transplantaci ledviny a stadium 4 nebo 5 chronického onemocnění ledvin v době podání RTX. Autoři studie shromáždili řadu údajů, včetně demografických dat, výsledků renální biopsie, režimu podávání RTX, míry deplece B lymfocytů, současné imunosupresivní léčby, nežádoucích účinků a výsledků léčby. Celková dávka RTX se pohybovala mezi 375 a 1 500 mg/m² podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Bylo také evidováno případné další podání RTX v průběhu 12 měsíců po první dávce.

Primárním cílem studie bylo zhodnotit dosažení kompletní nebo částečné remise (CR/PR) ve 3., 6., 12. a 24. měsíci po podání RTX. Sekundární cíle zahrnovaly dokumentaci rozvoje selhání ledvin, posouzení změn v proteinurii, v odhadované glomerulární filtraci a analýzu deplece

B lymfocytů a výskytu nežádoucích účinků. CR byla definována jako poměr celkové bílkoviny/kreatininu (CB/kreatinin) < 20 mg/mmol nebo negativní/stopový výsledek moči při použití diagnostického proužku Albustix po dobu tří dní. PR byla definována jako lehká subnephrotická proteinurie (CB/kreatinin 20 – 200 mg/mmol) nebo výsledek testu proužkem Albustix $1+$ až $2+$ se současnou sérovou koncentrací albuminu ≥ 30 g/l. eGFR byla vypočítána podle Schwartzovy rovnice a rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration) 2021. Renální selhání bylo definováno jako zahájení dlouhodobé náhrady funkce ledvin. Deplece a replece B lymfocytů byly definovány jako počet CD19+ B buněk $< 1\%$ a $\geq 1\%$.

Do studie bylo původně zařazeno 309 dětí, z nichž 209 (112 s časnou a 134 s pozdní rezistencí, 136 chlapců) bylo zahrnuto do konečné analýzy. Renální biopsie byla provedena u 96,3 % pacientů. Nejčastějším histologickým nálezem byla fokálně segmentální glomeruloskleróza (57,4 %) následovaná syndromem minimálních změn (33 %). Ze zařazených pacientů bylo 146 dlouhodobě léčeno cyklosporinem A (≥ 6 měsíců) a 100 pacientů dostávalo cyklosporin A po dobu kratší než šest měsíců. Všichni nemocní byli léčeni inhibitory osy renin-angiotenzin-aldosteron a většina z nich užívala další imunosupresiva druhé volby, jako jsou takrolimus, mykofenolát mofetil nebo cyklosporin A. Před zahájením léčby RTX nebyl žádný pacient v remisi (sérová koncentrace albuminu > 30 g/l) a proteinurie se pohybovala od subnephrotického pásma (13,8 %) až po nefrotické (86,2 %). Medián eGFR činil 93 ml/min/1,73 m² a medián močového poměru CB/kreatinin byl 361 mg/mmol. Medián doby od diagnózy SRNS do podání RTX činil 10,4 měsíce.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Tato práce ukazuje, že významná část pacientů se SRNS dosáhne remise po přidání RTX ke stávající imunosupresivní léčbě. Jedná se o dosud nejrozsáhlejší studii hodnotící účinnost RTX u dětí se SRNS. Až 35 % pacientů dosáhlo CR/PR během 12 měsíců od podání RTX. Pacienti s kratší dobou podávání (CNI < 6 měsíců) profitovali z léčby více, přičemž remise dosáhlo 55 % z nich do 12 měsíců od podání RTX. U těchto pacientů však nelze vyloučit účinek samotných CNI, jejichž plný efekt se může projevit až ke konci šestiměsíční léčby. Asi polovina zařazených pacientů měla pozdní steroidní rezistenci, což odráží tendenci dětských nefrologů častěji předepisovat RTX právě v této indikaci, pravděpodobně kvůli předpokládané imunitní dysregulaci. Iničiální steroidní senzitivita předpokládá vyšší pravděpodobnost účinnosti léčby RTX.¹ Naopak časná steroidní rezistence bývá často spojena s genetickou predispozicí, která je provázána výrazně nižší odpovědí na imunosupresivní terapii.² Z tohoto důvodu nebyli do studie zařazeni pacienti se známou genetickou příčinou SRNS. Pozoruhodné je, že 40–60 % dětí dosáhlo remise až po podání další dávky RTX,

Většina pacientů (46,3 %) dostala celkovou dávku RTX 750 mg/m², 40,7 % dětí bylo léčeno dávkou 1 500 mg/m² a pouze 13 % pacientů dostalo dávku nižší (375 mg/m²). Medián doby sledování od podání RTX byl 32,4 měsíce. Většina pacientů současně užívala další imunosupresivní léčbu, přičemž medián doby kombinované léčby s CNI činil 10,7 měsíce. U pacientů s rezistencí k CNI bylo CR/PR dosaženo ve 26 % případů ve 3. měsíci, ve 35,6 % v 6. měsíci, ve 35,1 % ve 12. měsíci a ve 39,1 % ve 24. měsíci od podání RTX. Ve skupině léčených CNI < 6 měsíců byla CR/PR pozorována u 42 % pacientů ve 3. měsíci, u 52 % v 6. měsíci, u 54 % ve 12. měsíci a u 60 % ve 24. měsíci od podání RTX. Významně vyšší podíl dětí léčených CNI < 6 měsíců tedy dosáhl remise ve srovnání s dětmi, které byly léčeny CNI ≥ 6 měsíců. Plné deplece B buněk (CD19+ $< 1\%$) dosáhlo 99,2 % pacientů během dvou týdnů od podání RTX. Medián času k repopulaci B buněk byl 7,2 měsíce. Z dětí, které dosáhly remise, zrelabovalo 53,1 % s mediánem doby do relapsu 9,2 měsíce.

Během sledování zemřeli tři pacienti, kteří byli v konečném stadiu chronického selhání ledvin. Všichni zemřeli na komplikace dialyzační léčby, žádný případ však nesouvisel přímo s podáním RTX. Celkem 19,5 % sledovaných dětí dospělo do konečného stadia renálního selhání vyžadujícího chronickou eliminační léčbu. Dvacet pacientů podstoupilo transplantaci ledviny, přičemž u jedné čtvrtiny došlo k rekurenci SRNS. Nedosažení plné remise bylo spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje renálního selhání. Nejčastější komplikací léčby RTX byla hypogamaglobulinemie. Mezi další nežádoucí účinky patřily infuzní reakce, infekce a neutropenie.

což poukazuje na pozitivní vliv dlouhodobé deplece B buněk u pacientů s nefrotickým syndromem.³ Tato práce prokázala, že dosažení CR má klíčový význam pro dlouhodobé přežívání ledvin i pacientů. Žádné dítě s CR SRNS 12 měsíců po podání RTX nezemřelo ani se u něj nerozvinulo renální selhání. Naopak renální prognóza dětí s PR byla významně horší, přičemž během sledování (od 24 měsíců po podání RTX) došlo u 50 % pacientů bez odpovědi na léčbu k selhání ledvin. Tyto výsledky odpovídají závěrům studie (PodoNet), kde 60 % pacientů, u kterých nebylo možné navodit remisi, dospělo do selhání ledvin během deseti let.⁴

Léčba SRNS zůstává nadále velkou terapeutickou výzvou. Díky pokrokům v molekulární genetice je dnes možné stanovit genetickou diagnózu u řady pacientů, čímž je možné některé z nich ušetřit dlouhodobého podávání kortikoidů. Genetická příčina je identifikována u 30–40 % dětí se SRNS, kdy nacházíme varianty genů spojené s poruchou funkce či struktury podocyty.⁵ Molekulárněgenetické vyšetření však není indikováno u pacientů s časnou steroidní senzitivitou. Efekt RTX byl

u pacientů se SRNS dosud popsán zejména v malých souborech, kazuistikách a případových sériích, přičemž terapeutická odpověď je velmi variabilní (30–80 %).^{3,6} Komentovaná práce je tedy prvním analyzujícím komplexně velkým souborem dětských pacientů. Léčba RTX je obecně dobře tolerována, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří infuzní reakce, hypogamaglobulinémie a infekce.^{7,8} Ve vzácných případech byly

zaznamenány i závažné komplikace, jako je plicní postižení, fulminantní myokarditida nebo protrahovaná neutropenie.^{9–11} Tato studie ukázala, že RTX představuje účinnou léčebnou možnost pro část dětí se SRNS. Odpověď na léčbu byla spojena s příznivou dlouhodobou renální prognózou. Další studie jsou však nezbytné pro lepší definování kohorty pacientů, u kterých lze očekávat optimální odpověď na léčbu RTX.

LITERATURA

1. Hodson EM, Craig JC. Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1391–1394.
2. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet* 2023;402:809–824.
3. Chan EY, Yap DY, Colucci M, et al. Use of Rituximab in Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:533–548.
4. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, et al. Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3055–3065.
5. Pitekova B, Bezdicka M, Konopasek P, et al. Genetic nephrotic syndrome associated with disturbed function of glomerular slit membrane and podocyte cytoskeleton in children. *Clin Exp Nephrol* 2023;27:101–109.
6. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD. Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019;7:178.
7. Kamei K, Ogura M, Sato M, et al. Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1013–1018.
8. Bonanni A, Calatroni M, D'Alessandro M, et al. Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1238–1249.
9. Spatafora M, Bellini T, Giordano C, Ghiggeri GM. A mild form of rituximab-associated lung injury in two adolescents treated for nephrotic syndrome. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2015212694.
10. Grenda R, Jarmuzek W, Rubik J, et al. Fatal rituximab-associated lung injury syndrome in a patient treated with rituximab for recurrence of post-transplant nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant* 2015;19:E115–E120.
11. Sellier-Leclerc AL, Belli E, Guerin V, et al. Fulminant viral myocarditis after rituximab therapy in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1875–1879.

Výskyt a charakteristika genetických příčin nefrolitiázy u dospělých

Anderegg MA, Olinger EG, Bargagli M, et al. Prevalence and characteristics of genetic disease in adult kidney stone formers.

Nephrol Dial Transplant 2024;39:1426–1441.

KLÍČOVÁ SLOVA: cystinurie - dědičnost - hyperkalcie - nefrolitiáza - prevalence

Nefrolitiáza se vyskytuje asi u 11 % mužů a 7 % žen v populaci. U pacientů dochází k častým recidivám nefrolitiázy, opakovaným hospitalizacím, ke zvýšené morbiditě, a tím ke snížené kvalitě života. Nefrolitiáza je často spojena s nefrokalcinózou, což je jednoznačně rizikový faktor chronické renální insuficience. Tvorba močových kamenů je ovlivněna různou měrou genetickými faktory, pozitivní rodinná anamnéza je přítomna u 30–60 % pacientů. Bylo popsáno více než 30 monogenně dědičných chorob, u kterých se vyskytuje často nefrolitiáza. Genetické příčiny nefrolitiázy byly častěji zjištěny u pacientů s časným výskytem nefrolitiázy v dětství nebo v rané dospělosti. Varianty řady genů s neúplnou penetrancí mohou zvyšovat riziko výskytu nefrolitiázy.

