

postgraduální nefrologie

číslo 1

nezávislý informační bulletin | ročník XXIII | březen 2025

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 Pařáková, 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 Víklíček, 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

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

CKF Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** GLP-1 RA nejsou jen kardioprotektivní a renoprotektivní, ale mají mnoho dalších pozitivních účinků

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

- 7** Kostní a minerálová nemoc asociovaná s chronickým onemocněním ledvin u malých dětí

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 11** Iptakopan v léčbě IgA nefropatie – komplement nepochybně hraje roli!

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

- 14** Obinutuzumab – nová léčba pro pacienty s aktivní lupusovou nefritidou

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

- 17** Chlortalidon vs. hydrochlorothiazid a renální výsledky u pacientů s hypertenzí: sekundární analýza randomizované klinické studie

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

- 20** Everolimus v léčbě polyomavirové infekce po transplantaci ledviny

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

- 22** Vliv migalastatu na renální a multisystémové komplikace během 3,9 roku užívání: z reálného sledování pacientů s Fabryho chorobou

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

- 24** Jaké jsou cílové hodnoty 25-hydroxyvitaminu D u nefrologických pacientů? Jak jich bezpečně dosáhnout a proč se jim věnovat? Stanovisko evropských expertů 2025

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

KAZUISTIKY

- 28** Renální postižení u pacientů se sarkoidózou

*MUDr. Lucia Bučková, MUDr. Nina Krňanská,
MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.*

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 © 2025 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.

GLP-1 RA nejsou jen kardioprotektivní a renoprotektivní, ale mají mnoho dalších pozitivních účinků

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

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RA) snižují tělesnou hmotnost a mají prokázané kardioprotektivní a renoprotektivní účinky. Kromě toho mají ale řadu dalších pleiotropních účinků, které mohou příznivě ovlivnit prognózu a/nebo kvalitu života léčených pacientů. GLP-1 RA snižují krevní tlak, u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí snižují výskyt apnoických/hypopnoických epizod, snižují riziko exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci, snižují riziko vzniku a rekurence fibrilace síní, mají příznivý vliv na vývoj nealkoholické steatohepatitidy a mají také příznivý vliv na kognitivní funkce a mohou hrát příznivou roli v adiktologii.

KLÍČOVÁ SLOVA: agonisté receptoru pro GLP-1 – diabetická retinopatie – fibrilace síní – hypertenze – chronická obstrukční plicní nemoc – obezita – obstrukční spánková apnoe

Kardioprotektivní a renoprotektivní účinky GLP-1 RA

Koncept „inkretinu“, hormonu uvolňovaného buňkami zažívacího traktu, který ovlivňuje sekreci inzulínu, byl vytvořen krátce po objevení prvního hormonu, sekretinu, Baylissem a Starlingem v roce 1903.¹ Inkretiny stimulující sekreci inzulínu byly ale objeveny až daleko později: glukózo-dependntní inzulinotropní polypeptid (glucose dependent insulinotropic polypeptide, GIP) v roce 1970 a glukagonu podobný peptid 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) až v roce 1985.² Glukóza přímo stimuluje jen 26 % postprandiální sekrece inzulínu, zbytek je stimulován GIP (45 %) a GLP-1 (29 %).³

GLP-1 má vedle svých pankreatických inzulinotropních účinků také mnoho účinků extrapancreatických.⁴ Receptor pro GLP-1 je exprimován v centrálním nervovém systému na neuronech, astrocytech i oligodendrocytech, v srdci na kardiomyocytech i endotelových buňkách a v ledvinách na hladkých svalových buňkách a buňkách proximálního tubulu.⁵ Agonisté receptoru pro GLP-1 (GLP-1 RA) působí centrálním mechanismem, snižují chuť k jídlu, působí ale také neuroprotektivně, snižují riziko cévní mozkové příhody, deprese, zlepšují kognitivní funkce, na srdce působí kardioprotektivně (potlačují zánět), působí vazodilatačně, mají antihypertenzní účinek, zvyšují tepovou frekvenci

a kontraktilitu (a srdeční výdej). GLP-1 zpomaluje vyprazdňování žaludku, v játrech snižuje produkci glukózy a stimuluje její degradaci, stimuluje lipolýzu, zvyšuje tvorbu volných mastných kyselin a působí protizánětlivě.

GLP-1 je také renoprotektivní.⁶ V ledvinách působí vazodilatačně a zvyšuje natriurézu. Renoprotektivní účinek souvisí (u diabetiků 2. typu) s poklesem glykemie, se snížením tělesné hmotnosti a krevního tlaku, ale také s inhibicí tvorby reaktivních forem kyslíku, s potlačením zánětu a zmírněním endotelové dysfunkce.

GLP-1 má velmi krátký biologický poločas (2–5 minut) vzhledem k rychlé degradaci enzymem dipeptidylpeptidázou 4 (DPP-4). Vývoj GLP-1 RA s prodlouženým biologickým poločasem tak souvisel jednak s modifikací molekuly tak, aby byla rezistentní k degradaci DPP-4, a dále s vazbou na nosič (např. albumin nebo IgG). Tímto způsobem byly vyvinuty GLP-1 RA, které je možno podávat jednou denně (např. liraglutid), nebo dokonce jen jednou týdně (např. semaglutid nebo dulaglutid).⁷

Inhibitory DPP-4 (gliptiny) jsou používány v léčbě diabetu 2. typu, nemají ale ani kardioprotektivní, ani renoprotektivní účinky. Naproti tomu GLP-1 RA jsou kardioprotektivní i renoprotektivní. Kardioprotektivní účinek GLP-1 RA byl prokázán u pacientů s diabetem 2. typu např. ve studii

LEADER s liraglutidem⁸ a ve studii SUSTAIN-6 se semaglutidem.⁹ Kardioprotektivní účinek byl vyjádřen zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem (s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo chronickým onemocněním ledvin ve věku 50–60 let a s kardiovaskulárními rizikovými faktory ve věku > 60 let) ve studii PIONEER 6 s perorálním semaglutidem, kde semaglutid kromě kardiovaskulární morbidity snížil mortalitu z kardiovaskulárních příčin i celkovou mortalitu.¹⁰ Ve studii SELECT¹¹ bylo 17 604 pacientů starších 45 let bez diabetu s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním a indexem tělesné hmotnosti (BMI) > 27 randomizováno k semaglutidu nebo placebo a sledováno po střední dobu 34,2 měsíce. Složený primární kardiovaskulární cílový ukazatel (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) se vyskytl u pacientů léčených semaglutidem ve srovnání s placebem o 20 % méně často (6,5 % vs. 8 %). Semaglutid také snížil o 19 % celkovou mortalitu. Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení medikace se však vyskytly u pacientů léčených semaglutidem v 16,6 %, zatímco u pacientů na placebo jen v 8,2 % případů.

V recentně publikované studii FLOW¹² byl také jednoznačně prokázán renoprotektivní účinek semaglutidu (komentovaný článek k tomuto sdělení vyšel ve 3. čísle Postgraduální nefrologie 2024). V tomto krátkém přehledu se ale chci především věnovat dalším účinkům GLP-1 RA, které nebyly primárně studovány ve výše zmíněných studiích.

Vliv GLP-1 RA na tělesnou hmotnost

Podle systematického přehledu čtyř randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících celkem 3 087 pacientů s nadváhou/obezitou (94 % s BMI > 30 kg/m²) bez diabetu¹³ snížil semaglutid ve srovnání s placebem tělesnou hmotnost o 12,1 %, hmotnost absolutně o 12,3 kg, 33,4 % léčených dosáhlo poklesu hmotnosti o více než 20 % ve srovnání s poklesem jen o 2,2 % v placebové větvi. Ve studii fáze 3b byl srovnáván efekt semaglutidu podávaného v dávce 2,4 mg jednou týdně s efektem liraglutidu podávaného v dávce 3 mg jednou denně a s placebem na tělesnou hmotnost u 338 obézních (BMI > 30 nebo BMI > 27, ale s komorbiditami asociovanými s nadváhou/obezitou) pacientů bez diabetu.¹⁴ Semaglutid snížil hmotnost o 15,8 %, liraglutid jen o 6,4 %, placebo o 1,0 % ($p < 0,001$).

Tirzepatid (kombinovaný GLP-1 RA a agonista receptoru pro GIP) byl srovnáván se semaglutidem u 41 222 pacientů s obezitou bez diabetu.¹⁵ Pacienti léčení tirzepatidem dosáhli významně častěji poklesu hmotnosti o 5 %, 10 % i 15 % (relativní riziko 3,24).

Vliv GLP-1 RA na obstrukční spánkovou apnoii

GLP-1 RA snižují tělesnou hmotnost, což by mělo mít příznivý efekt na obstrukční spánkovou apnoii. Systematický přehled vlivu GLP-1 RA na obstrukční spánkovou apnoii u pacientů bez diabetu s BMI \geq 30 kg/m² ukázal, že léčba GLP-1 RA významně snižuje výskyt apnoických/hypopnoických epizod (o 16,6/hodinu).¹⁶ Na druhé straně byl

ale výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených GLP-1 RA ve srovnání s placebem o 62 % vyšší. Zatím chybějí data o dlouhodobém efektu léčby GLP-1 RA nejen na obstrukční spánkovou apnoii, ale i na komorbiditách asociovaných se spánkovou apnoii (na hypertenzi, kardiovaskulární příhody).

Vliv GLP-1 RA na krevní tlak

Starší analýzy¹⁷ ukázaly, že chronické podávání GLP-1 RA snižuje systolický krevní tlak v průměru minimálně o 2 mm Hg se současným mírným zvýšením tepové frekvence. U 755 normotenzních pacientů s diabetem 2. typu snížil dulaglutid v dávce 1,5 mg jednou týdně ve srovnání s placebem systolický krevní tlak o 2,8 mm Hg a mírně zvýšil tepovou frekvenci o 2,8 tepu/min.¹⁸

Nedávno publikovaná data¹⁹ ukázala na základě metaanalýzy individuálních dat 3 136 obézních pacientů ze tří randomizovaných studií se semaglutidem s dobou sledování více než 68 týdnů, že semaglutid v dávce 2,4 mg jednou týdně snížil ve srovnání s placebem systolický krevní tlak v průměru o 4,95 mm Hg. Efekt byl méně výrazný (3,16 mm Hg) u pacientů s refrakterní hypertenzí. Pokles krevního tlaku z velké části souvisel se snížením tělesné hmotnosti. Redukce antihypertenzní léčby byla možná dvakrát častěji u pacientů léčených semaglutidem a tento efekt byl nejvíce vyjádřen u pacientů s refrakterní hypertenzí (26,9 % u pacientů na semaglutidu a 3 % u pacientů na placebo).

Antihypertenzní účinek GLP-1 RA jistě z velké části souvisí s jejich efektem na redukci hmotnosti, k poklesu krevního tlaku ale přispívají i další mechanismy, např. zvýšená sekrece atriálního natriuretického peptidu a zvýšená natriuréza (částečně mediovaná i přímo GLP-1), vazorelaxace, ale také centrální efekt mediovaný receptory pro GLP-1 v centrálním nervovém systému (CNS).¹⁷

Vliv GLP-1 RA na riziko diabetické retinopatie

Analýza velké retrospektivní kohorty pacientů s diabetem 2. typu, kteří zahájili léčbu perorálními antidiabetiky, ukázala, že inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) snižují ve srovnání s inhibitory DPP-4 (gliptiny) riziko zrak ohrožující retinopatie o 21 %, riziko pacientů léčených GLP-1 RA bylo podobné jako u pacientů léčených inhibitory DPP-4.²⁰

Vliv GLP-1 RA na fibrilaci síní

Metaanalýza deseti randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících 12 651 pacientů se střední dobou sledování 68 měsíců²¹ ukázala, že semaglutid (bez ohledu na to, zda byl podáván subkutánně, nebo perorálně) snížil riziko nově vzniklé fibrilace síní o 42 %. Efekt semaglutidu byl podobný u diabetiků a nediabetiků a nezávisel na vstupní tělesné hmotnosti. Na základě analýzy pomocí propensity skóre (srovnávající pacienty s podobnými vstupními parametry) tří studií s celkem 6 031 pacienty sledovanými po dobu 12 měsíců²² bylo prokázáno, že pacienti léčení GLP-1 RA měli o 46 % nižší riziko rekurence fibrilace síní

po provedené radiofrekvenční ablacii. Tento účinek by měl být potvrzen v dalších studiích s delší dobou sledování pacientů.