V této studii bylo analyzováno 787 pacientů s anamnézou nefrolitiázy a jako kontrolní soubor 114 pacientů, u kterých se nefrolitiáza nevyskytla. Pacienti byli ze švýcarského registru pacientů s nefrolitiázou v Bernu, jejich průměrný věk dosahoval 46,6 ± 14,5 roku (71 % mužů). Průměrný věk kontrolního souboru bez výskytu nefrolitiázy byl 42,4 ± 14,9 roku (54 % mužů). Pozitivní rodinná anamnéza stran nefrolitiázy byla častější ve skupině s nefrolitiázou (43,6 % versus 6,8 %). U pacientů s nefrolitiázou byla naměřena významně nižší kostní denzita v oblasti lumbální páteře. Ostatní parametry jako index tělesné hmotnosti (BMI), hypertenze, diabetes mellitus, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR), hodnoty iontů, parathormonu, hyperurikemie, ale i hodnoty odpadů ionty a kamenotvorných látek do moči se mezi oběma skupinami významně nelišily.

Po izolaci DNA byla provedena celoxomová sekvenace a následně bioinformatická analýza. Pro monogenně přenosné formy nefrolitiázy bylo nakonec analyzováno 32 genů, pouze jednoznačně patogenní nebo pravděpodobně patogenní varianty dle American College of Medical

Genetics and Genomics (ACMG) byly hodnoceny jako kauzální. Jednoznačně monogenní příčina nefrolitiázy (respektující autozomálně dominantní, recesivní nebo X-vázanou dědičnost) byla zjištěna pouze u 2,9 % (23/787) pacientů. U pacientů s genetickou příčinou nefrolitiázy se vyskytla kolika nebo jiná komplikace nefrolitiázy ve významně nižším věku (30 ± 14 let versus 36 ± 14 let, $p < 0,001$). Opakované komplikace nefrolitiázy byly také častější ve skupině nefrolitiázy se zjištěnou genetickou příčinou. Častěji se ve skupině s jednoznačnou genetickou formou nefrolitiázy vyskytovaly cystinové kameny než kalciumoxalátové kameny (64,7 % versus 1,4 %).

Nejčastější zjištěnou genetickou příčinou nefrolitiázy byla autozomálně recesivní (AR) cystinurie s mutacemi na obou alelách v genech *SLC3A1* nebo *SLC7A9*, které byly nalezeny u 13 pacientů (56 % z genetických příčin). U všech těchto pacientů bylo zjištěno zvýšené vylučování cystinu a výskyt cystinových kamenů. U pěti pacientů byla zjištěna mutace v genu *CYP24A1* (AR, mutace na obou alelách), který kóduje vitamin D 24-hydroxylázu, a tím zahajuje odbourávání vitamínu D. Tito pacienti měli hyperkalcii, hyperkalcemii, nefrokalcinózu a suprimovaný parathormon, na USG byly zjištěny u všech i polycystické ledviny. U tří pacientů byla potvrzena primární hyperoxalurie – u jednoho pacienta typu 1 (mutace *AGXT*) a u jednoho pacienta typu 2 (mutace *GRHPR*). U obou těchto pacientů již bylo onemocnění diagnostikováno a byli léčeni před touto analýzou. U jednoho pacienta byla zjištěna 3. forma hyperoxalurie (mutace *HOGA1*), první komplikace z nefrolitiázy měl pacient až v 36 letech. Vylučování oxalátů měl na horní hranici normy, výrazně se vylučování oxalátu do moči zvýšilo po dietě s omezením vápníku a sodíku. U jednoho pacienta byl zjištěn Bartterův syndrom (mutace *SLC12A1*) a u jednoho renální tubulární acidóza (mutace *ATP1B1*).

U 8,13 % (66/787) pacientů s nefrolitiázou byly zjištěny mutace alel predisponujících k rozvoji nefrolitiázy. Tyto varianty se našly i u 1,8 % jedinců kontrolního souboru. Nejčastěji (u 40 pacientů s nefrolitiázou) byly potvrzeny genetické predispozice dané mutacemi na jedné alele genů uplatňujících se v kódování renálních sodíko-fosfátových kotransportérů. U těchto pacientů byla zjištěna hyperkalciurie, změny ve vylučování fosfátů a hodnoty sérového fosforu se však u těchto pacientů nelišily od kontrolního souboru. U osmi pacientů byla zjištěna monoalelická varianta v genu *CLDN16*, který kóduje protein kladin-16. Mutace na obou alelách způsobují familiární hypomagnezemii s hyperkalciurií a nefrokalcinózou vedoucí postupně k renální insuficienci. U těchto pacientů s mutací na jedné alele byla také zjištěna hyperkalciurie a kalciumoxalátové kameny, koncentrace magnezia v séru a renální funkce

byly normální. U osmi pacientů s hyperkalciurií byla zjištěna mutace na jedné alele genu *CYP24A1* kódujícího vitamin D 24-hydroxylázu. U dalších šesti pacientů byla nalezena mutace pouze na jedné alele genu *SLC7A9* pro cystinurii. U těchto pacientů byla jen mírně zvýšena hodnota cystinu v moči a analyzované kameny obsahovaly kalcium bez cystinu. U čtyř pacientů byly nalezeny varianty v genu kódujícím vápník-senzitivní receptor (CASR), jehož bi-alelické mutace způsobují AR familiární hypokalciurickou hyperkalcemii. Laboratorní nálezy kalcia, fosfátů a parathormonu těchto pacientů nebyly jednotné, u tří byla zastoupena hyperkalciurie, u dvou hypokalciurie.

Závěrem této studie bylo, že jednoznačně monogeně dědičné choroby u dospělých pacientů s nefrolitiázou jsou vzácné, nachází se u nich však řada variant v genech na jedné alele, které k nefrolitiáze predisponují.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Nemocní s nefrolitiázou a chronickou renální insuficiencí jsou častými pacienty nefrologických ambulancí. První záchyt a terapie akutních komplikací jsou většinou urologickou záležitostí. Výskyt pacientů s nefrolitiázou v posledních letech narůstá. Dietní zvyky spolu s genetickým pozadím nejvíce přispívají ke vzniku nefrolitiázy. Pokud u těchto pacientů onemocnění často rekuruje, dochází k opakovaným urologickým intervencím, opakovaným zánětům, narůstá u nich i riziko progresse renální insuficience a následně selhání ledvin.

Ve zmíněné studii se 787 evropskými pacienty s anamnézou nefrolitiázy byly u 23 (2,9 %) pacientů zjištěny monogeně dědičné choroby. Nejčastěji byla zjištěna AR cystinurie, jejíž výskyt je asi 1 : 7 000 v populaci. Proteinové produkty obou genů transportují dohromady v proximálním tubulu ledvin jak cystin, tak i ornitin, lyzin a arginin. Nefrolitiáza se u těchto pacientů projevuje již ve věku mezi 10. a 30. rokem, často recidivuje a 70 % pacientů postupně progreduje do selhání ledvin. Kratší cDNA, umístění transportéru v proximálním tubulu ledvin a pozdní manifestace činí cystinurii přístupnou pro genovou terapii při použití nevirálních i virových vektorů.

Jako další nejčastější AR choroba byl zachycen deficit enzymu vitaminu D 24-hydroxylázy důležitého pro odbourávání vitaminu D. U obou genů byly zjištěny i mutace na jedné alele, které jejich nositele predisponovaly k častějšímu výskytu nefrolitiázy. Výskyt genetických forem nefrolitiázy 2,9 % je výrazně nižší než v jiných studiích, kde dosahuje okolo 15 %.^{1,2} Pokud ale vezmeme v úvahu i pacienty, u kterých byla v suspektních genech zjištěna mutace jen na jedné alele (8,1 %), výskyt genetické predispozice k nefrolitiáze u dospělých činí v této studii okolo 11 %. Ve zmiňovaných studiích s výskytem okolo

15–28 % byly jako pozitivní hodnoceny i mutace pouze na jedné alele, v obou studiích byl analyzován menší soubor mladších pacientů. Všichni pacienti s manifestací nefrolitiázy v mladém věku a s recidivami by jistě měli být molekulárněgeneticky vyšetřeni. Dále by pacienti s nefrokalcinózou a progredující renální insuficiencí také měli mít možnost molekulárněgenetického vyšetření panelu genů, jejichž mutace mohou být příčinou nefrolitiázy. Mírnější forma hyperoxalurie typu 3 se může projevit nefrolitiázou až v dospělosti, ve vyšším věku mají při recidivující nefrolitiáze renální insuficienci, ale k selhání ledvin u nich většinou nedochází.

*Výhodou této studie byla analýza velkého neselektovaného souboru evropských dospělých pacientů s nefrolitiázou a dostupnost menšího obdobného souboru jedinců bez nefrolitiázy. Určitou limitací studie byla nemožnost analyzovat změny hlouběji v intronech a počet kopií některých variant. Dále nebyla provedena segregace nalezených variant u dalších členů rodiny s nefrolitiázou. Množství analyzovaných genů (34) mohlo být také širší. Nebyl například analyzován gen *OXGR1*, který byl nedávno stanoven jako jeden z kandidátních genů pro nejčastější kalciumoxalátovou nefrolitiázu.³*

Závěrem této studie je tedy potvrzení zvýšeného výskytu genetických variant řady genů u dospělých pacientů s nefrolitiázou. Nejčastěji byly zjištěny varianty na jedné alele genu pro sodíko-fosfátový transportér, ale i varianty v genech pro cystinurii a 24-hydroxylázu vitaminu D. Nalezení mutací u pacientů s nefrolitiázou umožní cílenější terapeutická opatření u těchto nemocných a pokles výskytu častých recidiv nefrolitiázy, což sníží riziko progresse chronické renální insuficience. V budoucnu umožní přesná genetická diagnostika i zařazování těchto pacientů do cílených klinických studií.

LITERATURA

1. Halbritter J, Baum M, Hynes AM, et al. Fourteen monogenic genes account for 15% of nephrolithiasis/nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:543-551.
2. Daga A, Majmundar AJ, Braun DA, et al. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 2018;93:204-213.
3. Majmundar AM, Widmeier E, Heneghan JF, et al. *OXGR1* is a candidate disease gene for human calcium oxalate nephrolithiasis. *Genet Med* 2023;25:100351.

Vztah mezi biochemickými parametry minerálové a kostní nemoci a statickou histomorfometrií kosti u pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialýze: indická průřezová studie

Chaturvedy M, Maurya SK, Bajpai NK, et al. Relationship between biochemical parameters of mineral bone disease and static bone histomorphometry in chronic kidney disease patients on hemodialysis: An Indian cross-section study.

Nefrologia (Engl Ed) 2023;43(Supl 2):67–76.

Kostní obrat je dynamický biologický proces, kdy aktivita kostních buněk je v procesu s mineralizací. Ačkoli je kostní histomorfometrie považována za zlatý standard, není příliš dostupná, její význam v diagnostice typu kostních změn při kostní a minerálové poruše spojené s chronickým onemocněním ledvin (CKD-MBD) je však nezastupitelný. Nejen v rámci CKD-MBD existuje rozsáhlá variace hodnot markerů kostního obratu.¹ Hledají se i další nové sérové kostní markery, kterými lze nepřímo formy kostního obratu při CKD-MBD zhodnotit a následně nemocné adekvátně léčit.

Uvedená studie se snažila odpovědět na otázku vztahu mezi běžně vyšetřovanými, tedy rutinními biochemickými laboratorními parametry (nikoliv novými kostními markery, které jsou obtížně dostupné a v běžné klinické praxi nevyužívané) a statickými kostními histomorfometrickými parametry (určujícími míru kostního obratu: vysoký, resp. nízký kostní obrat) u hemodialyzovaných pacientů. Jednalo se o průřezovou studii jednoho centra, do které bylo zařazeno 28 hemodialyzovaných pacientů ve věku 18 až 60 let (vzhledem k typu studie je počet zařazených pacientů střední, existují i histomorfometrická data na dialyzovaných pacientech při počtu 200). Studie byla schválena etickou komisí instituce (AIIMS/IEC/2019-20/1037).

Biochemickými sledovanými parametry byly: sérové hodnoty hemoglobinu, urey, kreatininu, kyseliny močové, vápníku, fosforu, alkalické fosfatázy (ALP), imunoaktivního parathormonu (iPTH) a 25-hydroxycholecalciferolu. Hodnocené histomorfometrické parametry (standardní nomenklatura histomorfometrie) zahrnovaly: aktivní osteoblasty na kostní a osteoidní perimetr nebo povrch (ObPm/BPm, ObPm/OPm, %), aktivní osteoklasty

na kostní a erodované perimetry nebo povrch (OcPm/BPm, OcPm/EPm, %), dále specifické korelace erodované na perimetr nebo povrch kosti (EPm/BPm), osteoid na kostní plochu (OAr/BAr) a přítomnost nebo nepřítomnost fibrózy.

Biopsie kostní tkáně byly provedeny standardně se *spina iliaca posterior inferior*. Vylučovacími kritérii ve studii byli pacienti, kteří užívali léky ovlivňující kostní metabolismus (např. steroidy, warfarin, cinakalcet a další blíže uvedené ve studii), pacienti užívající doplňky vápníku, vitamin D nebo jeho aktivní metabolity a kalcimimetika, pacienti s anamnézou zlomeniny před méně než šesti měsíci, dále pacienti s koagulopatií, kožní infekcí v místě odběru a při nesouhlasu s účastí ve studii.

Ve studii je podrobně uvedena forma histomorfometrického vyšetření. Pacienti byli rozděleni do skupiny s nízkým, normálním nebo vysokým kostním obratem, a to pomocí semikvantitativního hodnocení kostním patologem. Vysoký obrat kostní tkáně měli pacienti se známkami nadměrné kostní resorpce nebo se známkami fibrózy kostní dřene více než 5 %. Značení tetracyklinem (TTC) (dynamická forma vyšetření s využitím dvou druhů TTC) nebylo ve studii provedeno. Statistické vyhodnocení bylo provedeno pomocí softwarového programu SPSS verze 28.0., Spearmanova korelačního koeficientu, který hodnotil korelace mezi biochemickými ukazateli a histomorfometrickými parametry kosti. K určení vztahu mezi různými dalšími daty ze studie byla použita vícerozměrná lineární regresní analýza. Mannův-Whitneyho U test nebo Kruskalův-Wallisův test byly použity k porovnání dvou nebo více než dvou skupin. Statistická významnost byla stanovena na hladině hodnot $p < 0,05$. Ve studii byli ze 70 % muži, průměrný věk $33,07 \pm 10,42$ roku, sérová koncentrace al-

kalické fosfatázy (ALP) dosahovala $219,10 \pm 311,3$ IU/ml, koncentrace vitamínu D činila $18,18 \pm 9,56$ ng/ml a iPTH $650,7 \pm 466,0$ pg/ml.

Z velkého množství dat studie (řada z nich je teoretickým potvrzením složitosti kostních změn při kostní a minerálové poruše [MBD]) lze pro klinickou praxi uvést: iPTH měl významnou pozitivní asociaci s osteoblasty, osteoklasty, erodovaným povrchem (ve studii byly měřeny tyto znaky histomorfometrie) a perimetrem osteoidu. Sérová koncentrace ALP měla významný vztah s kostní fibrózou ($r = 0,525$, $p = 0,004$). Hodnota iPTH byla významně vyšší u žen než u mužů ($1\ 078,75 \pm 533,04$ vs. $479,6 \pm 309,83$; $p = 0,004$). Osteoidní povrch byl signifikantně vyšší u žen ve srovnání s muži ($p = 0,038$), což může být podmíněno přímým účinkem estradiolu na sekreci PTH. Věk měl významný vliv na osteoblast a erodo-

vaný povrch ($p = 0,008$ a $p = 0,031$).² V regresní analýze byl s osteoklastickou aktivitou nezávisle spojen iPTH (beta-koefficient = $0,463$; $p = 0,013$). S objemem kostí měl vitamin D statisticky významný pozitivní vztah ($r = 0,385$, $p < 0,043$).

Ze všech histologických parametrů byl iPTH významně spojen s povrchem osteoklastů, erodovaným povrchem kosti a povrchem osteoidu. Osteoblasty a erodovaný povrch pozitivně korelovaly s přibývajícím věkem. iPTH je dle této studie spolehlivým znakem kostního obratu ve srovnání s ALP ($p < 0,001$ a $p = 0,554$). To bylo prokázáno i v jiných studiích s kostními biopsiemi, kdy iPTH působí přímo na rané buňky v linii osteoblastů. Studie zdůraznila souvislost pohlaví, věku, iPTH a ALP se statickými kostními histomorfometrickými parametry u hemodialyzovaných pacientů.

KOMENTÁŘ

MUDr. Kamil Žamboch, Ph.D.; prof. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
Oddělení nefrologie, III. interní klinika – NRE, FN Olomouc

Komplexním biochemickým vyšetřením zahrnujícím parametry fosfokalciového metabolismu, ALP a některé markery osteoresorpce/osteonotvorby lze při současné znalosti funkce a morfologie přístřitých tělísek a klinických zkušenostech odhadnout typ kostních změn v rámci MBD/sekundární osteoporózy při CKD a indikovat správnou léčbu. Špatně stanovená diagnóza/typ kostní choroby s nevhodně nastavenou terapií představuje nezávislý rizikový faktor progresu kardiovaskulárních onemocnění a dále zhoršuje prognózu pacientů. Jednotlivé typy renální osteopatie (RO) se liší svým vztahem k závažným klinickým projevům, které ovlivňují nejen kvalitu života pacientů, ale především jejich prognózu. Prediktivní hodnota hlavních laboratorních ukazatelů kostního metabolismu a rovněž dalších metod, například hodnocení kostní a minerálové denzity (BMD), ale není pro jednotlivé formy kostní choroby příliš vysoká (např. kostní denzitometrie).

Dvě nedávno publikované studie^{3,4} měřily předvídatelnost statických kostních histomorfometrických parametrů pro stav vysokého, resp. nízkého kostního obratu. První studie kategorizovala pacienty pouze podle indexu rychlosti tvorby kosti (BFR) a dospěla k závěru, že statické parametry nebyly užitečné při předpovídání kostního obratu. Naopak druhá studie na velkém počtu kostních biopsií ($n = 205$) použila BFR a úplnou histomorfometrickou analýzu. Studie zhodnotila, že statická kostní histomorfometrie poskytuje přijatelnou alternativu v predikci kostního obratu u renální osteodystrofie i při absenci využití dynamické formy s TTC. V případě provádění kostních biopsií na pracovištích by stačilo využít základní statickou histomorfometrii bez nutnosti dvojího značení TTC. Kostní komponenta CKD-MBD představuje heterogenní skupinu pěti základních forem postižení, jejichž procentuální zastoupení se v průběhu let s vývojem diagnostiky a léčby CKD-MBD mění.

V této indické studii iPTH souvisel nejen s parametry tvorby kosti, ale byl významně spojen i s parametry kostní resorpce (vliv růstového hormonu pro makrofágy [M-CSF] a systému RANK/RANKL, sklerostinu, tartarát-rezistentní kyselý fosfatázy [TRAP5b] a celé řady cytokinů, které řídí diferenciaci a funkci osteoklastů – ty ve studii nebyly měřeny).⁵ ALP neměla jednoznačný vztah k nízkému nebo vysokému kostnímu obratu, nebyla ovšem měřena kostní frakce, ale jen celková hodnota ALP. Velikost studijní populace je spíše průměrná. Až tři čtvrtiny pacientů trpěly nedostatkem vitamínu D, kdy vylučovacím kritériem bylo užívání vitamínu D nebo jeho aktivních metabolitů a kalcimimetik. iPTH je spolehlivým biomarkerem při predikci stavu kostního obratu ve srovnání s celkovou sérovou koncentrací ALP.⁶

Studie má některá omezení: rychlost tvorby kosti ve vztahu k věku (velký rozptyl věku pacientů – 18 až 60 let), dále semikvantitativní metody odhadu kostních histomorfometrických parametrů, které mají potenciál ovlivnit výsledek. Sporný je výběr pacientů, kteří neužívali doplňky vápníku, vitamín D nebo jeho aktivní metabolity a kalcimimetika. Vhodná by byla i korelace s dostupnějšími metodami (duální rentgenová absorpciometrie [DEXA], kvantitativní výpočetní tomografie [QCT] atd.). Rolí ALP v kostní fibróze u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) musejí potvrdit další studie.⁷

CKD-MBD zahrnuje různé podtypy choroby s podstatnými rozdíly v etiologii, někdy i v klinickém obraze, ale zejména s rozdílným přístupem k léčbě. V dlouhodobém horizontu se jednotlivé typy RO vyskytují prakticky u všech dialyzovaných nemocných. Je-li ale provedeno histologické vyšetření kostní tkáň, v optimálním případě odvápněných i neodvápněných vzorků, lze na tomto základě nastavit, resp. upravit předchozí medikaci s cílem výrazně ovlivnit kardiovaskulární i kostní prognózu, a tedy i kvalitu života pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

LITERATURA

1. Vervloet MG, Brandenburg VM, Bover J, et al. Circulating markers of bone turnover. *J Nephrol* 2017;30:663–670.
2. Bures C, Skachko T, Dobrindt EM, et al. Is there a gender difference in clinical presentation of renal hyperparathyroidism and outcome after parathyroidectomy? *Visc Med* 2020;36:34–40.
3. Salam S, Gallagher O, Hughes D, et al. The role of static bone histomorphometry in diagnosing renal osteodystrophy. *Bone* 2021;142:115689.
4. Jørgensen HS, Behets G, Viaene L, et al. Static histomorphometry allows for a diagnosis of bone turnover in renal osteodystrophy in the absence of tetracycline labels. *Bone* 2021;152:116066.
5. Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of bone remodeling by parathyroid hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8:1–20.
6. Kim SW, Pajevic PD, Selig M, et al. Intermittent parathyroid hormone administration converts quiescent lining cells to active osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2012;27:2075–2084.
7. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:559–566.

Konec nejistoty kolem doporučených cílových hodnot krevního tlaku v nefrologii? Evropská nefrologická společnost (ERA) se připojuje k doporučením Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) z roku 2023

Theodorskopoulou M, Ortis A, Fernandez-Fernandez B, et al. Guidelines for the management of hypertension in CKD patients: where do we stand in 2024?

Clin Kidney J 2024;17(Suppl 2):ii36–ii50.