Vliv GLP-1 RA na exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci

Analýzou pomocí propensity skóre byl srovnáván vliv inhibitorů SGLT2, GLP-1 RA a inhibitorů DPP-4 na první prezentaci nebo exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci u pacientů s diabetem 2. typu starších 40 let.²³ Riziko bylo významně (o 14 %) nižší u pacientů léčených GLP-1 RA ve srovnání s inhibitory DPP-4 a o 19 % nižší u pacientů léčených inhibitory SGLT2 ve srovnání s inhibitory DPP-4. U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí nebo s rizikem jejího vzniku by tak měly být GLP-1 RA a inhibitory SGLT2 preferovány.

Vliv GLP-1 RA na nealkoholickou steatohepatitidu

Semaglutid v dávce 0,4 mg jednou týdně zvýšil u pacientů s biopsky potvrzenou nealkoholickou steatohepatitidou (NASH – nebo nověji s metabolickou dysfunkcí asociovanou steatohepatitidou – MASH) a s jaterní fibrózou ve srovnání s placebem šanci na ústup NASH bez zhoršení fibrózy (59 % vs. 17 %, $p < 0,001$).²⁴ Paralelně klesla u pacientů léčených semaglutidem hmotnost o 13 %, zatímco v placebové větvi pouze o 1 %.

Vliv GLP-1 RA na kognitivní funkce a možná role GLP-1 RA v adiktologii

GLP-1 RA by měly mít pozitivní vliv také na kognitivní a behaviorální funkce, klinická data jsou zatím ale omeze-

ná a nejednoznačná. V současné době jsou testovány v několika studiích u pacientů s Alzheimerovou chorobou.²⁵ Recentní systematický přehled ukázal, že GLP-1 RA nemají vliv na markery Alzheimerovy choroby (amyloid beta ani tau protein) ani pozitivní efekt na kognitivní funkce, ale mohou mít příznivé metabolické účinky, např. pokles BMI, zlepšenou kontrolu diabetu a snad i lepší metabolismus glukózy v CNS a snazší transport glukózy přes hematoencefalickou bariéru demonstrovány pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) s fluorodeoxyglukózou.²⁶

Přibývá dokladů, že by GLP-1 RA mohly hrát roli v adiktologii.²⁷ V recentním systematickém přehledu bylo do finální analýzy zahrnuto 630 pacientů léčených ve třech studiích exenatidem a ve dvou studiích dulaglutidem. Ve třech studiích byl demonstrován významný vliv na abúzus alkoholu a nikotinu.

Hlavní nežádoucí účinky GLP-1 RA

GLP-1 RA jsou poměrně dobře tolerovány, nejčastějšími nežádoucími účinky liraglutidu ve studii LEADER byly nauzea vyžadující vysazení u 1,6 % pacientů (ve srovnání s 0,4 % pacientů na placebo) a nově vzniklá cholelitiáza (u 3,1 % pacientů na GLP-1 RA a u 1,0 % pacientů na placebo).²⁸

Závěr

GLP-1 RA jsou nejen účinnými antidiabetiky snižujícími tělesnou hmotnost s kardioprotektivními a renoprotektivními účinky, ale mají ještě řadu dalších pleiotropních pozitivních účinků, které by mohly být potenciálně využity v léčbě dalších onemocnění.

LITERATURA

- Henriksen JH, de Muckadell OB. Secretin, its discovery, and the introduction of the hormone concept. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:463–471.
- Creutzfeldt W. The (pre-)history of the incretin concept. *Rebul Pept* 2005;128:87–91.
- Holst JJ, Gasbjerg LS, Rosenkilde MM. The role of incretins on insulin function and glucose homeostasis. *Endocrinology* 2021;162:bqab065.
- Sharma D, Verma S, Vaidya S, et al. Recent updates on GLP-1 agonists: current advancements and challenges. *Biomed Pharmacother* 2018;108:952–962.
- Alicic RZ, Neumiller JJ. Incretin therapies for patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Clin Med* 2023;13:201.
- Lee B, Holstein-Rathlou NH, Sosnovtseva O, et al. Renoprotective effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors – is hemodynamics the key point? *Am J Physiol Cell Physiol* 2023;325:C243–C256.
- Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(Suppl 1):22–33.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;29:841–851.
- Lincoff M, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221–2232.
- Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024;391:109–121.
- Moiz A, Levett JY, Filion KB, et al. Long-term efficacy and safety of once-weekly semaglutide for weight loss in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2024;222:121–130.
- Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327:138–150.
- Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratz S, et al. Semaglutide vs tirzepatide for weight loss in adults with overweight or obesity. *JAMA Intern Med* 2024;184:1056–1064.
- Kow CS, Ramachandran DS, Hasan SS, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in the management of obstructive sleep apnea in individuals without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Sleep Med* 2025;129:40–44.
- Goud A, Zhong J, Peters M, et al. GLP-1 agonists and blood pressure: a review of the evidence. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:16.
- Ferdinand KD, White WB, Calhoun DA, et al. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2013;64:731–737.
- Kennedy C, Hayes P, Cicero AFG, et al. Semaglutide and blood pressure: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2024;45:4124–4134.

20. Barkmeier AJ, Herrin J, Swarna KS, et al. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, and sulfonylureas for sight-threatening diabetic retinopathy. *Ophthalmol Retina* 2024;8:943–952.
21. Saglietto A, Falasconi G, Penela D, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide reduces atrial fibrillation incidence: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2024;54:e14292.
22. Karakasis P, Fragakis N, Patoulias D, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on atrial fibrillation. Recurrence after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2024;41:3749–3756.
23. Ray A, Paik JM, Wexler DJ, et al. Glucose-Lowering Medications and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med* 2025:e247811.
24. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;25:1113–1124.
25. Hong C'T, Chen JH, Hu CJ. Role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Biomed Sci* 2024;31:102.
26. Liang Y, Doré V, Rowe C, et al. Clinical evidence for GLP-1 receptor agonists in Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis Rep* 2024;8:777–789.
27. Martinelli S, Mazzotta A, Longaroni M, et al. Potential role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in substance use disorder: a systematic review of randomized trials. *Drug Alcohol Depend* 2024;264:112424.
28. Mann JFE, Fonseca VA, Poulter NR, et al. Safety of liraglutide in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:465–473.

Kostní a minerálová nemoc asociovaná s chronickým onemocněním ledvin u malých dětí

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Oddělení dětské nefrologie, Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

SOUHRN

Kostní a minerálová nemoc asociovaná s chronickým onemocněním ledvin (CKD-MBD) představuje jednu z nejzávažnějších komplikací chronického onemocnění ledvin (CKD). Časná diagnostika a adekvátní terapie CKD-MBD jsou obzvláště důležité v dětském věku, kdy dochází k vývoji skeletu a cévního systému. Naprosto zásadní v terapii CKD-MBD jsou dietní doporučení, v současnosti máme navíc k dispozici řadu přípravků, kterými můžeme vývoj CKD-MBD ovlivnit. V případě perzistentní nekontrolovatelné hyperparatyreózy je ke zvážení zahájení dialýzy, výjimečně je nutno přistoupit k paratyreoidektomii. V tomto přehledovém článku jsou shrnuta aktuální doporučení pro přístup k malým dětem s CKD-MBD.

KLÍČOVÁ SLOVA: cinakalcet – CKD mineral and bone disorder – děti – dialýza – kostní metabolismus – sekundární hyperparatyreóza – vazač fosforu

Úvod

Kostní metabolismus představuje kontinuální proces novotvorby a mineralizace kosti osteoblasty a současně probíhající resorpce a remodelace kosti osteoklasty. Remodelace kosti je závislá nejen na interakci kostních buněk, ale i minerálů, některých hormonů a dalších faktorů, jako je svalová aktivita a hmotnostní zatížení kostí. Dětství a adolescence jsou zásadním obdobím pro formování zdravého skeletu i cévního systému. Právě v dětském věku může porucha regulace kostního metabolismu vést k růstovému selhávání, kostním deformitám a v neposlední řadě k postižení kardiovaskulárního systému. Ledviny hrají důležitou roli v regulaci minerálové a kostní homeostázy. Mají zásadní vliv na metabolismus vápníku i fosforu, fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF23) a na tvorbu aktivovaného vitamínu D. Také účinek parathormonu (PTH) se projeví působením na ledviny ovlivněním vstřebávání minerálů. Recentně byla publikována doporučení Evropské společnosti pro dětskou nefrologii pro diagnostiku a léčbu kostní a minerálové nemoci asociované s chronickým onemocněním ledvin, z anglického chronic kidney disease-metabolic bone disease (CKD-MBD) u malých dětí.¹ Předmětem tohoto sdělení je shrnout současný přístup k diagnostice a léčbě CKD-MBD právě u dětí nejnížší věkové kategorie.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je v dětském věku definováno jako ireverzibilní renální strukturální nebo funkční postižení trvající po dobu alespoň tří měsíců, které je spojeno s progresivní ztrátou funkce ledvin. Dle závažnosti jej lze rozdělit do pěti stadií (**tab. 1**).² Hodnotí se také albuminurie. Děti mladší dvou let mají nižší glomerulární filtraci, a proto pro ně používáme jiné normální hodnoty.

TAB. 1 Rozdělení chronického onemocnění ledvin dle závažnosti u dětí starších dvou let

Stadium CKD	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Funkce ledvin
Stadium 1	≥ 90	Normální nebo zvýšená
Stadium 2	60–89	Mírně snížená
Stadium 3a	45–59	Mírně až středně snížená
Stadium 3b	30–44	Středně až těžce snížená
Stadium 4	15–29	Těžce snížená
Stadium 5	< 15	Selhání ledvin

CKD – chronické onemocnění ledvin; GFR – glomerulární filtrace.

Patologický vliv CKD na metabolismus elektrolytů, vitamínu D, hormonů a stav kostí shrnujeme pod pojmem CKD-MBD. Definujeme jej jako přítomnost alespoň jedné z následujících patologií:³

- ▮ abnormality metabolismu kalcia, fosforu, PTH, FGF23 a vitamínu D;
- ▮ abnormality kostního obratu, mineralizace, objemového růstu či síly kosti;
- ▮ extraskeletální kalcifikace.

Renální osteodystrofie charakterizuje změny v kostní morfologii, které vznikly následkem CKD. Rozeznáváme čtyři subtypy renální osteodystrofie:⁴

- ▮ osteitis fibrosa cystica – typicky následek elevace hodnot PTH, vysoký kostní obrat, zvýšení počtu i aktivity osteoblastů i osteoklastů, progresse fibrózy dřene;
- ▮ adynamická kostní nemoc – vzniká obvykle následkem přílišné suprese PTH, nízký kostní obrat, snížení počtu i aktivity osteoblastů a osteoklastů;
- ▮ osteomalacie – snížená mineralizace kosti, může být spojena s vysokým i nízkým kostním obratem, zvýšený objem osteoidu;
- ▮ smíšená uremická osteodystrofie – kombinace osteitis fibrosa cystica a osteomalacie, vysoký kostní obrat a abnormální mineralizace.