KLÍČOVÁ SLOVA: arteriální hypertenze - cílová hodnota krevního tlaku - ESH 2023 - chronické onemocnění ledvin - kardiovaskulární komplikace CKD - KDIGO 2021 - nefroprotektce

Neléčená hypertenze je velkým medicínským problémem napříč odbornostmi. V nefrologii představuje silný nezávislý rizikový faktor pro hypertenzní nefropatii se všemi jejími důsledky a také pro progresi chronického onemocnění ledvin (CKD) až do terminálního selhání ledvin (ESRD), a to bez ohledu na základní nefrologickou diagnózu. Současně výrazně poškozuje srdce i cévy a významně zhoršuje kardiovaskulární morbiditu i mortalitu nefrologických pacientů.

Evropská společnost pro hypertenzi (ESH) v roce 2023 publikovala svá aktualizovaná doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze.^{1,2} Pro nefrology je velmi důležité, že se k těmto doporučením ESH z roku 2023 přihlásila i Evropská nefrologická společnost (ERA), a guidelines ESH 2023 jsou tedy validní pro naši klinickou nefrologickou praxi. Komentovaný článek podává základní teze doporučení ESH 2023 a kvalifikovaně je komentuje, ale jeho význam jde dál. Komentovaný článek se řadí k těm nemnohým, které otevřeně komentují i kritizují neshodu dosavadních platných doporučení nadnárodních, amerických i evropských odborných společností (blíže viz komentář).

Definicí hypertenze dle ESH 2023 je opakovaná hodnota systolického krevního tlaku měřeného v ambulanci („office“) 140 mm Hg nebo vyšší a/nebo hodnota diastolického krevního tlaku 90 mm Hg či vyšší.

U dospělých osob ve věku 18–79 let je hranicí pro zahájení farmakologické léčby systolický krevní tlak 140 mm Hg a diastolický krevní tlak 90 mm Hg. Pokud však je v anamnéze kardiovaskulární onemocnění, zejména ischemická choroba srdeční, má být léčba hypertenze zahájena při systolickém krevním tlaku 130 mm Hg či vyšším a diastolickém tlaku 80 mm Hg a vyšším. U pacientů ve věku 80 a více let je doporučeno hranicí systolického krevního tlaku 160 mm Hg, lze ale zvažovat i hodnotu 140–159 mm Hg.

Doporučení ESH 2023 věnují pozornost nejen definici hypertenze, ale i cílovým hodnotám krevního tlaku. Ty mají být „maximálně protektivní“. Proto sice primárním cílem u všech pacientů s CKD je krevní tlak nižší než 140/90 mm Hg, avšak u pacientů s vysokou albuminurií/proteinurií, u mladých osob a u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem je doporučeným cílovým krevním tlakem 130/80 mm Hg, pokud ovšem pacient toto snížení toleruje.

V textu jsou zmiňována a komentována i jiná existující doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze, zejména text KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2021.³ Tento nadnárodní dokument ve svých dřívějších doporučeních z roku 2012 uváděl podobné hodnoty jako nyní ESH, avšak v roce 2021 je zcela změnil a cílovou hodnotu systolického krevního tlaku stanovil

na maximálně 120 mm Hg (diastolický tlak v KDIGO 2021 zmiňován není). Všichni pacienti s CKD by měli mít podle KDIGO 2021 systolický krevní tlak nižší než 120 mm Hg. Komentovaný článek cituje text ESH 2023, kdy ESH zdůrazňuje, že takovéto doporučení není správné, a vysvětluje proč (viz podrobně v článku).

KDIGO 2021 i ESH 2023 jsou však ve shodě v metodice měření krevního tlaku. Bylo a je doporučeno hodnotit krevní tlak naměřený v ordinaci („office“), a nikoliv tlak naměřený doma. Zejména ESH podrobně vysvětluje

důvody, ale současně i podporuje kontrolní měření TK v domácím prostředí. Nadále však platí, že „office“ metoda je standardem.

Komentovaný článek se věnuje i potřebě sjednocujícího („holistického“) přístupu ke kardioprotekci i nefroprotekci, neboť čím je nižší funkce ledvin, tím je kardiovaskulární riziko vyšší, tj. čím více zpomalíme progresi CKD, tím více ochráníme srdce a cévy. Nezávisle na funkčním stadiu CKD je riziková i intenzita proteinurie. Každé snížení proteinurie je prognosticky důležité.⁴

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Odhad prevalence CKD je 10–12 procent dospělé populace, a ačkoliv existují preventivní opatření, stále přibývá pacientů a přibývají i jejich (nejen) kardiovaskulární komplikace. V praxi tedy má nejen prevence, ale i vlastní nefroprotektivní léčba stále rezervy. Dokonce podle kvalifikovaných odhadů bude kolem roku 2040 představovat chronické onemocnění ledvin pátou nejčastější příčinu úmrtí (jistě nikoliv na uremii, ale na orgánové, resp. kardiovaskulární komplikace).⁵

Nutnost úpravy krevního tlaku hypertenzních pacientů (nejen s CKD) je jednoznačná a je i reflektována odbornými doporučeními jednotlivých společností. Bohužel je nešťastné, že jejich závěry nejsou ve shodě, a dokonce svou neshodu ani nekomentují, natož aby ji vysvětlovaly. Na téma nejednotnosti doporučení a na jeho neblahé praktické dopady, kdy lékaři v praxi mohou až ztratit víru v jakákoliv doporučení, upozorňuje v poslední době vícero článků, z nichž zde zmíníme dva.^{5,6}

Již v roce 2019, tedy ještě před publikací doporučení KDIGO 2021, vřadil Castillo-Rodriguez do názvu svého článku slovo „chaos“. Tím chtěl upozornit na rozpory mezi třemi tehdy existujícími doporučeními pro diagnostiku a léčbu hypertenze (KDIGO 2012, American College of Cardiology [ACC] / American Heart Association [AHA] 2017 a Evropská kardiologická společnost [ESC] / Evropská společnost pro hypertenzi [ESH] 2018). KDIGO je známá nadnárodní iniciativa.

Guidelines KDIGO 2012 doporučují u pacientů s CKD bez proteinurie či s malou proteinurií zahájení léčby hypertenze při TK 140/90 mm Hg a vyšším, naopak u pacientů s výraznou proteinurií je analogická hodnota TK 130/80 mm Hg a vyšší. Doporučení KDIGO 2012 tedy považují proteinurii za natolik významnou, že byla zařazena do kritérií pro rozhodování o léčbě hypertenze. Zmíníme později, že v roce 2021 iniciativa KDIGO svůj pohled významně změnila.

Americká doporučení z roku 2017 tolerují maximálně hodnoty krevního tlaku 130/80 mm Hg, a to u všech pacientů s CKD. Evropská doporučení z roku 2018 mají koncept ještě jiný: pro dospělé osoby ve věku 18–70 let je hypertenze definována krevním tlakem nad 140/90 mm Hg a doporučená cílová hodnota směřuje ke 130/70 mm Hg, naopak u osob ve věku od 80 let lze zahajovat léčbu až při krevním tlaku 160/90 mm Hg.

Zjednodušeně řečeno, zatímco americká doporučení z roku 2017 nijak nezohledňují věk ani jiné okolnosti a cílový krevní tlak je nejen shodný, ale i nižší než v evropských doporučeních, evropská doporučení, sestavená jen o rok později, tedy v době, kdy americká doporučení byla jistě naplno platná, nastavila cílový systolický tlak do rozmezí 130–160 mm Hg v závislosti na věku a dalších charakteristikách pacientů.

O tři roky později se tyto diskrepance ještě prohloubily. Carriazo a spol. měli k dispozici další dvě nová doporučení z roku 2021 (nadnárodní doporučení KDIGO 2021 a doporučení ESC 2021). Ukázalo se, že již existující a trvajících rozpory se ještě zvýraznily. Pro název svého precizního komentáře autoři použili slovo debakl.⁵

V článku najdeme podrobné srovnání mnoha dílčích aspektů vybraných studií a doporučení, kde autoři dokonce upozorňují, že někdy není uveden ani zdroj pro volbu doporučených postupů, a dokonce chybějí i komentáře, proč jsou stanovené cílové hodnoty krevního tlaku navzájem odlišné.

Autoři tohoto článku i autoři komentované práce v závěru zdůrazňují urgentní potřebu výše zmíněné až absurdní neshody vyřešit. Navrhují vytvoření „komunikačního kanálu“, který by mezi specialisty napříč odbornou veřejností a napříč kontinentem hledal a našel pro tento základní medicínský problém řešení a shodu.

LITERATURA

1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur J Intern Med* 2024;126:1–15.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of

Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874–2071.

3. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99:559–569.

4. Sarafidis P, Schmieder R, Burnier M, et al. A European Renal Association (ERA) synopsis for nephrology practice of the 2023 European Society of Hypertension (ESH) Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:929–943.
5. Carriazo S, Sarafidis P, Ferro JC, et al. Blood pressure targets in CKD 2021: the never ending guidelines debacle. *Clin Kidney J* 2022;15:845–851.
6. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Fernandez B, Alegre-Bellassai R, et al. The chaos of hypertension guidelines for chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J* 2019;12:771–777.

Srdeční selhání a transplantace

MUDr. Alexandra Adamíková

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin – kardiorenální syndrom – srdeční selhání – transplantace ledviny

Jde o kazuistiku třiapadesátiletého pacienta s chronickým onemocněním ledvin na podkladě biopticky verifikované IgA nefropatie, pro kterou byl nefrologem dispenzarizován od svých 15 let. Z osobní anamnézy plyne, že se pacient vedle sekundární arteriální hypertenze, sekundární hyperparatyreózy a hypercholesterolemie léčil s dilatační kardiomyopatií (DKMP) se středně těžkou systolickou dysfunkcí levé komory bez epizod kardiální dekompenzace. V roce 2006 byl hospitalizován na jiném pracovišti pro podezření na proběhlou myokarditidu. Virový screening byl negativní, byla provedena selektivní koronarografie, magnetická rezonance srdce a biopsie myokardu – vše s negativním výsledkem. Bylo pomýšleno na lysozomální onemocnění, nicméně Fabryho nemoc nebyla prokázána. Stav byl uzavřen jako idiopatická DKMP. V té době byla echokardiograficky zjištěna ejekční frakce levé komory (EF LK) 30 % při dilataci levé komory a levé síně, s difúzní hypokinezi s maximem inferoapikálně a apikoseptálně, bez známek plicní hypertenze. Začátkem roku 2020 byl pacient poprvé vyšetřen na lůžkovém oddělení Kliniky nefrologie IKEM v rámci doplnění předtransplantačních vyšetření k první transplantaci ledviny. V době hospitalizace ještě nebyl dependentní na dialýze, chronické onemocnění ledvin (CKD) bylo ve stadiu G5 (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 0,17 ml/min/1,73 m²). Vstupně bylo provedeno kontrolní transthorakální echokardiografické vyšetření (TTE), kde byla zjištěna progresivní systolická dysfunkce dilatované levé komory s EF 25–30 % se středně závažnou mitrální insuficiencí, bez známek plicní hypertenze. Vzhledem k progresi kardiálního nálezu byla nejprve zvažována kombinovaná transplantace srdce a ledviny. I přes echokardiografický nález pacient popisoval svůj život jako aktivní, klasifikace podle New York Heart Association (NYHA) I. třídy, bez omezení, pravidelně jezdil na kole 50 km, provozoval turistiku a hrál squash. Tomu odpovídal i výsledek ze spiroergometrie, pacient toleroval maximální zátěž 200 wattů, vrcholová spotřeba kyslíku (VO_{2peak}) / kg (ml/min/kg) – 31,53 = 94 % normy. Koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP) v té době dosahovala 389 ng/ml. Po úpravě medikace s ohledem na srdeční selhání a posléze po domluvě s kardiolo-

gy byla pro možný podíl uremie a subkompenzovanou arteriální hypertenzi zahájena pravidelná dialyzační léčba. S odstupem tří měsíců (září 2020) bylo provedeno kontrolní TTE vyšetření s přetrvávajícím nálezem těžké systolické dysfunkce levé komory i přes optimální dialyzační léčbu, proto byla provedena další úprava medikace chronického srdečního selhání a naplánována kontrola po třech měsících. V prosinci roku 2020 při kardiologické ambulantní kontrole přetrvával nadále nález těžké systolické dysfunkce levé komory s EF LK 25 %, pacient byl nadále aktivní, třída NYHA I, hodnota BNP mírně klesla na 315 ng/l. Vzhledem k perzistujícímu kardiálnímu nálezu byla u pacienta indikována implantace dvoudutinového implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD). V lednu roku 2021 byl pacient prezentován na multidisciplinárním semináři. Vzhledem k faktu, že nesplňoval kritéria pro zařazení ke kombinované transplantaci srdce a ledviny (neměl epizody srdečního selhání, byl oběhově kompenzován, třída NYHA I), bylo rozhodnuto o provedení izolované transplantace ledviny s předchozí předoperační přípravou kardioanesteziologem ideálně od žijícího dárce. Jako vhodný dárce byla shledána sestra pacienta. První transplantace ledviny od žijícího dárce byla provedena v červnu roku 2021. Pacient měl nízké imunologické riziko, PRA (panel reaktivních protilátek) 8/18 %, úplnou shodu (fullhouse) v antigenech hlavního histokompatibilního systému (HLA), v LUMINEX nebyly přítomny dárcovské specifické protilátky. Po zahájení imunosupresivní terapie před plánovanou transplantací došlo u pacienta k vývoji bolestí v oblasti levého hypo- a mezogastria. Bylo provedeno ultrasonografické vyšetření břicha se suspekci na divertikulitidu sigmatu a levého tračnicku. Vzhledem k plánovanému výkonu bylo doplněno vyšetření břicha výpočetní tomografií (CT), které divertikulitidu *colon descendens* v délce přibližně 10–12 cm potvrdilo. Hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) byla mírně zvýšena (20 mg/l). Vzhledem k nálezu bylo od transplantace ustoupeno, výkon byl přeložen na termín po dokončení antibiotické terapie metronidazolem v kombinaci se sultamicilinem po dobu 14 dnů, imunosuprese byla vysazena. Po třech týdnech byl pacient opět přijat k plánované transplantaci

ledviny v dobrém klinickém stavu s negativními zánětlivými parametry. Kontrolní ultrasonografické vyšetření břicha před výkonem bylo bez patologického nálezu. Vzhledem k historické pozitivitě FACS-B crossmatch bylo před transplantací provedeno pět výměn plazmy, po kontrole byly FACS-T i FACS-B crossmatch negativní. Indukční imunosuprese byla zvolena thymoglobulinem v kumulativní dávce 5,8 mg/kg s účinnou deplecí lymfocytů v kontrolních subpopulacích, byly podány tři dávky intravenózních imunoglobulinů. Udržovací imunosuprese byla zvolena ve standardní trojkombinaci s takrolimem, mykofenolátem a prednisolonem. Operační výkon byl nekomplikovaný, nástup funkce štěpu pozvolný, bez nutnosti provedení hemodialýzy nebo biopsie štěpu ledviny. Pacient byl devátý pooperační den po transplantaci propuštěn do domácí péče s hodnotou kreatininu 155 $\mu\text{mol/l}$. Hodnoty krevního tlaku v časném potransplantačním období byly v rozmezí 130–150 mm Hg systolického krevního

tlaku, 75–85 mm Hg diastolického krevního tlaku. Před dimisí bylo doplněno kontrolní TTE vyšetření s nálezem stacionární, těžce omezené ejekční frakce levé komory při lehké dilataci levé komory (EF 20–25 %), s malou atrioventrikulární (AV) regurgitací, bez známek klidové plicní hypertenze. Pacient je nadále po transplantaci ledviny dispenzarizován kardiologem jednou ročně, TTE nález má od doby transplantace s lehkým trendem ke zlepšení, poslední hodnota N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) byla v červnu roku 2024 168 ng/l (11/2022 NT-proBNP 440 ng/l), hodnoty krevního tlaku při ambulantních kontrolách jsou nadále okolo 140/80 mm Hg, funkce štěpu je stabilní, poslední hodnota kreatininu z října 2024 činila 174 $\mu\text{mol/l}$, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration) 0,63 ml/s. V celém potransplantačním období pacient byl a je bez větších komplikací, bez nutnosti hospitalizace, nadále bez limitací, fyzicky aktivní a v dobré kondici.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Kardiorenální syndrom (KRS) zahrnuje spektrum chorob postihujících srdce i ledviny, u nichž akutní nebo chronická dysfunkce jednoho orgánu může vyvolat akutní nebo chronickou dysfunkci orgánu druhého. Syndrom je důsledkem hemodynamické vzájemné komunikace mezi selhávajícím srdcem a ledvinami, dopadem aterosklerotických změn na oba orgány, neurohormonální a prozánětlivé aktivity, biochemických alterací v rámci anémie a kostní choroby u chronického onemocnění ledvin (CKD) a v neposlední řadě důsledkem strukturálních změn srdce souvisejících se samotnou progresí CKD. KRS je na základě primárního orgánového onemocnění fenotypizován do dvou hlavních skupin: kardiorenální a renokardiální syndrom, a dále do pěti podtypů podle vzájemné posloupnosti orgánového postižení a podle toho, zda jde o akutní, či chronickou formu onemocnění (Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative). Typ 1: akutní KRS, srdeční selhání vede k akutnímu postižení ledvin (AKI). Typ 2: chronický KRS, chronické srdeční selhání vede k CKD. Typ 3: akutní renokardiální syndrom, AKI vede k akutnímu srdečnímu selhání. Typ 4: chronický renokardiální syndrom, CKD vede k chronickému srdečnímu selhání. Typ 5: sekundární KRS, systémový proces (amyloidóza, sepse, cirhóza) vede k srdečnímu selhání a selhání ledvin. Klasifikace zjednodušuje klinický přístup ke KRS, nicméně je známo, že fenotypy i podtypy se mohou vzájemně překrývat a během progresse onemocnění přecházet z jednoho do druhého. Navíc, identifikace počátečního inzultu a následných událostí, které vyústí v dekompenzovaný akutní nebo chronický KRS/RKS, je náročná.

I u výše zmíněného pacienta byla etiopatogeneze KRS multifaktoriální a jednotlivé události těžko dohledatelné. Primární onemocnění ledvin bylo způsobeno IgA nefropatií, která

byla biopticky verifikována. Iniciálním inzultem podílejícím se na dilatační kardiomyopatii byla pravděpodobně myokarditida, kterou pacient onemocněl deset let před stanovením diagnózy. Snížená EF LK při echokardiografii byla dokumentována od tohoto období. Pacient nikdy nebyl hospitalizován pro srdeční obtíže, nikdy neměl známky dekompenzace srdečního selhání. V průběhu let byla kardiomyopatie jistě potencována arteriální hypertenzí a progresí renální dysfunkce. Uremická kardiomyopatie se vyvíjí v průběhu progresse CKD, k jemným změnám srdeční struktury dochází ještě před klinicky významným poklesem renálních funkcí, v progresi patrně hraje roli mikrovaskulární ischemie, aktivace prozánětlivého fenotypu a pravděpodobně dále interakce mezi srdečními a renálními dendritickými buňkami, které hrají ústřední roli ve vrozených a adaptivních imunitních reakcích. U našeho pacienta byla během předtransplantačního vyšetření po zahájení dialyzační léčby metodou peritoneální dialýzy zjištěna již těžká systolická dysfunkce s EF LK 25 % přes pouze velmi mírnou klinickou symptomatologii. Pacient byl aktivní sportovec, cyklista, ujel bez větších problémů 50 km na kole. Vzhledem k významnému postižení obou orgánů byl pacient nejprve zvažován jako kandidát kombinované transplantace srdce a ledviny. Na základě velmi dobré tolerance zátěže při spiroergometrickém vyšetření a normálního nálezu na koronárních tepnách bylo ale od transplantace srdce ustoupeno a byla indikována izolovaná transplantace ledviny. Pacient byl adekvátně dialyzován, byla pečlivě nastavována ultrafiltrace s cílem udržet normohydrataci, dekongesci a nastavena léčba srdečního selhání.

Vzhledem k vysokému riziku úmrtí na podkladě kardiovaskulárního onemocnění řada pacientů s CKD zemře dříve, než dosáhne terminálního stadia onemocnění ledvin (ESRD).

Prevalence hypertrofie levé komory, hlavního rizikového faktoru srdečního selhání (HF), dosahuje u pacientů se selháním funkce ledvin 78–80 %. Její přítomnost dále zvyšuje již tak vysokou morbiditu a mortalitu dialyzovaných pacientů. Přibližně 60 % pacientů se srdečním selháním trpí HF se zachovanou ejekční frakcí, 40 % s nízkou ejekční frakcí. Obě formy se vyznačují vysokým rizikem náhlé smrti. Až 40 % pacientů na dialyzační terapii trpí fibrilací síní. Arytmie a náhlá smrt představují hlavní příčiny mortality pacientů s ESRD, přisuzuje se jim více než polovina všech úmrtí pacientů s ESRD, pokud je známa příčina (30–50 %). Některým rizikovým pacientům je implantován v rámci primární prevence náhlé smrti ICD. Jednoznačná data o benefitu ICD pro přežití pacientů se srdečním selháním a pokročilým CKD nemáme. Některé studie ukazují přínos zejména pro pacienty s glomerulární filtrací větší než 60 ml/min/1,73 m². Dánská studie publikovaná v roce 2016 výhodu v přežití u pacientů s neischemickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí neprokázala u žádné skupiny pacientů s CKD. V metaanalýze randomizovaných kontrolovaných studií pacientů v terminálním stadiu CKD a se srdečním selháním bylo prokázáno lepší dvouleté přežití u pacientů po implantaci ICD. Rozhodnutí o implantaci ICD pacientům se srdečním selháním a CKD, kteří splňují indikační kritéria, je tak v současnosti učiněno s ohledem na komorbiditu, křehkost a kvalitu života. Vzhledem k vysokému riziku náhlé smrti s ohledem na plánovanou transplantaci ledviny implantaci ICD náš pacient v rámci primární prevence podstoupil.