Patogeneze CKD-MBD

Prvotní spouštěcí mechanismus není vždy zcela jasný, ale u části pacientů dochází již v časných stadiích CKD k elevaci hodnot fosfaturického hormonu FGF23. V této době je koncentrace fosforu i PTH v séru ještě obvykle v normě. S další progresí CKD elevace koncentrace FGF23 způsobuje zvýšenou exkreci fosforu a sníženou syntézu aktivního 1,25-dihydroxyvitamínu D, což vede ke sníženému vstřebávání kalcia a fosforu. V patogenezi se dále uplatňuje další fosfaturický hormon – PTH, který současně stimuluje syntézu 1,25-dihydroxyvitamínu D, jenž zvyšuje enterální absorpci kalcia i fosforu. Vlivem působení FGF23 jsou ale koncentrace 1,25-dihydroxyvitamínu D snižované, což spolu se sníženou koncentrací kalcia v séru

vede ke zvýšení hodnot PTH. Kostní tkáň se stává rezistentní k působení 1,25-dihydroxyvitamínu D i působením uremických toxinů.⁵ Následkem hyperparatyreózy dochází ke zvýšení kostního obratu a k resorpci a demineralizaci kosti. Současně pozorujeme vzhledem ke zvýšeným koncentracím kalcia a fosforu v séru jejich ukládání do stěny cév a do měkkých tkání.⁶

Vyšetření dítěte s podezřením na CKD-MBD

Po odebrání anamnézy se ve fyzikálním vyšetření zaměřujeme na příznaky kostní nemoci. Zajímá nás délka/výška, hmotnost a obvod hlavy dítěte, hodnoty v čase zaznamenáváme do růstových grafů. Posuzujeme psychomotorický vývoj dítěte. Pátráme po případných kostních deformitách či po známkách rachitidy, jako jsou rozšířená zápěstí, zesílení přechodu kostěné a chrupavčité části žeber (rachitický růženeč), cirkulární rýha deformující distální část hrudníku (Harrisonova rýha), deformity dlouhých kostí v době, kdy mají končetiny již funkční zapojení. Současně jsou nutné pravidelné kontroly biochemických ukazatelů CKD-MBD. U dětí s CKD 2. a vyššího stupně odebíráme krev k posouzení koncentrací kalcia v séru včetně ionizované formy, fosforu, alkalické fosfatázy, 25(OH)vitamínu D, PTH a bikarbonátu. K hodnocení bychom měli používat věkově vázané normy, protože např. potřeba kalcia je v určitých obdobích vyšší (v prvním roce života a v pubertě). Intenzivní dialýza může vést k chronické hypokalcemii, hypofosfatemii s následkem nedostatečné mineralizace kostí, může tak dojít ke vzniku rachitidy.⁷ Frekvenci kontroly parametrů kalciumfosfátového metabolismu u malých dětí s CKD ukazuje **tabulka 2**.

Vzhledem k postupné hormonální regulaci by se koncentrace PTH neměly hodnotit před jedním měsícem života ani u dětí s pokročilým CKD a také ne později než ve věku tří měsíců u jedinců s mírnější formou CKD. Naopak koncentrace 25(OH)vitamínu D u dětí s CKD bychom měli zjišťovat častěji, ideálně v prvních dvou týdnech života. Následně není obvykle zapotřebí koncentrace 25(OH)vitamínu D monitorovat častěji než jednou za tři měsíce. Výjimkou jsou pouze nedonošení novoro-

TAB. 2 Doporučení frekvence monitorace parametrů kalciumfosfátového metabolismu v měsících u dětí s chronickým onemocněním ledvin ve věku do dvou let

Stadium CKD		Mírné CKD	Středně závažné CKD	Závažné CKD
Věk 0–1 rok	Klinické vyšetření a antropometrie	1–3	0,5–2	0,25–1
	Ca, P, PTH, ALP, bikarbonát	3–6	1–3	0,25–1
	25(OH)vitamin D	6	3–6	3
Věk 1–2 roky	Klinické vyšetření a antropometrie	3–6	1–3	0,5–2
	Ca, P, PTH, ALP, bikarbonát	3–6	1–3	0,5–1
	25(OH)vitamin D	6–12	3–6	3

ALP – alkalická fosfatáza; Ca – vápník; CKD – chronické onemocnění ledvin; P – fosfor; PTH – parathormon.

TAB. 3 Doporučený denní příjem kalcia a fosforu

Věk	Kalcium (mg/den)	Fosfor (mg/den)
0–4 měsíce	220	120
4–12 měsíců	330–540	275–420
1–3 roky	450–700	250–500
4–10 let	700–1 000	440–800
11–17 let	900–1 300	640–1 250

zenci.⁸ Koncentraci bikarbonátu bychom měli udržovat v normě, u starších dětí na hodnotě ≥ 22 mmol/l. Nedostatečně korigovaná metabolická acidóza je známým rizikovým faktorem progresu CKD.⁹

Zobrazovací metody u dětí s CKD

Rentgenové snímky kostí by se u dětí s podezřením na CKD-MBD neměly provádět rutinně. Přínosné mohou být u malých dětí a u jedinců s nedostatečně kompenzovanou kostní nemocí. Standardně také neprovádíme magnetickou rezonanci, sonografii kostí či duální rentgenovou absorpciometrii.¹

Léčba CKD-MBD

Cílem terapie je udržení koncentrací kalcia, fosforu a alkalické fosfatázy v séru v normálním rozmezí pro daný věk dítěte. V současné době nemáme jasná data pro určení optimálních koncentrací PTH u dětí s CKD. Většina expertů doporučuje cílovou hodnotu pro děti s CKD ve stadiu 1–3 v normálním rozmezí, ve stadiu 4 mírně nad normou a ve stadiu 5 v rozmezí dvojnásobku až trojnásobku horní normy pro PTH.¹⁰ Součástí týmu pečujícího o děti s CKD má být nutriční specialista se zkušeností s danou problematikou. Příjem kalcia ze stravy a z medikace by neměl přesahovat dvojnásobek denního doporučeného příjmu (tab. 3). Výjimkou mohou být

např. pacienti v období růstového spurtu či malé děti léčené intenzivní hemodialýzou, kdy mohou být nároky na příjem kalcia vyšší. Pokud není příjem kalcia stravou dostatečný, lze jej u dětí s hyperparatyreózou suplementovat, u dialyzovaných pacientů lze použít roztok s vyšší koncentrací kalcia. V případě rozvoje hyperfosfatemie či sekundární hyperparatyreózy by příjem fosforu měl být na dolní hranici denního doporučeného příjmu. Je potřeba mít na paměti, že normální hodnoty fosforu u malých dětí jsou vyšší než u dětí starších. Naopak u dětí s hypofosfatemií je nutná substituce fosforu. Kojení je preferovanou metodou krmení malých dětí. Pokud si matka nepřeje kojit nebo kojit nemůže, je vhodné děti krmit umělým mlékem s vyšším zastoupením syrovátky v poměru ke kaseinu. Máme k dispozici i umělá mléka pro děti s pokročilým CKD s nižším obsahem kalcia a fosforu.¹¹ Základem restrikce příjmu fosforu je omezení konzumace zpracovaných potravin a živočišných bílkovin. Omezení příjmu fosforu by ale nemělo vést k nízké konzumaci bílkovin a kalcia. Při nedostatečné kontrole fosfatemie stravou podáváme dětem vazače fosforu (tab. 4); na prvním místě kalciové vazače fosforu, při rozvoji hyperkalcemie přistupujeme k léčbě sevelamer karbonátem. Účinnost a bezpečnost podání sevalamer karbonátu u dětí mladších šesti let však nebyly dostatečně studovány. Všichni novorozenci a kojenci by v prvním roce života měli dostávat nativní vitamin D, jehož koncentrace by se měla u dětí s CKD pohybovat v rozmezí 75–120 nmol/l. Aktivní vitamin D podáváme v co nejnižší dávce s cílem normalizovat hodnoty kalcia a cílové koncentrace PTH. Vitamin D (nativní, aktivní) by dítě mělo užívat ústy, nikoliv sondou či podáním do gastrostomie. Perzistentní nekontrolovaná hyperparatyreóza je důvodem ke zvážení zahájení/optimalizace dialýzy. U pacientů s nekontrolovanou přetrvávající závažnou hyperparatyreózou, kteří jsou adekvátně konzervativně léčeni, můžeme přistoupit k léčbě cinakalcetem za předpokladu, že sérové koncentrace kalcia jsou v pásmu vyšší normy či v pásmu hyperkalcemie. Rizikem léčby cinakalcetem je rozvoj symptomatické

TAB. 4 Vazače fosforu používané k léčbě hyperfosfatemie u dětí s chronickým onemocněním ledvin

Přípravek	Dávka	Nežádoucí účinky
kalcium karbonát	50–150 mg/kg/den rozdělená do 3–4 dávek	Hyperkalcemie Metabolická alkalóza
kalcium acetát	30–60 mg/kg/den rozdělená do 3 dávek	Hyperkalcemie
sevelamer karbonát	Děti starší 6 let, povrch těla $> 0,75$ – až $< 1,2$ m ² : 2,4 g/den rozdělená do 3 dávek Povrch těla $> 1,2$ m ² : 4,8 g/den rozdělená do 3 dávek; dávka se titruje o 0,4–0,8 g na dávku dle aktuálních hodnot fosforu	Metabolická alkalóza
sucroferric oxyhydroxide (směs polynukleárního oxyhydroxidu železitého, sacharózy a škrobů)	Věk ≥ 2 až < 6 let: 500 mg/den, max. 1 250 mg Věk ≥ 6 až < 9 let: 750 mg/den, max. 2 500 mg Věk ≥ 9 až < 12 let: 1 000 mg/den, max. 3 000 mg Věk ≥ 12 let: 1 500 mg/den, max. 3 000 mg	Akumulace železa

hypokalcemie.¹² Podávání cinacalcetu je indikováno u dětí starších tří let, ve výjimečných případech se může použít i u dialyzovaných dětí v časnějším věku za důsledného

monitorování parametrů kalciumfosfátového metabolismu.¹³ Při úplném selhání konzervativní léčby je namíste provedení paratyreoidektomie.¹

LITERATURA

1. Bacchetta J, Schmitt CP, Bakkaloglu SA, et al. Diagnosis and management of mineral and bone disorders in infants with CKD: clinical practice points from the ESPN CKD-MBD and Dialysis working groups and the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol* 2023;38:3163–3381.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105(4S):S117–S314.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011) 2017;7:1–59.
4. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children. *Semin Nephrol* 2013;33:169–179.
5. Ayoob RM, Mahan JD. Pediatric CKD-MBD: existing and emerging treatment approaches. *Pediatr Nephrol* 2022;37:2599–2614.
6. Hanudel MR, Salusky IB. Treatment of Pediatric Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:198–206.
7. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26–36.
8. Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, et al. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatr Res* 2014;75:75–80.
9. Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, et al. Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017;92:1507–1514.
10. Bakkaloglu SA, Bacchetta J, Lalayiannis AD, et al. Bone evaluation in paediatric chronic kidney disease: clinical practice points from the European Society for Paediatric Nephrology CKD-MBD and Dialysis working groups and CKD-MBD working group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:413–425.
11. Shaw V, Anderson C, Desloovere A, et al. Nutritional management of the infant with chronic kidney disease stages 2–5 and on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2023;38:87–103.
12. Bacchetta J, Schmitt CP, Ariceta G, et al. Cinacalcet use in paediatric dialysis: a position statement from the European Society for Paediatric Nephrology and the Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders Working Group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:47–64.
13. Bernardor J, Flammier S, Zagodzón I, et al. Safety and Efficacy of Cinacalcet in Children Aged Under 3 Years on Maintenance Dialysis. *Kidney Int Rep* 2024;9:2096–2109.

Iptakopan v léčbě IgA nefropatie – komplement nepochybně hraje roli!

Perkovic V, Barratt J, Rovin B, et al. Alternative complement pathway inhibition with iptacopan in IgA nephropathy.

N Engl J Med 2025;392:531–543.

KLÍČOVÁ SLOVA: atrasentan – glomerulární filtrace – chronické onemocnění ledvin – IgA nefropatie – iptakopan – proteinurie

V poslední době se zpřesňují poznatky o roli komplementu v patogenezi řady autoimunitních onemocnění, včetně IgA nefropatie (IgAN). Z histologických nálezů od pacientů s IgAN se již dlouho ví, že depozice komplementárních proteinů v postižených ledvinách je velmi častá a že zejména aktivace alternativní cesty komplementu zde pravděpodobně hraje důležitou roli. Proběhla řada studií u IgAN, které se v léčbě zaměřily na blokádu jak klasické, tak lektinové cesty aktivace komplementu; nověji se pozornost upřela ale právě na blokádu alternativní cesty aktivace komplementu.^{1,2}

Jedním z inhibitorů komplementu, který se zkouší (nejen u IgAN), je iptakopan, perorální monoklonální protilátka blokující komplementární faktor B (CFB). Ten patří, spolu s komplementárním faktorem C3, k hlavním proteinům aktivujícím alternativní cestu komplementu. Inhibice CFB vede k zablokování formování C3 konvertázy, což následně zabrání vzniku C3a a C5a a MAC (membrane attack complex).

Studie fáze 2 s iptakopaniem u IgAN, který se podával v různém dávkování, ukázala, že iptakopan snižoval proteinurii.³ Komentovaná studie APPLAUSE-IgAN je randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studií fáze 3 u nemocných s IgAN, která se zaměřila na efekt iptakopanu na snížení proteinurie a stabilizaci renální funkce u nemocných v riziku progresu onemocnění. Tato první publikovaná interim analýza se zaměřila na zhodnocení účinků léčby na proteinurii u prvních 250 nemocných z celkem 443 randomizovaných pacientů (222 randomizováno do větve s iptakopaniem a 221 do placebové větve). Kromě proteinurie se sledovala také potřeba podávat záchranou terapii či podstoupení některé z metod náhrady funkce ledvin (dialýza či transplantace). Vyhodnocení proběhlo po devíti měsících léčby nebo tam, kde

k ukončení léčby došlo do devíti měsíců od randomizace. Sledovaly se také bezpečnostní parametry léčby.

Pacienti, kteří měli vstupně proteinurii více než 1 g/g (definováno jako poměr protein/kreatinin z 24hodinového sběru moči – uPCR; odpovídá zhruba proteinurii kolem 1 g/den), byli v poměru 1 : 1 randomizováni k perorální terapii iptakopaniem v dávce 200 mg 2× denně nebo k placebo. Randomizace byla stratifikována podle etnika (Asiaté versus ostatní etnika), proteinurie (uPCR < 2 g/g anebo > 2 g/g) a podle úrovně odhadované glomerulární filtrace – eGFR (eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m² versus ≥ 45 ml/min/1,73 m²). Diagnóza IgAN musela být verifikována renální biopsií; u jedinců s eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² mohla být biopsie provedena v posledních pěti letech, u pacientů s eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m² pak neměla být starší dvou let a v biopsii fibróza tubulointersticia nesměla přesahovat 50 %. Všichni nemocní dostávali také standardní léčbu blokádu pomocí systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] či sartan), která byla během tří měsíců před randomizací titrována do maximální tolerované dávky. U všech pacientů bylo vyžadováno provedení vakcinace proti *Neisseria meningitidis* a proti *Streptococcus pneumoniae* a očkování proti *Haemophilus influenzae* typu B bylo doporučováno podle lokálních možností a dostupnosti.

Průměrný věk pacientů ve studii dosahoval 39 let, 47,6 % byly ženy a 51,2 % tvořili Asiaté. Průměrná hodnota eGFR činila 62,7 ml/min/1,73 m² v iptakopanové větvi a 65,5 ml/min/1,73 m² v placebové větvi. Průměrné hodnoty uPCR byly 1,81 g/g (interkvartilový rozptyl 1,36–2,66) v iptakopanové větvi a 1,87 (1,48–2,83) g/g v placebové větvi. Inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2) dostávalo kolem 13 % jedinců, v obou větvích podobně.

Po devíti měsících léčby byl adjustovaný geometrický průměr hodnoty uPCR v iptakopanové větvi o 38,3 % nižší než v placebové větvi (95% interval spolehlivosti [CI] 26,0–48,6; $p < 0,001$). Podobné hodnoty byly zaznamenány i u proteinurie měřené jako PCR z prvního ranního vzorku moči; iptakopan vykazoval o 35,8 % nižší hodnoty v porovnání s placebem. Lepší léčebný efekt byl při léčbě iptakopanem zaznamenán ve všech podskupinách definovaných podle věku, etnicity, vstupní hodnoty uPCR, eGFR, přítomnosti hematurie, skóre MEST či předchozí podávané imunosupresivní léčby. Procento pacientů, kteří měli po devíti měsících uPCR < 1 g/g a nevyžadovali žádnou záchrannou nebo alternativní léčbu a nedospěli do potřeby náhrady funkce ledvin, bylo v iptakopanové větvi vyšší než v placebové (42,5 % vs. 21,9 %, poměr šancí [odds ratio, OR] 3,12).

V době provádění interim analýzy méně nemocných v iptakopanové větvi přerušilo léčbu nebo ukončilo studii než v placebové větvi (16,0 % vs. 28 %). Hlavními důvody pro ukončení studie byly dosažení renálních cílových ukazatelů nebo potřeba podávat záchrannou či alternativní

terapii (u 1,6 % pacientů v iptakopanové větvi vs. u 8 % nemocných v placebové větvi). Žádný nemocný na iptakopan nedospěl po devíti měsících léčby do dialýzy, v placebové větvi to byli dva nemocní.

Ve studii nebyla zaznamenána žádná neočekávaná bezpečnostní rizika při léčbě iptakopanem. Výskyt nežádoucích účinků léčby byl v obou větvích srovnatelný; většina nežádoucích účinků byla mírných a reverzibilních. Léčba iptakopanem nebyla spojena se zvýšeným rizikem infekčních komplikací, což není až tak překvapivé, protože léčba inhibitory komplementu obecně nevykazuje významnější imunosupresivní efekt. Jen malé procento pacientů (2,7 % v obou větvích) vysadilo léčbu z důvodů nějakých nežádoucích příhod.

Závěrem autoři této první analýzy studie APPLAUSE-IgAN uzavírají, že iptakopan je velmi efektivní ve snižování proteinurie u této skupiny nemocných. Na vyhodnocení efektu léčby na renální funkci si ještě budeme muset počkat, nicméně dostupná data naznačují, že i v tomto ohledu můžeme očekávat pozitivní výsledky.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

V poslední době byla publikována celá řada studií, které se zaměřily na léčbu IgAN jako nejčastější primární glomerulonefritidy, která může u řady nemocných vést k renálnímu selhání. Většina z nich ukázala pozitivní efekt na snížení proteinurie a stabilizaci eGFR v podobném rozsahu jako komentovaná studie s iptakopanem. Šlo například o topicky působící kortikoid budesonid (Nefecon),⁴ sparsentan (kombinovaný antagonist receptoru pro angiotenzin a endotelin)^{5,6} nebo samotný inhibitor endotelinového receptoru typu A atrasentan.⁷ Naproti tomu studie s narsoplimabem, inhibitorem lektinové cesty aktivace komplementu, neukázala přesvědčivý efekt této léčby na sledované renální parametry.⁸

Terapie iptakopanem v komentované studii vedla k výraznějšímu snížení proteinurie v porovnání s placebem (o 38,3 %) a vyšší procento pacientů dosáhlo hodnoty uPCR < 1 g/g, resp. $< 0,5$ g/g. To je nesmírně důležité z pohledu snížení rizika další progresu chronického onemocnění ledvin a stabilizace eGFR. Proto také v aktivní větvi žádný z nemocných nedospěl k náhradě funkce ledvin dialýzou či transplantací. Efekt na snížení proteinurie byl patrný již od druhého týdne léčby a přetrvával (nebo se ještě zlepšoval) během celého období devíti měsíců. Stejněho efektu na snížení proteinurie bylo dosaženo i u jedinců, kteří byli kromě blokády RAAS léčeni i inhibitory SGLT2; to nepřímo podporuje skutečnost, že je zde aditivní efekt kombinací léčby. Do budoucna tedy

nelze vyloučit, že „standardem“ léčby u IgAN bude kombinace blokády RAAS + inhibitor SGLT2 + inhibitor komplementu, potencovaná eventuálně ještě o antagonisty endotelinu.

Kromě ovlivnění proteinurie jako nejdůležitějšího parametru studie ale ukázala i vliv léčby na některé další biomarkery, jako jsou hematurie či normalizace vstupně výrazně zvýšených hodnot MAC měřených v moči pacientů. Toto pozorování nepřímo ukazuje na pozitivní vliv léčby na utlumení aktivity alternativní cesty komplementu v renální tkáni, a tím zklidnění „zánětu“ doprovázejícího aktivní renální léze. MAC navíc vyvolává apoptózu a disrupci glomerulární filtrační bariéry, což vede ke zvýšenému uvolnění proteáz a cytokinů a ke zvýšené tvorbě extracelulární matrix.² Výsledkem všech těchto dějů je pak akcelerace jizvení v ledvinách postižených IgAN.

Nezanedbatelným pozitivem léčby iptakopanem je to, že léčba byla velmi dobře tolerována a že jde o perorální léčbu. To výrazně zvyšuje compliance nemocných k léčbě a nezatěžuje systém zdravotní péče dalšími náklady, jako je podávání intravenózních infuzí či léčba nežádoucích účinků, zejména infekcí.

I když studie APPLAUSE-IgAN ještě dále pokračuje do celkové doby léčby dva roky, kdy bude zejména sledovat efekt na pokles eGFR, tato pozitivní data o ovlivnění proteinurie vedla k tomu, že americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) povolil u iptakopan zrychlené schvalovací řízení pro léčbu IgAN.

LITERATURA

1. Rizk DV, Maillard N, Julian BA, et al. The emerging role of complement proteins as a target for therapy of IgA nephropathy. *Front Immunol* 2019;10:504.
2. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, et al. Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1503–1512.
3. Zhang H, Rizk DV, Perkovic V, et al. Results of a randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study propose iptacopan as an alternative complement pathway inhibitor for IgA nephropathy. *Kidney Int* 2024;105:189–199.
4. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:859–870.
5. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet* 2023;401:1584–1594.
6. 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.
7. Heerspink HJL, Jardine M, Kohan DE, et al. Atrasentan in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2025;392:544–554.
8. Omeros Corporation provides update on interim analysis of ARTEMIS-IGAN phase 3 trial of narsoplimab in IgA nephropathy. Press release of Omeros. Online. In: investor.omeros.com. Seattle, October 16, 2023. Dostupné z: <https://investor.omeros.com/news-releases/news-release-details/omeros-corporation-provides-update-interim-analysis-artemis-igan> [citováno 2025-03-04].