Po transplantaci ledviny u více než 80 % pacientů s preexistujícím kardiálním selháním dochází ke zlepšení systolické funkce. Regrese podílu uremické kardiomyopatie zahrnuje zvýšení EF, zmenšení objemu levé komory a snížení stupně mitrální regurgitace. U pacientů se sníženou EF byla zaznamenána vyšší míra opožděného nástupu funkce štěpu (DGF) a delší čas nutný k nástupu funkce transplantované ledviny, než se pacienti stanou nezávislými na dialýze. Data týkající se optimální farmakoterapie srdečního selhání u příjemců ledviny jsou limitovaná.

DGF je definován jako nutnost nejméně jedné hemodialýzy během prvního týdne po transplantaci. Jedním z důvodů DGF u pacientů se srdečním selháním může být peri- nebo potransplantační hypotenze, která je spojena s AKI. Peritransplantační hypotenze se středním arteriálním tlakem (MAP) nižším než 55 mm Hg v kumulativním trvání déle než 5 minut je asociována s DGF jak u transplantací od zemřelých, tak žijících dárců. Jako nejkritičtější čas na vliv nástupu funkce se ukazuje období po reperfuzi. Proto je cílem udržení MAP minimálně 65 mm Hg během transplantace i v časném potransplantačním období za pomoci vazopresorů a tekutin, jejichž užití u pacientů se srdečním selháním je ale významně limitováno s ohledem na kardiální funkci. U našeho pacienta se anesteziologové snažili o restrikcii tekutin během výkonu, od začátku výkonu byl pacient na oběhové podpoře noradrenalinem, tlak byl při reperfuzi kontrolován vazopresory (MAP 87 mm Hg), celkově byl výkon nekomplikovaný. V souladu s naším očekáváním došlo k rozvoji funkce opožděně, nicméně celá hospitalizace proběhla nekomplikovaně a pacient byl propuštěn devátý pooperační den do domácí péče. Stejně tak byl dosud bez větších obtíží dlouhodobý potransplantační průběh, pacient je aktivní sportovec, normotenzní, v chronické terapii má sakubitril/valsartan a inhibitor sodíko-glukózoového kotransportéru typu 2 (SGLT2).

Závěrem, transplantace ledviny je preferovanou metodou léčby pacientů v terminálním stadiu chronického onemocnění ledvin. Srdeční selhání je hlavní příčinou morbidity a mortality těchto pacientů, u velké části pacientů po zahájení a trvání účinné dialyzační léčby s adekvátní ultrafiltrací dojde ke zlepšení ejekční frakce levé komory. I ti, u kterých nedojde ke zlepšení stavu, mohou podstoupit úspěšnou transplantaci. Je potřeba individuálního posouzení každého pacienta s kardiorenálním syndromem, zvážení vhodného dárce a zajištění podmínek k rozvoji funkce transplantovaného štěpu. I pacienti s chronickou hypotenzí a těžkým srdečním selháním při pečlivé multidisciplinární péči mohou absolvovat úspěšnou transplantaci s dobrou dlouhodobou funkcí štěpu a výbornou kvalitou života.

LITERATURA

1. Dolla C, Mella A, Vigilante G, et al. Recipient pre-existing chronic hypotension is associated with delayed graft function and inferior graft survival in kidney transplantation from elderly donors. *PLoS One* 2021;16:e0249552.
2. Wazir S, Abbas M, Ratanasrimetha P, et al. Preoperative blood pressure and risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation. *Clin Transplant* 2022;36:e14776.
3. Sicova M, McGinn R, Emerson S, et al. Association of Intraoperative Hypotension With Delayed Graft Function Following Kidney Transplant: A Single Centre Retrospective Cohort Study. *Clin Transplant* 2024;38:e70000.
4. Aziz F, Mandelbrot D, Jorgenson M, et al. Risk factors and outcomes of persistent post-transplant hypotension among simultaneous pancreas and kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2024;38:e15197.
5. Melvindottir I, Foley DP, Hess T, et al. Heart and kidney transplant: should they be combined or subsequent? *ESC Heart Fail* 2020;7:2734–2743.
6. Lenihan CR, Liu S, Deswal A, et al. De Novo Heart Failure After Kidney Transplantation: Trends in Incidence and Outcomes. *Am J Kidney Dis* 2018;72:223–233.
7. Samanta R, Chan C, Chauhan VS. Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in End Stage Renal Disease: Epidemiology, Risk Factors, and Management. *Can J Cardiol* 2019;35:1228–1240.
8. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res* 2023;119:2017–2032.
9. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al.; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703–711.
10. Virzi GM, Zhang J, Nalesso F, et al. The Role of Dendritic and Endothelial Cells in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med* 2018;8:92–104.
11. Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD:

- a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014;64:32–39.
12. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.; DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–1230.
 13. Chen TH, Wo HT, Chang PC, et al. A meta-analysis of mortality in end-stage renal disease patients receiving implantable cardioverter defibrillators (ICDs). *PLoS One* 2014;9:e99418.
 14. Josephson CB, Delgado D, Schiff J, Ross H. The effectiveness of renal transplantation as a treatment for recurrent uremic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2008;24:315–317.

Jardiance®
(empagliflozin)

SÍLA TROJÍ OCHRANY

JARDIANCE® chrání
dospělé pacienty snížením rizika:

- CKD** – progresse onemocnění ledvin nebo KV úmrtí^{†1}
- HF** – hospitalizace pro HF nebo KV úmrtí^{†2,3}
- DM2+KVO** – KV úmrtí^{§4}

NOVĚ
PRO LÉČBU
CKD⁵

POZNÁMKY

† Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie EMPA-KIDNEY s paralelními skupinami s populací 6 609 pacientů s CKD hodnotila účinnost a bezpečnost JARDIANCE 10 mg ve srovnání s placebem. Primárním cílovým parametrem ve studii EMPA-KIDNEY bylo kompozitum KV úmrtí nebo progresse onemocnění ledvin. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 28% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,72; 95% CI = 0,64 – 0,82; p < 0,001).³

‡ Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie s paralelními skupinami EMPEROR-Reduced s populací 3 730 dospělých pacientů s symptomatickým chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (EF LK ≤ 40 %). Primárním cílovým parametrem ve studii EMPEROR-Reduced bylo kompozitum KV úmrtí nebo HHF analyzované jako doba do první příhody. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 25% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,75; 95% CI = 0,65 – 0,86; p < 0,001).¹ Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie EMPEROR-Preserved s paralelními skupinami s chronickým srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí (EF LK > 40 %). Primárním cílovým parametrem ve studii EMPEROR-Preserved bylo kompozitum KV úmrtí nebo HHF analyzované jako doba do první příhody. U pacientů léčených přípravkem JARDIANCE došlo k 21% RRR pro tento cílový parametr (HR = 0,79; 95% CI = 0,69 – 0,90; p < 0,001).²

§ Primárním kompozitním cílovým parametrem ve studii EMPA-REG OUTCOME byl 3bodový ukazatel MACE definovaný jako doba do KV úmrtí, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody podle analýzy společné skupiny užívající JARDIANCE ve srovnání s placebem. Pacienti byli dospělí s nedostatečnou kompenzací DM2 a s ICHS, ICHDK nebo po IM či cévní mozkové příhodě. 14% RRR pro 3bodový ukazatel MACE (HR = 0,86; 95% CI = 0,74 – 0,99; p = 0,04 pro superiority) byl zejména tvořen snížením rizika KV úmrtí (HR = 0,62; 95% CI = 0,49 – 0,77).⁴

ZKRATKY

ICHS – ischemická choroba srdeční; CI – interval spolehlivosti; CKD – chronické onemocnění ledvin; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; HF – srdeční selhání; HFmEF – srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí; HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; HHF – hospitalizace pro srdeční selhání; HR – poměr rizik; EF LK – ejekční frakce levé srdeční komory; MACE – velká nežádoucí kardiovaskulární příhoda; IM – infarkt myokardu; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; RRR – snížení relativního rizika; DM2 – diabetes 2. typu.

REFERENCE

- Herrington WG et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127.
- Packer M et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424.
- Anker SD et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461.
- Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128.
- Souhrn údajů o přípravku JARDIANCE. Ingelheim am Rhein, Německo; Boehringer Ingelheim International GmbH; prosinec 2023 (dostupné na www.sukl.cz)

Zkrácená informace o léčivém přípravku Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10mg; jedna tableta obsahuje empagliflozinu 10mg. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením; jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulínem. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním. *K léčbě dospělých s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podávání:** Diabetes mellitus II. typu: počáteční dávka empagliflozinu je 10mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25mg. U dětí s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a u dětí ve věku do 10 let nejsou dostupné žádné údaje. Srdeční selhání: doporučená dávka je 10mg empagliflozinu jednou denně. *Chronické onemocnění ledvin: doporučená dávka je 10mg empagliflozinu jednou denně. Nedoporučuje se zahajovat léčbu u pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². U pacientů s diabetem 2. typu se účinek empagliflozinu na snížení glykémie u pacientů s hodnotou eGFR < 45 ml/min/1,73 m² snižuje a u pacientů s hodnotou eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pravděpodobně mizí zcela.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Empagliflozin se nemá používat u pacientů s diabetem I. typu. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví s diabetem mellitus užívajících inhibitory SGLT2 byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovým sekretagogem, lze z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykemie zvážit nižší dávku inzulínu nebo inzulínového sekretagoga. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních na diabetes mellitus II. typu byly hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem). *Nejčastějším nežádoucím účinkem léčiva u dětí byla hypoglykemie. Celkově byl ale bezpečnostní profil u dětí podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých s onemocněním diabetes mellitus II. typu. U dospělých se dále vyskytovala vaginální monilíáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolemie, dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace, zvýšený hematokrit, zvýšené sérové lipidy; a vzácně diabetická ketoacidóza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních u srdečního selhání byla hypovolemie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetes mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. *Nejčastějším nežádoucím účinkem u klinickém hodnocení u chronického onemocnění ledvin byla dna a akutní selhání ledvin, které byly hlášeny častěji u pacientů, kteří dostávali placebo. Celkový bezpečnostní profil empagliflozinu byl obecně v rámci hodnocených indikací konzistentní. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchování:** Jednodávkové PVC/Al blistry v krabičce obsahující 28x1, 30x1, 90x1 nebo 100x1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Registrační čísla:** EU/1/14/930/013 – 28 tbl (10 mg), EU/1/14/930/014 – 30 tbl (10 mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl (10 mg), EU/1/14/930/018 – 100 tbl (10 mg). **Datum poslední revize textu:** 7. 12. 2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 55216 Ingelheim am Rhein, Německo.