Obinutuzumab – nová léčba pro pacienty s aktivní lupusovou nefritidou

Furie RA, Rovin BH, Garg JP, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in active lupus nephritis. *N Engl J Med* 2025, Feb 7, doi:10.1056/NEJMoa2410965. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: deplece B lymfocytů - lupusová nefritida - obinutuzumab - rituximab - systémový lupus erythematodes

Krátkodobá i dlouhodobá prognóza pacientů s aktivní lupusovou nefritidou zůstává přes recentní rozšíření terapeutických možností o belimumab a voklosporin stále suboptimální.^{1,2}

Obinutuzumab je monoklonální protilátka 2. typu proti antigenu CD20 exprimovanému B lymfocyty, která je u pacientů s chronickou lymfatickou leukémií a folikulárním lymfomem účinnější než rituximab, monoklonální protilátka proti antigenu CD20 1. typu.³

Ve studii fáze 2 (NOBILITY)⁴ byla srovnávána účinnost obinutuzumabu přidaného ke standardní léčbě (mykofenolát mofetil a kortikosteroidy) se standardní léčbou. Přidání obinutuzumabu zvýšilo ve srovnání s placebem podíl pacientů, kteří dosáhli v 52., 76. a 104. týdnu kompletní renální odpovědi. Obinutuzumab také prodloužil čas do relapsu a nepříznivé renální prognózy (definované jako složený ukazatel selhání léčby, zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru nebo úmrtí) a zpomalil rychlost ztráty odhadované glomerulární filtrace.⁵

V komentované dvojité zaslepené studii fáze 3 bylo 271 pacientů ve věku 18–75 let s bioticky potvrzenou aktivní lupusovou nefritidou třídy III a IV (eventuálně se současnou třídou V) nejdéle šest měsíců před vstupem do studie, s poměrem protein/kreatinin > 1 g/g (cca 0,1 g/mmol kreatininu) a pozitivními antinukleárními protilátkami v titru $\geq 1 : 80$ v poměru 1 : 1 ke standardní léčbě prednisonem a mykofenolátem (s povinnou rychlou detrací prednisonu – na 7,5 mg denně do 12. týdne a 5 mg denně do 24. týdne) a s infuzemi placeba nebo ke standardní léčbě s infuzemi obinutuzumabu v dávce 1 000 mg vstupně a dále po 2, 24, 25 a 52 týdnech nebo (v aktivní větvi) navíc k přídatné dávce obinutuzumabu v 50. týdnu léčby. Podání přídatné dávky mělo umožnit srovnat přetrvávající efekt obou režimů po 76. týdnu léčby a napomoci k optimalizaci budoucí dlouhodobé léčby obinutuzumabem.

Hlavními vylučovacími kritérii byla odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² (< 0,5 ml/s/1,73 m²) nebo terminální fáze chronického selhání ledvin vyžadující léčbu dialýzou nebo transplantací; aktivní infekce, léčba monoklonálními protilátkami proti CD20 v průběhu devíti měsíců před screeningem nebo léčba cyklofosfamidem, takrolimem, cyklosporinem nebo voklosporinem v posledních dvou měsících před screeningem. V rámci randomizace byli pacienti stratifikováni podle geografické oblasti (Spojené státy americké a Kanada, Latinská Amerika a karibská oblast nebo ostatní) a rasy (pacienti černošského původu a ostatní).

Primárním cílovým parametrem (endpointem) byla kompletní renální odpověď v 76. týdnu, která byla definována jako pokles poměru protein/kreatinin na < 0,5 g/g se současným udržením eGFR (kalkulované dle CKD-EPI [Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration] 2009) na ≥ 85 % vstupní hodnoty bez nutnosti záchranné léčby, bez selhání léčby, úmrtí nebo časného odstoupení ze studie. Selhání léčby bylo definováno jako nutnost dialýzy nebo transplantace, záchranné léčby (s výjimkou zvýšení dávky kortikosteroidů) nebo klinicky významné a přetrvávající zhoršení poměru protein/kreatinin nebo eGFR po 24. týdnu léčby, které bylo jako selhání léčby interpretováno investigátorem.

Hlavními sekundárními cílovými parametry (endpoints) byla kompletní renální odpověď v 76. týdnu s dávkou prednisonu $\leq 7,5$ mg denně mezi 64.–76. týdnem studie a poměr protein/kreatinin < 0,8 g/g bez selhání léčby a/nebo nutnosti záchranné léčby, změna eGFR mezi vstupem do studie a 76. týdnem studie a mortalita. Současně byla na začátku i na konci studie hodnocena únava pomocí skóre FACIT-F. Parciální renální odpověď byla definována jako pokles poměru protein/kreatinin o ≥ 50 % na < 1 g/g kreatininu.

Průměrný věk pacientů/pacientek zařazených do studie byl 33 let, 84,5 % byly ženy. Afroameričané představovali

14,8 %, asijská populace 5,9 % a Hispánci 57,6 %. Střední doba od stanovení diagnózy lupusové nefritidy činila u pacientů s již dříve diagnostikovanou lupusovou nefritidou přibližně 35 měsíců. Průměrná vstupní eGFR dosáhla u pacientů léčených obinutuzumabem $102,8 \pm 29,3$ ml/min/1,73 m² a $101,9 \pm 32,2$ ml/min/1,73 m². Průměrný vstupní poměr protein/kreatinin byl u pacientů léčených obinutuzumabem $3,14 \pm 2,99$ g/g a u pacientů na placebo $3,53 \pm 2,76$ g/g.

Kompletní renální odpověď byla v 76. týdnu pozorována u 46,4 % pacientů léčených obinutuzumabem a u 33,1 % pacientů na placebo ($p = 0,02$). Velmi podobný byl rozdíl v kompletní renální odpovědi se současnou redukcí prednisonu pod 7,5 mg denně (42,7 % vs. 30,9 %, $p = 0,04$). Selhání léčby, resp. nutnost podání záchranné léčby byly častější u pacientů na placebo (17,6 % vs. 3,7 %, resp. 17,6 % vs. 5,9 %).

eGFR od vstupu do studie do 76. týdne studie u pacientů na obinutuzumabu vzrostla o $2,31 \pm 2,71$ ml/min/1,73 m², zatímco u pacientů na standardní léčbě – placebo – ve stejné době poklesla o $1,54 \pm 2,71$ ml/min/1,73 m².

Úmrtí nebo progresse chronického onemocnění ledvin (CKD) se v 76. týdnu vyskytly u 18,9 % pacientů léčených obinutuzumabem a u 35,6 % pacientů na placebo. V obou skupinách došlo k mírnému poklesu stupně únavy.

KOMENTÁŘ

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

Vzhledem k tomu, že B lymfocyty hrají v patogenezi lupusové nefritidy významnou roli, mělo by mít navození deplece B lymfocytů na vývoj lupusové nefritidy výrazný pozitivní vliv. Studie LUNAR (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab) ale neprokázala u pacientů léčených rituximabem ve srovnání s placebem častější navození kompletní renální odpovědi.^{6,7} Ve studii fáze 2 (NOBILITY)⁴ ale pacienti léčení obinutuzumabem přidáním ke standardní léčbě měli ve srovnání s pacienty jen na standardní terapii častější kompletní renální odpověď.

Komentovaná studie REGENCY výsledky studie NOBILITY potvrdila: kombinace obinutuzumabu se standardní terapií ve srovnání s kombinací placebo se standardní terapií významně zvýšila podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní renální odpovědi. Větší rozdíl v podílu pacientů, kteří dosáhli kompletní renální odpovědi, byl pozorován (podobně jako ve studii NOBILITY – 16) v podskupinách pacientů s vysokou aktivitou onemocnění (poměrem protein/kreatinin > 3 g/g kreatininu, nízkou hodnotou C3 nebo C4 složek komplementu a vysokým titrem protilátek proti ds-DNA u pacientů s lupusovou nefritidou třídy IV nebo s kombinací třídy IV a třídy V).

Obinutuzumab (který patří mezi typ II protilátek proti CD20) navozuje ve srovnání s rituximabem (typ I) výraznější depleci B lymfocytů v důsledku usnadněné protilátkou zprostředkované buněčné cytotoxicity a protilátkou zprostředkované fagocytózy.³ Obinutuzumab navozuje depleci B lymfocytů nejen v periferní krvi, ale také v tkáních.⁸ U pacientů

Efekt obinutuzumabu byl konzistentní v různých predefinovaných podskupinách s různými typy lupusové nefritidy, různou vstupní proteinurií a sérologickou aktivitou (C3, C4, titr protilátek proti dvojlátkové DNA). Přídavná infuze obinutuzumabu v 50. týdnu neměla vliv na kompletní renální odpověď v 76. týdnu. U mužů léčených standardní léčbou se vyskytla kompletní renální odpověď častěji než u žen.

U pacientů léčených obinutuzumabem byl ve srovnání s placebem výraznější vzestup hodnot C3 a C4 a výraznější pokles titru anti-ds-DNA protilátek a také vyšší procento pacientů s kompletní deplecí B lymfocytů.

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 32,4 % pacientů léčených obinutuzumabem a u 18,2 % pacientů léčených placebem. U pacientů léčených obinutuzumabem šlo nejčastěji o infekce, včetně infekce covid-19. Pokud byly prokázány nebo pravděpodobné infekce virem covid-19 vyřazeny, byl rozdíl v závažných infekcích mezi pacienty léčenými obinutuzumabem (11 %) a placebem (7,6 %) minimální.

V průběhu studie zemřeli tři pacienti ve větvi s obinutuzumabem (dva na covidovou pneumonii a jeden na komplikace související s nefrotickým syndromem) a jeden pacient na standardní léčbě (na infekci covid-19).

s chronickou lymfatickou leukémií je obinutuzumab účinnější než rituximab.

Výskyt závažných nežádoucích účinků, včetně infekcí a incidence neutropenie, byl vyšší u pacientů léčených obinutuzumabem než u pacientů na placebo. Větší počet infekčních komplikací u pacientů léčených obinutuzumabem ve srovnání s placebem souvisel zejména s vyšším počtem infekcí covid-19, což jistě souvisí s tím, že nábor do studie byl zahájen čtyři měsíce po vyhlášení pandemického stavu v důsledku infekce SARS-CoV-2. Infekce covid-19 se vyskytovaly zejména na začátku pandemie předtím, než bylo dostupné účinné očkování a antivirová terapie. Ve druhé polovině studie se již infekce covid-19 nevyskytovaly. Ve studii NOBILITY, která proběhla před pandemií covidu-19, byl výskyt závažných nežádoucích účinků, závažných infekcí a úmrtí u pacientů na obinutuzumabu nižší než u pacientů na placebo, dávka obinutuzumabu ve studii NOBILITY byla ale nižší než v komentované studii REGENCY.¹ Očkování zřejmě podstatným způsobem snižuje riziko infekce covid-19 a riziko infekce covid-19 u neočkovaných pacientů by mělo být při rozhodování o léčbě obinutuzumabem zvaženo.

Podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní renální odpovědi na placebo, byl u mužů o 40 % vyšší než u žen (rozdíl může být způsoben chybou malých čísel a souvisel i s malým počtem mužů ve studii).

Zatímco ve studii NOBILITY obinutuzumab významně zpomalil pokles eGFR, ve studii REGENCY se rozdíl mezi

vstupní eGFR a eGFR v 76. týdnu studie mezi pacienty léčenými obinutuzumabem a placebem významně nelišil (data pro 104. týden zatím nejsou k dispozici). Statisticky významný rozdíl ve snížení proteinurie by se ale měl v dlouhodobém sledování projevit i na rozdíl v rychlosti ztráty eGFR a riziku vývoje do selhání ledvin.⁹

Obinutuzumab tak představuje novou, účinnou alternativu vstupní léčby aktivní lupusové nefritidy a výsledky studie REGENCY jistě povedou k další modifikaci recentně publikovaných guidelines KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) pro léčbu lupusové nefritidy,¹⁰ která doporučují

u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou a velkou proteinurií jako přídatnou léčbu voklosporin a u pacientů s nižší proteinurií a/nebo sníženou renální funkcí belimumab. Obinutuzumab je srovnatelně účinný u obou takto definovaných skupin pacientů. Nepochybnou výhodou léčby obinutuzumabem je také jednoduchost (omezený počet infuzí) a garance vysoké adherence k léčbě.

U všech novějších způsobů léčby bude velmi důležité dlouhodobé sledování léčených pacientů a vliv různých nových způsobů léčby na stále relativně vysoké riziko chronického selhání ledvin u pacientek s lupusovou nefritidou.

LITERATURA

1. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117–1128.
2. 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.
3. Mössner E, Brünker P, Moser S. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* 2010;115:4393–4402.
4. Furie RA, Aroca G, Cascino MD. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:100–107.
5. Rovin BH, Furie RA, Ross Terres JA, et al. Kidney outcomes and preservation of kidney function with obinutuzumab in patients with lupus nephritis: a post hoc analysis of the NOBILITY trial. *Arthritis Rheumatol* 2024;76:247–254.
6. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215–1226.
7. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1502–1509.
8. Reddy V, Klein C, Isenberg DA, et al. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1227–1237.
9. 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:e000123.
10. Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int* 2024;105:31–34.

Chlortalidon vs. hydrochlorothiazid a renální výsledky u pacientů s hypertenzí: sekundární analýza randomizované klinické studie

Ishani A, Hau C, Raju S, et al. Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide and Kidney Outcomes in Patients With Hypertension: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.

JAMA Netw Open 2024;7(12):e2449576.

KLÍČOVÁ SLOVA: Diuretic Comparison Project - hydrochlorothiazid - hypertenze - chlortalidon - chronické onemocnění ledvin

Článek uvádí data z prespecifikované sekundární analýzy randomizované studie Projekt porovnání diuretik (Diuretic Comparison Project – DCP). Hlavní studie probíhala v období mezi červnem 2016 a červnem 2022 a výsledky byly již dříve publikovány.¹ Šlo o multicentrickou studii v populaci systému Veteran Affairs. Zařazovacími kritérii byly věk 65 let a více, diagnóza hypertenze, poslední systolický tlak 120 mm Hg a více a aktivní užívání hydrochlorothiazidu 25 mg nebo 50 mg. Jakákoliv hodnota glomerulární filtrace nebyla vylučovacím kritériem. Spolupracující lékaři měli screenovací systém přímo ve své databázi. Pacienti tak byli vyhledáni elektronicky a poté jim bylo rozesláno pozvání do studie. Informovaný souhlas byl sdělen telefonicky. Studijní sestry následně zkontrolovaly, zda pacient odpovídá zařazovacím a vylučovacím kritériím.

Pacienti byli poté randomizováni k pokračování medikace hydrochlorothiazidem nebo ke změně na chlortalidon ve farmakologicky podobné dávce (poloviční oproti původní dávce hydrochlorothiazidu). Studie byla nezaslepená a léky byly standardně vydávány lékárnou a nebyly označeny jako studijní medikace. Užívání léků bylo hodnoceno podle záznamů lékárny, za ukončení bylo považováno déle než 90 dnů bez léku. Jinak veškerá další medikace a péče probíhaly jako obvykle a nebyly organizovány speciální studijní návštěvy.

Pro komentovanou prespecifikovanou analýzu byla původní studie prodloužena o 1,5 roku do prosince 2023. Zařazení byli původně randomizovaní pacienti, kteří měli k dispozici úvodní hodnotu kreatininu a alespoň jednu další hodnotu.

Složený primární výsledný ukazatel zahrnoval zdvojnásobení koncentrace kreatininu, terminální odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m² nebo zahájení dialýzy. Exploratorními výslednými parametry byly 1) alternativní výsledný parametr složený ze 40% poklesu eGFR, terminální eGFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo zahájení dialýzy, 2) incidence nového chronického onemocnění ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) u těch, kteří předtím neměli chronické onemocnění ledvin (CKD), a 3) roční změna eGFR. Dále se hodnotila incidence hypokalemie a hospitalizace pro akutní renální selhání.

Data z lékáren byla také použita ke sledování preskripce inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), blokátorů angiotenzinových receptorů, spironolaktonu, eplerenonu, kličkových diuretik, gliflozinů a suplementů draslíku.

Statistické analýzy byly provedeny na podkladě metody „intention-to-treat“ za pomoci standardních statistických testů. Výsledky jsou prezentovány jako průměr ± směrodatná odchylka (SD), medián (interkvartilové rozmezí), případně jako absolutní číslo (procenta).

Výsledek: 12 265 pacientů bylo randomizováno, 6 118 k chlortalidonu a 6 147 k hydrochlorothiazidu. Počáteční medián věku činil 71 (69–75) let, 96,8 % byli muži a 3,2 % ženy, 77,6 % běloši; eGFR dosahovala 71,2 (59,0–85,0) ml/min/1,73 m², medián systolického tlaku (STK) byl 139 (131–152) mm Hg, CKD mělo 3 227 (26,3 %) pacientů. Základní demografické a zdravotní charakteristiky se mezi skupinami nelišily, téměř 50 % randomizovaných mělo diabetes, 8 % anamnézu kardiálního selhání.

Primární výsledný parametr se nelišil mezi skupinami: 369 ze 6 118 (6,0 %) pacientů vs. 396 ze 6 147 (6,4 %) pacientů (poměr rizik [HR] 0,94; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,81–1,08; $p = 0,37$). Byl však významně nižší ve skupině s chlortalidonem u pacientů mladších než 72 let (HR 0,84, CI 0,70–0,99, $p = 0,03$). Složený exploratorní výsledný parametr se nelišil ani mezi skupinami: 778 (12,7 %) pacientů ve skupině s chlortalidonem vs. 818 (13,3 %) pacientů ve skupině s hydrochlorothiazidem (HR 0,96; 95% CI 0,87–1,06; $p = 0,39$). U pacientů bez CKD na začátku se CKD nově rozvinula v 1 900 z 9 038 (21,0 %) případů a nelišila se mezi skupinami (961 z 4 520 [21,3 %] pacientů ve skupině s chlortalidonem vs. 939 z 4 518 [20,8 %] pacientů ve skupině s hydrochlorothiazidem; $p = 0,59$). Celková průměrná změna eGFR činila $-1,0$ ml/min/1,73 m²/rok bez rozdílu mezi skupinami ($-1,0 \pm 79$ v ml/min/1,73 m²/rok ve skupině s chlortalidonem vs. $-1,1 \pm 8,9$ ml/min/1,73 m²/rok ve skupině s hydrochlorothiazidem; $p = 0,18$).

Hospitalizace pro akutní poškození ledvin (AKI) se nelišily mezi skupinami. Incidence hypokalemie ($< 3,1$ mmol/l) byla častější u pacientů s chlortalidonem – 400 (6,5 %) výskytů – oproti 293 (4,8 %) výskytům u pacientů s hydrochlorothiazidem; $p < 0,001$. Častější byly u pacientů s chlortalidonem hospitalizace pro hypokalemii, ale rozdíl

nebyl statisticky významný. Významný rozdíl byl nalezen pouze u pacientů bez CKD (161 [3,6 %] pacientů u chlortalidonu, 123 [2,7 %] pacientů u hydrochlorothiazidu, $p = 0,03$).

Silnou stránkou studie byla podle autorů její randomizace. Síla studie nebyla dopředu počítána, ale autoři soudí, že šířka intervalu spolehlivosti podporuje názor, že studie byla dostatečně silná. Neexistovala žádná vylučovací kritéria ohledně renální funkce, ale většina pacientů neměla CKD. Pragmatické uspořádání studie dovolilo zahrnout i pacienty v zemědělských oblastech. Data pocházela z relativně dlouhé doby sledování. Vzhledem k uspořádání studie data pravděpodobně dobře odrážejí výsledky v reálném užívání.

Nedostatky studie spočívají podle autorů v tom, že zařadila jen pacienty již delší dobu užívající hydrochlorothiazid. Randomizace k chlortalidonu vedla ke změně dosud užívaného léku a následně více k návratům zpátky k hydrochlorothiazidu než k opačné výměně léků. Neuskutečnily se žádné odběry podle protokolu. Zahájení dialýzy bylo hodnoceno na základě požadavků na financování, což má vysokou specificitu, ale nízkou senzitivitu. Další limitací je to, že 95 % pacientů užívalo nižší dávku hydrochlorothiazidu nebo chlortalidonu, takže účinky vyšší dávky by mohly být jiné z hlediska účinku i z hlediska počtu nežádoucích příhod.

KOMENTÁŘ

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

Indapamid a hydrochlorothiazid jsou obě thiazidová diuretika, ale v některých parametrech se zásadně liší. Podle souhrnu údajů o přípravku (SPC) se hydrochlorothiazid v organismu nemetabolizuje a v nezměněné formě se vylučuje močí. Jeho poločas je 6–15 hodin. Podle SPC je kontraindikováno podávání u pacientů s glomerulární filtrací nižší než 30 ml/min/1,73 m². Chlortalidon se v plazmě váže na bílkoviny a proniká do erytrocytů, kde je koncentrace 50–80krát vyšší než v plazmě. Jeho poločas je velmi dlouhý – 40–50 hodin, může dosahovat až 98 hodin. Přestože působí na stejném místě nefronu jako ostatní thiazidová diuretika, je doporučeno nepodávat ho až při glomerulární filtraci < 10 ml/min/1,73 m². U nás je chlortalidon dostupný pouze jako Amicloton v kombinaci s amiloridem nebo Tenoretic v kombinaci s betablokátozem, což omezuje jeho využití, a to zejména u pacientů s tendencí k hyperkalemii.

Komentovaný článek se nezmiňuje o tom, že by se léky vysazovaly při poklesu glomerulární filtrace, přestože někteří pacienti se dopracovali až k náhradě funkce ledvin. Už v době randomizace ale mělo celkem 283 pacientů CKD 4, proto by hydrochlorothiazid už neměli užívat, natož pokračovat v jeho užívání.

Studie se také zaměřila jen na úmrtí z příčin jiných, než je malignita. Vzhledem k tomu, že užívání hydrochlorothiazidu je asociováno s vyšším rizikem nemelanomových kožních nádorů,

bylo by asi vhodné se na tuto informaci zaměřit a komentovat ji, i když nelze předpokládat, že by počet případů měl statistickou sílu. Medián užívání hydrochlorothiazidu byl devět let před zahájením studie, takže po dobu sledování po randomizaci, která byla podstatně kratší, by se dal těžko prokázat signifikantní rozdíl.

Za další slabou stránku považují fakt, že jako hypokalemie byla určena až hodnota nižší než 3,1 mmol/l kalia. Alespoň podle našich laboratorních metod je to jistě hodně pod dolní hranici normy. Poměr rizik by tak mohl být jiný, pokud by se hodnotily i mírnější stupně hypokalemie.

Studie zahrnula pouze 3,2 % (celkem 389) žen, pro jakékoli analýzy v této skupině tedy nemá statistickou sílu. Studie s opačným poměrem pohlaví by nepochybně neprošla, pokud by se nejednalo o gynekologické nebo hormonální problémy. Samozřejmě je to dáno dostupnou populací, systém Veteran affairs se zaměřuje na vojenské veterány, kde více žen zastoupeno nebude, alespoň dokud nebude „veterány“ současná generace – v dnešní americké armádě je více než 17 % žen.² Za naprostý lapsus autorů ovšem považují to, že tento fakt vůbec nezmiňují ve slabých stránkách své práce.

Původní studie DCP neprokázala signifikantní rozdíl mezi hydrochlorothiazidem a chlortalidonem. Kromě původní publikace byly zveřejněny také výsledky prespecifikované analýzy u pacientů s anamnézou předchozího infarktu nebo cévní

mozkové příhody, kde chlortalidon zlepšil primární výsledný parametr složený z cévní mozkové příhody, infarktu myokardu, urgentní koronární revaskularizace z důvodu nestabilní anginy pectoris, hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z nemaligní příčiny.³ Výsledky tedy nejsou jednoznačně pro chlortalidon nebo hydrochlorothiazid nebo proti chlortalidonu nebo hydrochlorothiazidu, ale u některých skupin pacientů může být chlortalidon možná poněkud vhodnější, zejména pokud se bude pečlivě kontrolovat koncentrace draslíku.