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

PC-CZ-103369

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 09/2024. **2.** Choukroun G, Harkavyi A, Santos V, Jiletovcovi 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, Santos3 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 (roxadustatam)

▼ 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 SPC. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje roxadustatam 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 lékařem se zkušenostmi s léčbou anémie. Dávkování Odpovídající dávka roxadustatamu se musí užívat perorálně třikrát týdně nikoli v po sobě následující dny a musí být individuálně nastavena k dosažení cílové hladiny Hb 10 až 12 g/dl, v před. Léčba roxadustatem nemá pokračovat déle než 24 týdnů léčby, pokud není dosaženo klinicky významného zvýšení hladiny Hb. Při zahájení léčby je třeba zajistit odpovídající zásoby železa. Pacienti, kteří nejsou v současné době léčeni přípravky stimulačními erythropoézu (ESA): je doporučena počáteční dávka 70 mg roxadustatamu 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 udržitelná 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 roxadustatamu 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 dávek se má řídit sekvencí 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), nesnižuje dávku 20 mg rozdělením tablety, ale snížíte frekvenci dávkování na dvakrát týdně. Pokud je nutné další snížení dávky, může být frekvence dávky dále snížena na jednou 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 zahájili 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 dle Childa a Pugh – třída A) není nutná žádná úprava počáteční dávky. Při předepisování roxadustatamu pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje opatnost (skóre dle 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 dle Childa a Pugh – třída C), protože bezpečnost a účinnost nebyla u této populace hodnocena. Bezpečnost a účinnost roxadustatamu 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 vazačů fosfátů (kromě lanthanu) nebo jiných léčivých přípravků obsahujících multivalentní kationty. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, arasidy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku. Třetí trimestr těhotenství. **Kojení. Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Kardiovaskulární riziko a riziko úmrtí: Celkově bylo na základě údajů z přímého srovnání obou terapií (viz bod 5.1) kardiovaskulární riziko a riziko 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. Zahrají 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 tyto pacienti nebyli hodnoceni. Rozhodnutí o léčbě těchto pacientů roxadustatem má být založeno na zvážení poměru přínosu a rizik u konkrétního pacienta. **Cévní trombotické příhody:** 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 plicní embolie [PE]). Hluboká žilní trombóza byla v klinických studiích u pacientů hlášena jako častá a plicní embolie jako méně častá. Většina případů DVT a PE byla závažná. U pacientů léčených roxadustatem byly hlášeny případy cerebrovaskulárních příhod, včetně fatálních případů mozkového infarktu. 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 přínosu a rizik u konkrétního pacienta. **Záchvaty:** Záchvaty byly v klinických studiích hlášeny u pacientů užívajících roxadustat jako časté. Roxadustat má být používán s opatností 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 přínosu a rizik u konkrétního pacienta. **Závažné infekce:** 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. **Sepsis:** Sepsis byla jednou z nejčastěji hlášených závažných infekcí a zahrnovala smrtelné příhody. Pacienti se známkami a příznaky sepsy (např. infekce, která se šíří po celém těle, s nízkým krevním tlakem a potenciálně selhání orgánů) musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Sekundární hypotyreóza: Během podávání roxadustatu byly hlášeny případy sekundární hypotyreózy. Tyto reakce byly reverzibilní po vysazení roxadustatu. Sledování funkce štítné žlázy je doporučeno dle klinické indikace. **Nedostatečná odpověď na léčbu:** Nedostatečná odpověď na léčbu roxadustatem má vést k hledání příčinných faktorů. Mají být odstraněny nedostatky živin. Erytropoetická odpověď může být také ovlivněna souběžnými infekcemi, kulturní ztrátou krve, hemolýzou, těžkou toxicitou hlínku, primárními hematologickými chorobami nebo fibrozou 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. **Porucha funkce jater:** Při podávání roxadustatu pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh – třída B) je nutná opatnost. Přípravek Evrenzo se nedoporučuje podávat pacientům se závažnou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh – třída C). **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 červené Allura AC, která může způsobit alergické reakce. Přípravek Evrenzo obsahuje stopy sójového lecitinu. Pacienti, kteří jsou alergičtí na arasidy nebo sóju, tento přípravek nesmí používat. **Významné interakce:** Účinek jiných léčivých přípravků na roxadustat Společné podávání roxadustatu s vazači fosfátů sevelamer-karbonátem nebo kalcium-acetátem u zdravých subjektů snížilo AUC roxadustatu o 67 %, respektive 46 % a C_{max} o 66 %, respektive 52 %. Roxadustat může tvořit chelát s multivalentními kationty, například ve vazačích fosfátů nebo jiných produktech obsahujících vápník, železo, hořčík nebo hlinit. Oddělené podávání vazačů fosfátů (s odstupem alespoň 1 hodiny) nemělo klinicky významný účinek na expozici roxadustatu u pacientů s CKD. Roxadustat se

ne má užívat nejméně 1 hodinu po podání vazačů fosfátů nebo jiných léčivých přípravků či doplňků obsahujících multivalentní kationty. Toto omezení se nevztahuje na uhličitan lanthanitý, protože současné podávání roxadustatu s uhličitanem lanthanitým 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 C_{max} 1,4násobně. Při zahájení nebo ukončení souběžné léčby gemfibrozilem, probenecidem, jinými silnými inhibitory nebo induktoři 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 inhibitorem 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 C_{max} 1,9násobně a AUC kyseliny simvastatinové (aktivní metabolit simvastatinu) 1,9násobně a C_{max} 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 C_{max} 4,5násobně. Společné podávání 200 mg roxadustatu a atorvastatinu zvýšilo AUC atorvastatinu 2,9násobně a jeho C_{max} 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 souběžně podávaných 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 opatnost. **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 ($\geq 10\%$) 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 ($\geq 1\%$) závažnými nežádoucími účinky souvisejícími s roxadustatem byla sepsis (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 klinické zkušenosti jsou uvedeny v tomto bodě podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/100$), časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), méně časté ($\geq 1/10000$ až $1/1000$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA (SOC)	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Sepsis
Endokrinní poruchy*	Není známo	Sekundární hypothyroidismus
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	Hyperbilirubinemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Plicní embolie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Periferní otok
Vyšetření*	Není známo	Snížená hladina tyreotropního hormonu (TSH) v krvi, zvýšená hladina mědi v krvi

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

Popis vyloučených 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 pacientůrozků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody DVT vyskytly v 1,3 % (0,8 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,3 % (0,1 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s ESA. U nedialyzovaných pacientů s CKD se příhody plicní embolie vyskytly v 0,4 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,1 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody plicní embolie vyskytly v 0,6 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,5 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s ESA. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody trombózy cévního přístupu vyskytly v 12,8 % (7,6 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 10,2 % (5,4 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s ESA. **Záchvaty:** U nedialyzovaných pacientů s CKD se záchvaty vyskytly v 1,1 % (0,6 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se záchvaty vyskytly v 2,0 % (1,2 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 1,6 % (0,8 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s ESA. **Sepsis:** U nedialyzovaných pacientů s CKD se sepsis vyskytla v 2,1 % (1,3 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,4 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů se sepsis vyskytla v 3,4 % (2,0 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s roxadustatem a v 3,4 % (1,8 pacienta s příhodami na 100 pacientůrozků expozice) ve skupině s ESA. **Kožní reakce:** Během sledování po uvedení na trh byly hlášeny případy generalizované exfoliativní dermatitidy jako součásti závažných nežádoucích kožních reakcí (SCAR) a byla prokázána souvislost 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 přínosu 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/1/21/1574/001-5. **Datum revize textu:** 09/2024. **Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o léčivém přípravku.**

Vydějí léku je vázáný na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

11/2024 | MAT-CZ-EVZ-2024-00011

Její ledviny jsou zranitelné



CHRAŇTE, co je vzácné

Zjistěte, jak může Lupkynis pomoci
konkrétním pacientům s lupusovou nefritidou.¹

Přípravek Lupkynis je indikován a hrazen² v kombinaci s mofetil-mykofenolátem k léčbě dospělých s aktivní lupusovou nefritidou (LN) třídy III, IV nebo V (včetně kombinací III/V a IV/V).¹

 **Lupkynis**[®] 
(voklosporin) tobolky
7,9 mg

Relevantní odpověď. Posun v léčbě.

 Otsuka

TENTO MATERIÁL JE URČEN POUZE
PRO ZDRAVOTNICKÉ ODBORNÍKY

REFERENCE:

1. SPC LUPKYNIS[®]
2. Rozhodnutí LP Lupkynis, Sp. zn. SUKLS180994/2023

Zkrácená informace o léčivém přípravku Lupkynis (voklosporin)

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 seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.**