Další podobné studie nejspíše nebudou uspořádány, protože se nepodařilo prokázat, že by jedna ze zkoumaných substancí byla lepší než druhá. Zajímavé je, že se podobně velké studie s přímým porovnáním nedají dohledat pro indapamid, přestože je hojně využíván. Volba diuretika u pacientů až do stadia CKD 3b je tedy na zvažení ošetřujícího lékaře a dle prezentované práce jsou z renálního hlediska oba léky rovnocenné. Je ovšem třeba dávat pozor na riziko hypokalemie, zejména u chlortalidonu.

LITERATURA

1. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, et al. Chlortalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2022;387:2401–2410.
2. Department of Defense Releases Annual Demographics Report – Upward Trend in Number of Women Serving Continues. Online. Dostupné z: <https://www.defense.gov/News/Releases/Release/article/3246268/department-of-defense-releases-annual-demographics-report-upward-trend-in-number/>. [citováno 2025-03-14].
3. Ishani A, Hau C, Cushman WC, et al. Chlortalidone vs Hydrochlorothiazide for Hypertension Treatment After Myocardial Infarction or Stroke: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2411081.

Everolimus v léčbě polyomavirové infekce po transplantaci ledviny

Caillard S, Meyer N, Solis M, et al. Insights from the BKEVER Trial comparing everolimus versus mycophenolate mofetil for BK Polyomavirus infection in kidney transplant recipients.

Kidney Int 2025;107:338–347.

KLÍČOVÁ SLOVA: everolimus – inhibitory mTOR – polyomavirus BK – randomizovaná kontrolovaná studie – transplantace ledviny

Infekce polyomavirem BK (BKV) je u pacientů po transplantaci ledviny závažnou komplikací, která může způsobit tubulointersticiální nefritidu štěpu, tzv. polyomavirovou nefropatii (PVAN) s následným zhoršením renální funkce a ve střednědobém horizontu se selháním štěpu u 15–28 % pacientů.^{1,2} Při absenci účinného antivirotika není jasné, jak nejlépe zamezit přechodu asymptomatické replikace BKV do klinicky závažné PVAN. Autoři komentované multicentrické randomizované studie porovnávali inhibitor mTOR (mammalian target of rapamycin) everolimus a standardní redukci imunosuprese v léčbě replikace BKV v plazmě (viremie BKV).³ V 16 francouzských transplantacích centrech bylo celkem 130 dospělých pacientů po transplantaci ledviny s viremíí BKV ($\geq 2,8$ log, resp. ≥ 631 kopií/ml) randomizováno k převodu na everolimus (cílové koncentrace 3–8 ng/ml, s vysazením mykofenolát mofetilu) nebo k 50% redukci dávky mykofenolát mofetilu, v obou skupinách byly redukovány dávky kalcineurinového inhibitoru (> 80 % takrolimus, cílové koncentrace 3–6 ng/ml). Primárním sledovaným ukazatelem byla clearance BKV viremie šest měsíců po randomizaci. Hlavním vylučujícím kritériem byla biopticky verifikovaná PVAN v době záchytu viremie BKV.

Clearance viremie BKV v šestém měsíci dosáhlo 56 % pacientů ve skupině s everolimem v porovnání s 81 % pacientů ($p = 0,003$) ve skupině s redukcí mykofenolát mofetilu. Rovněž redukce virové nálože bylo rychleji dosaženo v mykofenolátové skupině ($p = 0,004$). Signifikantní rozdíly v neprospěch everolimu přetrvávaly i při hodnocení clearance viremie BKV ve 12. měsíci, resp. při separátní analýze pacientů s vysokou virovou náloží ($\geq 10\,000$ kopií/ml). V průběhu 24 měsíců bylo biopticky verifikováno 11 (17 %) případů PVAN ve skupině everolimu a 6 (9 %, $p = 0,131$) případů ve skupině s redukcí dávek mykofenolát mofetilu. Na konci studie nebyly zaznamenány rozdíly v renální funkci, přežívání štěpů, výskytu nových dárcovsky specifických anti-HLA protilátek a v akutní rejekci. Biopticky verifikovaná akutní rejekce (se zahrnutím hraničních změn) se však vyskytla poměrně často (17 % vs. 14 %). Protokol s everolimem byl špatně tolerován s nutností vysazení everolimu před šestým měsícem u 27 (42 %) pacientů.

V souhrnu studie ukázala, že při redukci dávky kalcineurinového inhibitoru není everolimus účinný v léčbě viremie BKV u pacientů po transplantaci ledviny, naopak její výsledky jsou horší než při standardní redukci dávky mykofenolát mofetilu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

V éře moderní imunosuprese převyšuje výskyt viremie BKV 20 %, PVAN je prokazována až u 10 % pacientů.^{4,5} Existuje řada rizikových faktorů pro viremii BKV. Imunosuprese založená na takrolimu a vysoké koncentrace takrolimu představují dobře dokumentovaná rizika.^{6,7} Naopak inhibitory mTOR mají

kromě antirejekčního potenciálu rovněž silnou antivirovou aktivitu in vitro. Infekce BKV v tubulárních epitelálních buňkách aktivuje signální cestu Akt/mTOR, inhibice mTOR komplexu I pomocí sirolimu vedla ke snížení exprese BK large T antigenu.⁸ Rovněž ve dvou recentních randomizovaných stu-

dítek (TRANSFORM a ATHENA), které testovaly everolimus v kombinaci s kalcineurinovými inhibitory, byl výskyt virových infekcí (cytomegalovirus a BKV) nižší u everolimu.^{9,10} V situaci, kdy neexistuje účinná antivirová léčba, byla logická idea autorů testovat inhibitory mTOR i v léčbě replikace BKV. Výsledek studie byl zklamáním. Převod na everolimus byl dokonce spojen s horšími výsledky než prostá redukce mykofenolát mofetilu, což je postup v souladu s recentními doporučeními Mezinárodní transplantací společnosti.¹¹ Z klinického pohledu je významné, že kromě nižší úspěšnosti při dosažení clearance viremie BKV docházelo u everolimu i k pomalejšímu snížení virové nálože. Dlouho perzistující viremie BKV, byť s nízkou virovou náloží, může mít výrazný fibrogenní potenciál a vést ke zhoršení funkce štěpu.¹² Protokol s everolimem byl navíc poměrně špatně tolerován, běžné bylo vysazení everolimu již během šesti měsíců. Účinnost na replikaci BKV však nebyla patrná ani při subanalýze pacientů, u kterých byl dodržen plánovaný protokol (51 % vs. 80 %).

Vysvětlení pro selhání everolimu v léčbě viremie BKV zůstává spekulativní. Jednou z možností jsou příliš vysoké koncentrace kalcineurinových inhibitorů užitých ve studii (byť srovnatelné s kontrolní skupinou) při kombinaci s everolimem. Alternativně lze zvažovat potřebu vyšších cílových koncentrací everolimu k dosažení antivirového efektu proti polyomaviru BK. Nicméně potenciální klinický úspěch dalšího snížení dávek a koncentrací takrolimu nebo cyklosporinu nebo naopak zvýšení dávek a koncentrací everolimu lze rozporovat vysokým

výskytem akutních rejekcí, respektive intolerancí everolimu i při dávkování použitém ve studii. Podobně jako v komentované studii nebylo dosaženo přesvědčivého pozitivního efektu v prevenci či léčbě viremie BKV či PVAN ani při užití alternativních intervencí, např. fluorochinolony, leflunomidem, cidofoviem či statiny.^{11,13,14}

V současné době představuje jednoznačně nejúčinnější postup k minimalizaci negativního dopadu polyomavirové infekce po transplantaci ledviny systematická monitorace replikace BKV s cílem časně zachytit viremii BKV a při signifikantní virové náloži preemptivně redukovat imunosupresi k dosažení clearance viremie BKV ještě před rozvojem PVAN, nebo alespoň PVAN spojené s dysfunkcí štěpu.¹¹ V principu jsou doporučeny dva způsoby redukce imunosuprese: 1) iniciální redukce/vysazení antimetabolitu nebo 2) iniciální redukce kalcineurinového inhibitoru. Obecně je lépe intervenovat časněji při relativně nižší virové náloži (1 000–10 000 kopií/ml), kdy lze očekávat rychlejší dosažení clearance BKV při méně agresivní redukci imunosuprese s menším rizikem vzniku akutní rejekce či dárkovsky specifických anti-HLA protilátek. Stejně tak nelze opomenout opětovné navýšení imunosuprese po dosažení clearance viremie BKV (nebo velmi nízké virové nálože). Při nedostatečné odpovědi na několik kroků redukce imunosuprese lze zvážit adjuvantní podání intravenózních imunoglobulinů s neutralizačním anti-BKV účinkem. Evidence podporující tento ekonomicky náročný postup je však slabá.¹⁵ Naděje do budoucnosti mohou představovat monoklonální anti-BKV neutralizační protilátky.¹⁶

LITERATURA

- Nankivell BJ, Renthawa J, Sharma RN, et al. BK Virus Nephropathy: Histological Evolution by Sequential Pathology. *Am J Transplant* 2017;17:2065–2077.
- Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Chaudhry MR, et al. Histological Evolution of BK Virus-Associated Nephropathy: Importance of Integrating Clinical and Pathological Findings. *Am J Transplant* 2017;17:2078–2091.
- Caillard S, Meyer N, Solis M, et al. Insights from the BKEVER Trial comparing everolimus versus mycophenolate mofetil for BK polyomavirus infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2025;107:338–347.
- Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:488–496.
- Reischig T, Kacer M, Hes O, et al. Cytomegalovirus prevention strategies and the risk of BK polyomavirus viremia and nephropathy. *Am J Transplant* 2019;19:2457–2467.
- Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013;13:136–145.
- Manitpisitkul W, Drachenberg C, Ramos E, et al. Maintenance immunosuppressive agents as risk factors for BK virus nephropathy: a case-control study. *Transplantation* 2009;88:83–88.
- Liacini A, Seamone ME, Muruve DA, Tibbles LA. Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and leflunomide alone and in combination: toward a new therapy for BK virus infection. *Transplantation* 2010;90:1450–1457.
- Sommerer C, Suwelack B, Dragan D, et al. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney Int* 2019;96:231–244.
- Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O, et al. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation* 2019;103:1953–1963.
- Kotton CN, Kamar N, Wojciechowski D, et al. The Second International Consensus Guidelines on the Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2024;108:1834–1866.
- Reischig T, Kacer M, Hes O, et al. Viral load and duration of BK polyomavirus viraemia determine renal graft fibrosis progression: histologic evaluation of late protocol biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1970–1978.
- Wajih Z, Karpe KM, Walters GD. Interventions for BK virus infection in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;10:CD013344.
- Lee BT, Gabardi S, Grafals M, et al. Efficacy of levofloxacin in the treatment of BK viremia: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:583–589.
- Benotmane I, Solis M, Velay A, et al. Intravenous immunoglobulin as a preventive strategy against BK virus viremia and BKV-associated nephropathy in kidney transplant recipients – Results from a proof-of-concept study. *Am J Transplant*, 2021;21:329–337.
- Abend JR, Sathe A, Wrobel MB, et al. Nonclinical and clinical characterization of MAU868, a novel human-derived monoclonal neutralizing antibody targeting BK polyomavirus VP1. *Am J Transplant* 2024;24:1994–2006.

Vliv migalastatu na renální a multisystémové komplikace během 3,9 roku užívání: z reálného sledování pacientů s Fabryho chorobou

Hughes DA, Sunder-Plassmann G, Jovanovic A, et al. Renal and multisystem effectiveness of 3.9 years of migalastat in a global real-world cohort: Results from the followME Fabry Pathfinders registry.

J Inher Metab Dis 2025;48:e12771.