Název přípravku: Lupkynis 79 mg měkké tobolky. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna měkká tobolka obsahuje 79 mg voklosporinu. **Pomocné látky se známými účinky:** Jedna měkká tobolka obsahuje 21,6 mg ethanolu a 28,7 mg sorbitolu. **Terapeutické indikace:** Lupkynis je indikován v kombinaci s mofetil-mykofenolátem k léčbě dospělých s aktivní lupusovou nefritidou (LN) třídy III, IV nebo V (včetně kombinací III/V a IV/V). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 23,7 mg (tři 7,9 mg měkké tobolky) dvakrát denně. Léčba přípravkem Lupkynis má být zahájena a vedena kvalifikovaným lékařem se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou lupusové nefritidy. Perorální podání. Měkké tobolky je nutno polykat celé a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Při užívání přípravku Lupkynis se nedoporučuje konzumovat grapefruitu a grapefruitovou šťávu. Lupkynis má být užíván v kombinaci s mofetil-mykofenolátem. Lékař má účinnost léčby vyhodnotit nejméně 24 týdnů po zahájení a posoudit rizika a přínos dalšího pokračování léčby. **Úprava dávky podle eGFR:** Před zahájením léčby voklosporinem se doporučuje stanovit výchozí odhadovanou rychlost glomerulární filtrace (eGFR) a tuto kontrolovat každé dva týdny v prvním měsíci a dále vždy po čtyřech týdnech. Pokud eGFR zůstává ≥ 60 ml/min/1,73 m², žádná úprava dávky není nutná. Úprava dávky je nutná při ověřeném poklesu eGFR (tj. ve dvou měřeních po sobě během 48 hodin) a při snížení pod 60 ml/min/1,73 m². Při $\geq 30\%$ poklesu eGFR proti výchozímu stavu zastavte podávání voklosporinu. Po regeneraci eGFR pokračujte v léčbě dávkou 79 mg (1 tobolka) dvakrát denně a podle tolerance (dle funkce ledvin) ji zvyšte. Při poklesu $> 20\%$ a $< 30\%$ snižte dávku voklosporinu o 7,9 mg (1 tobolku) dvakrát denně. Měření během dvou týdnů opakujte; pokud se hodnota eGFR nezvyší zpět, snižte dávku o dalších 7,9 mg (1 tobolku) dvakrát denně. Při $\leq 20\%$ poklesu udržujte aktuální dávku a sledujte pacienta. U pacientů vyžadujících snížení dávky se doporučuje provedení další kontroly eGFR do dvou týdnů. Pokud dojde ke snížení dávky po poklesu eGFR, zvažte její opětovné zvýšení o 7,9 mg dvakrát denně po každém měření eGFR, které je $\geq 80\%$ výchozí hodnoty; počáteční dávka však nemá být překročena. **Současné podávání se středně silnými inhibitory cytochromu CYP3A4:** (např. verapamil, flukonazol, diltiazem) denní dávku je nutno snížit na 15,8 mg ráno a 7,9 mg večer. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (třída A, resp. B dle Childa-Pugha) je doporučená počáteční dávka 15,8 mg dvakrát denně. Účinek voklosporinu nebyl ověřen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) a jeho podávání se v této populaci nedoporučuje. **Porucha funkce ledvin:** Doporučuje se pečlivé sledování funkce ledvin. U pacientů s výchozí hodnotou eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m² se podávání přípravku Lupkynis doporučuje pouze v případě, že přínos převládá riziko, a to v počáteční dávce 23,7 mg dvakrát denně. Přípravek Lupkynis nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), jejich léčba tímto přípravkem se nedoporučuje, pokud přínos nepřevládá riziko. V případě použití je doporučená počáteční dávka 15,8 mg dvakrát denně. **Starší pacienti:** Údaje od pacientů s LN starších 65 let jsou omezené a od pacientů starších 75 let nejsou žádné. Přípravek Lupkynis se nedoporučuje podávat pacientům ve věku > 75 let. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Lupkynis u dětí a dospívajících ve věku 5–18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití přípravku Lupkynis u dětí mladších než 5 let není u lupusové nefritidy relevantní. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Imunosupresiva zvyšují riziko vzniku **lymfomů a dalších malignit**, zejména kůže. Pacientům se doporučuje nevystavovat pokožku slunečnímu a ultrafialovému záření, či expozici alespoň omezit. **Závažné infekce:** Imunosupresiva mohou zvyšovat riziko vzniku bakteriálních, virových, plísňových a protozoálních infekcí, včetně oportunních, které mohou být závažné nebo i fatální. U pacientů je během léčby voklosporinem nutno pečlivě sledovat výskyt infekcí. Pokud k infekci dojde, přínos další léčby voklosporinem je třeba zvážit v porovnání s jejím rizikem. **Renální toxicita:** Stejně jako u jiných inhibitorů kalcineurinu byly i u pacientů léčených voklosporinem pozorovány nežádoucí účinky typu akutního zhoršení funkce ledvin nebo poklesu eGFR. V prvních čtyřech týdnech léčby voklosporinem byl pozorován hemodynamický pokles eGFR. Ten lze zvládnout úpravou dávky. Doporučuje se pravidelné sledování hodnot eGFR. U pacientů léčených jiným inhibitorem kalcineurinu byly hlášeny případy **čisté aplazie červené řady** (PRCA). Všichni tiito pacienti měli rizikové faktory vzniku PRCA, jako jsou infekce parvovirem B19, primární onemocnění nebo souběžně užívané léky způsobující PRCA. Při zjištění PRCA je třeba zvážit vysazení přípravku Lupkynis. Při podávání inhibitorů kalcineurinu, včetně voklosporinu, byla hlášena **hyperkalémie**, která může být závažná a vyžadovat léčbu. Riziko hyperkalémie se může zvýšit při současném užívání léčivých přípravků způsobujících hyperkalémii (např. draslík šetrných diuretik, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) či blokátorů angiotenzinových receptorů (ARB)). Doporučuje se během léčby pravidelně sledovat hladiny draslíku v séru. Lupkynis může způsobit nebo zhoršit systémovou **hypertenzi**. Krevní tlak má být monitorován každé dva týdny během prvního měsíce od zahájení léčby voklosporinem a poté podle klinické indikace. V případě klinicky znepokojivého zvýšení krevního tlaku je třeba dodržovat doporučení uvedená v SmPC. **Prodloužení QT intervalu:** Užívání voklosporinu v kombinaci s jinými léčivými přípravky zvyšujícími hodnotu QTc může vést ke klinicky významnému prodloužení QT intervalu. Při užívání léčivých přípravků prodloužujících QTc mohou některé faktory zvýšit riziko výskytu torsade de pointes nebo náhlého úmrtí: bradykardie; hypokalémie nebo hypomagnesémie; současně užívání jiných léčivých přípravků prodloužujících QTc a vrozené prodloužení QT intervalu. **Neurotoxicita:** Pacienti užívající imunosupresiva jako je voklosporin mají zvýšené riziko neurotoxicity. Je třeba monitorovat, zda se neobjeví nebo nezhorší neurologické potíže a pokud k tomu dojde, je třeba zvážit snížení dávky nebo vysazení voklosporinu. **Vakcinace:** Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na očkování; vakcinace během léčby voklosporinem může být proto méně účinná. Je třeba se vyvarovat použití živých oslabených vakcín. **Současné podávání s jinými léčivými:** Současné podávání voklosporinu se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A4 se nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost voklosporinu nebyla ověřována v kombinaci s cyklofosfamidem. **Pomocné látky:** Alkohol: Tento léčivý přípravek obsahuje malé množství alkoholu (ethanolu), které

nebude mít žádné znatelné účinky. **Sorbitol:** Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. **Sójový lecitin (potenciální rezidua z výrobního procesu):** Tento léčivý přípravek může obsahovat stopová množství sójového lecitinu. Pacienti, u kterých se vyskytl anafylaktické reakce na sóju nebo arašidy, nesmí tento léčivý přípravek užívat. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Lupkynis je metabolizován cytochromem CYP3C4 a je inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp) a polypeptidů transportujících organické anionty OATP1B1 a OATP1B3. **Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit expozici voklosporinu:** **Inhibitory CYP3A4:** Současné podávání voklosporinu se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) je kontraindikováno. Pokud je voklosporin podáván současně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. verapamil, flukonazol, erythromycin, diltiazem, grapefruit a grapefruitová šťáva), snižte jeho dávku na 15,8 mg ráno a 7,9 mg večer. Slabší inhibitory CYP3A4 mohou expozici voklosporinu také zvýšit, ale nebyla u nich provedena žádná studie in vivo. Při současném podávání voklosporinu se slabšími inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky, doporučuje se však monitorování eGFR po zahájení léčby slabším inhibitorem CYP3A4. **Induktory CYP3A4:** Silné a středně silné induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, rifampicin, třezalka tečkovaná, efavirenz) se nedoporučuje podávat současně s voklosporinem. Slabší induktory CYP3A4 mohou způsobit snížení expozice a možná i účinku, klinický význam však není znám. **Potenciál voklosporinu ovlivnit expozici jiným léčivým přípravkům:** **Substráty P-gp:** Voklosporin je inhibitor P-glykoproteinu (P-gp). Současné podávání voklosporinu s opakovanými dávkami digoxinu zvýšilo expozici digoxinu. Opatrnosti je třeba v případě současného podávání voklosporinu s citlivými substráty P-gp, zejména pokud mají úzký terapeutický index (např. digoxin, dabigatran-etexilat, fexofenadin); v takovém případě je třeba zajistit náležité sledování pacientů, jak je uvedeno v informaci o daném přípravku. **Substráty OATP1B1/OATP1B3:** Voklosporin je inhibitorem transportérů OATP1B1 a OATP1B3. Voklosporin zvyšuje expozici simvastatinu a metabolitu kyseliny simvastatinové. Pokud jsou substráty OATP1B1/OATP1B3 (např. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) užívány současně s voklosporinem, u pacientů je třeba sledovat možný výskyt nežádoucích účinků, např. myopatie a rhabdomyolýzy. **Substráty BCRP:** Voklosporin inhibuje protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) in vitro. Klinicky relevantní inhibici intestinálního BCRP nelze vyloučit a voklosporin tak může zvýšit koncentraci těchto substrátů in vivo. Při současném použití s voklosporinem je třeba hladinu substrátů BCRP monitorovat – i malé změny koncentrace mohou vést k závažné toxicitě (např. rosuvastatin). **MMF:** Současné podávání voklosporinu s mofetil-mykofenolátem (MMF) nemělo klinicky významný vliv na koncentrace kyseliny mykofenolové (MPA) v krvi. **Substráty CYP3A4:** Opakované perorální podání voklosporinu (0,4 mg/kg dvakrát denně) nemělo klinicky významný vliv na farmakinetiku citlivého substrátu CYP3A4, midazolamu. **Těhotenství:** Údaje o podávání voklosporinu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Podávání přípravku Lupkynis se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. **Kojení:** Ve studii u 12 kojících žen činila nejvyšší odhadovaná dávka voklosporinu požitá plně kojenným dítětem 1,4 % dávky upravené podle tělesné hmotnosti matky. Účinek voklosporinu na kojené novorozence/děti není znám. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Lupkynis. **Fertilita:** Údaje o vlivu voklosporinu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech byly v souvislosti s voklosporinem pozorovány změny v samčím reprodukčním traktu. **Nežádoucí účinky: Souhrnné informace o bezpečnostním profilu:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při užívání voklosporinu jsou snížení hodnoty eGFR (26,2 %) a hypertenze (19,1 %). Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky při užívání voklosporinu byly infekce (10,1 %), akutní poškození ledvin (3 %) a hypertenze (1,9 %). V prvních 4 týdnech léčby voklosporinem často dochází k hemodynamickému poklesu eGFR, hodnota se však i přes pokračování léčby stabilizuje. V průběhu klinických studií byly hlášeny následující nežádoucí účinky s frekvencí definovanou jako velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). **Velmi časté nežádoucí účinky:** infekce horních cest dýchacích, anémie, bolest hlavy, hypertenze, kašel, průjem, bolest břicha, snížená glomerulární filtrace. **Časté nežádoucí účinky:** chřipka, herpes zoster, gastroenteritida, infekce močových cest, hyperkalémie, snížená chuť k jídlu, epileptické záchvaty, tremor, nauzea, hyperplazie dásně, dyspepsie, alopecie, hypertrichóza, akutní onemocnění ledvin, akutní poškození ledvin. **Závažné nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích jsou pneumonie, gastroenteritida, infekce močových cest, závažné oportunní infekce, fatální infekce, renální toxicita (včetně snížení eGFR, poruchy funkce ledvin, akutního poškození ledvin, hyperkalémie) a závažná hypertenze.** Předepisující lékař se má seznámit s dalšími nežádoucími účinky uvedenými v Souhrnu údajů o přípravku. **Předávkování:** Byly hlášeny případy náhodného předávkování voklosporinem; příznaky byly tremor a tachykardie. Příznaky předávkování jinými inhibitory kalcineurinu (které však u voklosporinu nebyly pozorovány) zahrnovaly bolest hlavy, nauzeu a zvracení, infekce, kopřivku, letargii, změny hladin elektrolytů a zvýšení krevní hladiny močovinového dusíku a alaninaminotransferázy. Žádné specifické antidotum na voklosporin není k dispozici. Pokud dojde k předávkování, je třeba zajistit obecná podpůrná opatření a symptomatickou léčbu zahrnující dočasnou ukončení léčby voklosporinem a vyhodnocení krevní hladiny močovinového dusíku, sérové hladiny kreatininu, eGFR a alaninaminotransferázy. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/22/1678/001-002. **Datum revize:** 06/2024. **URČENO PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.** Výdej 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:** Swixx Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou veřejně 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 Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixxbiopharma.com

IE-LUP-2300001

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS)
Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)

**ULTOMIRIS**[®]
(ravulizumab)
koncentrát pro infuzní roztok



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

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

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

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

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

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

aHUS = atypický hemolyticko-uremický syndrom. PNH = paroxysmální noční hemoglobinurie.

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

CZ-6752 | Datum přípravy: 11/2024

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

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

AstraZeneca 

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ultomiris®

Před předepsáním přípravku se seznámte 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 hemoglobinurii (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 Neuromyelitida 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 následně udržovací dávky, podávané intravenózně 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 použitím 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 časně 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, bolest zad, únava, bolest břicha, závrať a infekce močových cest. 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 močových cest, 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, zvracení, průjem, bolest hlavy, nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích a bolest břicha. (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:** 26. září 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 ústavu pro kontrolu léčiv: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo AstraZeneca prostřednictvím portálu: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>.

CZ-6752 | Datum přípravy: 11/2024

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

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