KLÍČOVÁ SLOVA: α -galaktosidáza A - Fabryho choroba - chaperon - migalastat - progresse

Fabryho choroba je vzácné dědičné onemocnění, které patří mezi lysozomální choroby ze střídání. Je způsobeno mutací genu pro enzym α -galaktosidázu A, který se účastní odbourávání glykosfingolipidů. Gen je lokalizován na chromozomu X (gen *GLA*), prevalence choroby se odhaduje na jeden případ na 40 tisíc nově narozených chlapců. Část pacientů s mírnější formou má tzv. migalastatem upravitelné varianty *GLA*. Jedná se o chaperon, který po navázání na enzym α -galaktosidázu A zvyšuje jeho účinnost. Výhodou je možnost podávání v tabletách. V klinických studiích migalastat stabilizoval eGFR a zmenšil hypertrofii levé komory.

V článku byla zpracována data pacientů z registru pacientů s Fabryho chorobou (real-world study) z 59 různých center. Pacienti byli rozděleni na skupinu s variantami léčitelnými migalastatem a na skupinu s enzymatickou terapií. Jako kontrolní skupina byli vybráni pacienti z registru, kteří dříve nebyli léčeni.

Migalastatem bylo v průměru 3,9 roku léčeno 125 pacientů (60 % mužů). Věk pacientů na začátku byl v průměru 58 let (muži 57 let, ženy 60 let), průměrná odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) dosahovala 83,7 ml/min/1,73 m² (muži 83,7, ženy 83,8), 16 pacientů mělo chronické onemocnění ledvin (CKD) stadia G₃, eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m². Poměr albumin/kreatinin v moči (UACR) byl dostupný jen u 40 pacientů, průměr u žen činil 26 mg/g, u mužů 14 mg/g. Průměrný index hmotnosti svaloviny levé komory dosahoval 115,1 g/m² (muži 131,2 g/m², ženy 98 g/m²), výsledky byly dostupné jen u 60 % pacientů. U 62 % pacientů byla přítomna hypertrofie levé komory. U 60,8 % pacientů bylo zjištěno postižení více než dvou orgánů.

Byly sledovány změny eGFR, poměr albumin/kreatinin z ranní moči (ACR), hmotnost svaloviny levé komory (LVM). Dále byly zaznamenávány významné komplikace asociované s Fabryho chorobou – renální (zdvojnásobení koncentrace kreatininu, zahájení dialýzy), kardiovaskulární (infarkt myokardu, arytmie, srdeční selhání, operace), cerebrovaskulární (cévní mozková příhoda [CMP], tranzitorní ischemická ataka [TIA]).

Renální funkce byly po celou dobu sledování u pacientů stabilní. Roční pokles eGFR u pacientů s Fabryho chorobou na migalastatu dosahoval -0,9 ml/min/1,73 m²/rok u mužů i u žen. U pacientů s CKD ve stadiu G₁ a G₂ činil pokles eGFR -1 ml/min/1,73 m²/rok, u pacientů s CKD stadia G₃ -0,4 ml/min/1,73 m²/rok. Osmdesát procent pacientů užívajících migalastat během sledování neprodělalo žádnou významnou renální, kardiální nebo cerebrovaskulární příhodu. Přepočteno na 1 000 pacientoroků byla incidence významných komplikací 89,3. Čtyřicet pacientů (19,2 %) prodělalo významnou kardiální příhodu (nejčastěji fibrilace síní, infarkt myokardu), dva pacienti TIA a u jednoho pacienta se během sledování zdvojnásobila koncentrace kreatininu v séru. Žádný pacient neprodělal CMP. Snížení hmotnosti svaloviny levé komory při léčbě bylo dostupné u méně než 50 % pacientů, nebylo statisticky významné.

Stran mutací byla nejčastěji přítomna varianta p.N215S u 30 % pacientů, u 8 % varianta p.S238N a u 7,2 % pacientů varianta p.F113L. Varianta N215S je nejčastěji spojována s kardiálním postižením u pacientů s Fabryho chorobou. Pokles eGFR byl u všech variant obdobný, kardiální příhody byly u pacientů s variantou N215S častější.

Závěrem tohoto sledování bylo, že pokles eGFR u pacientů s Fabryho chorobou na migalastatu byl obdobný jako u věkově odpovídající zdravé populace. Pokles eGFR nezávisel na stadiu chronické renální insuficience. Cel-

kem 80 % pacientů neprodělalo během 3,9 roku sledování významnou renální, kardiální nebo cerebrální příhodu. Nejčastější příhody byly kardiovaskulární.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

U Fabryho choroby mutace genu GLA způsobují absolutní nebo relativní nedostatek enzymu a jeho důsledkem je hromadění globotriaosylceramidu (Gb₃) v lysozomech buněk různých tkání a jejich poškození. Ke strádání dochází již intrauterinně. Akumulace Gb₃ vede postupně k poškození tkání a následně k orgánovému selhání. Klasická forma choroby se projevuje již v dětství postižením periferní nervové soustavy (bolestmi, pálením dlaní a chodidel, gastrointestinálními příznaky, nejčastěji projevy dráždivého tračníku). Časté je snížené pocení (hypohidróza), u dětí se mohou objevit febrilie nejasné etiologie (občas i hypertermické krize). Později vznikají až u 80 % dospělých kožní léze, tzv. angiokeratomy. Ve druhém a třetím decenniu se přidává postižení srdce (hypertrofická kardiomyopatie, poruchy srdečního rytmu, vzácně i postižení srdečních chlopní) a také postižení ledvin, které vede k jejich terminálnímu selhání. Častěji se vyskytují také cévní mozkové příhody. Nejčastěji jsou popsány ischemické mozkové příhody již okolo třetí dekády. Může se vyskytovat i mozkové krvácení. Časté jsou projevy vertebrobazilární insuficience. Typické je postižení očí (tzv. cornea verticillata), na spojivce i sítnici bývají vinuté a dilatované cévy.

U mužů s klasickou formou Fabryho choroby je přítomna minimální (většinou < 3 %) nebo nulová hodnota enzymu, a proto se příznaky vyskytují již od dětství a bez léčby progredují do multiorgánového selhání, především srdce a ledvin.¹ Tito pacienti mají často mutace, jež vedou ke kratšímu proteinu s minimální nebo nulovou aktivitou enzymu. Léčí se náhradní enzymatickou léčbou podávanou v infuzi jednou za dva týdny.

Pacienti s mírně sníženou aktivitou enzymu (tzv. pozdní forma Fabryho choroby), většinou s missense (záměnnými) mutacemi genu GLA, mají obvykle mírnější symptomy během života a často je u nich diagnóza stanovena opožděně. U řady z nich bývají přítomny záměnné mutace, často se jedná o varianty upravitelné chaperonem (migalastat). Migalastat je nízkomolekulární imunosacharidový analog terminálních galaktózových zbytků Gb₃. Migalastat je efektivní jen u mutací,

kteří dovolují syntézu funkčního proteinu. Ten je však v důsledku abnormální konfigurace destruován při průchodu endoplazmatickým retikulem. Vazba na chaperon, který je kompetitivním antagonistou samotného enzymu, brání jeho degradaci a umožňuje průchod až do lysozomu.² Chaperon je podáván jednou za dva dny, aby mohlo dojít k disociaci a enzym se mohl uplatnit. Mutace, jejichž působení tento mechanismus umožňuje, jsou označovány jako amenabilní. Výhodou migalastatu je perorální podávání.

Z těchto dat z reálného světa (ne ze studie) vyplývá, že migalastat vede u pacientů s Fabryho chorobou a amenabilními mutacemi ke stabilizaci renální funkce. Pokles eGFR byl u pacientů s Fabryho chorobou užívajících migalastat obdobný jako u věkově odpovídající zdravé populace. Pokles eGFR nezávisel na stadiu chronické renální insuficience. U 80 % sledovaných pacientů s Fabryho chorobou nedošlo k žádné klinicky významné komplikaci spojené s Fabryho chorobou. Přepočteno na 1 000 pacientoroků byla incidence významných komplikací 89,3. Ve studii ATTRACT byla incidence těchto nežádoucích příhod u pacientů léčených migalastatem 18 měsíců nižší (61). U pacientů s nižší aktivitou enzymu léčených enzymatickou léčbou byla incidence ve studii ATTRACT 327/1 000 pacientoroků.³ Jednalo se však o pacienty s klasickou, závažnou formou onemocnění. Pacienti v této práci byli starší, 82 % pacientů bylo starších 40 let.

Vyšší výskyt kardiálních příhod (19 %) ve srovnání s pacienty v klinické studii ATTRACT mohl být ovlivněn také vyšším věkem pacientů, vstupně již vyšší hmotností svaloviny levé komory, ale i 30% výskytem mutace p.N215S, která je spojena s postižením srdce u pacientů s Fabryho chorobou.

Závěrem dat z reálného sledování pacientů s Fabryho chorobou je, že migalastat stabilizuje renální funkci. I u starších pacientů s Fabryho chorobou léčených migalastatem je nízká incidence významných kardiovaskulárních komplikací. U těchto pacientů užívajících migalastat se nevyklyly žádné významné cerebrovaskulární příhody.

LITERATURA

1. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicentric study. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1631–1641.
2. Yam GH, Zuber C, Roth J, et al. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. *FASEB J* 2005;19:12–18.
3. Hughes D, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomized phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017;54:288–296.

Jaké jsou cílové hodnoty 25-hydroxyvitaminu D u nefrologických pacientů? Jak jich bezpečně dosáhnout a proč se jim věnovat? Stanovisko evropských expertů 2025

Jørgensen HS, Vervloet M, Cavalier E, et al. The role of nutritional vitamin D in CKD-MBD in children and adults with CKD, on dialysis and after kidney transplantation – a European consensus statement.

Nephrol Dial Transplant 2025 Jan 28;gfae293. doi: 10.1093/ndt/gfae293.

KLÍČOVÁ SLOVA: cílová hodnota 25D - deficit vitaminu D - cholekalciferol - suplementace vitaminu D - vitamin D a parathormon - vitamin D v nefrologii

Komentovaný článek podává aktuální pohled na vitamin D v běžné populaci a u pacientů s onemocněním ledvin. Specificky se zaměřuje na cílovou hodnotu 25-dihydroxyvitaminu D (25D, kalcidiolu) a způsob jejího dosažení.

V několika oddílech shrnuje a komentuje výstupy z validních studií (tzv. key evidence points) a formuluje případná doporučení pro praxi (tzv. key clinical practice points) a jeho cílem je poskytnout text s aktuálními doporučeními pro úpravu a monitorování koncentrací 25D u dětí i dospělých osob s nemocemi ledvin. Na textu spolupracovali i pediatři, doporučení pro dětské pacienty zde však nezmiňujeme.

V úvodu autoři komentují tzv. negativní výstupy studie VITAL (studie nezjistila pozitivní dopad vitaminu D na předem definované cíle u zdravých osob, viz dále v komentáři) a vysvětlují, že téma vitaminu D naopak zůstává vysoce aktuální nejen pro běžnou (non-CKD) populaci, ale pro celou nefrologii.¹

Nízké koncentrace 25D jsou v nefrologii časté. Zatímco doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) již v roce 2017 vyhrazuje aktivní vitamin D (kalcitriol a parikalciol) až pro velmi pokročilá stadia chronického onemocnění ledvin (CKD),² pro nativní vitamin D pouze odkazují na postup u non-CKD populace. A právě tímto směrem je text autorů zaměřen.

Po připomenutí základní fyziologické posloupnosti, ve které vzniká po dvojí hydroxylaci aktivní dihydroxy-

lovaný vitamin D (kalcitriol), jsou uvedeny nové poznatky, k nimž patří mimo jiné: (i) hepatální hydroxyláza v poloze 25 (enzym CYP2R1) je metabolicky kontrolována, není tedy pouze konstituční. Ovlivňuje ji mimo jiné diabetes mellitus a glukokortikoidy, ale i zánět; (ii) renální 1-alfa-hydroxyláza (enzym CYP27B1) je vlivem fibroblastového růstového faktoru FGF-23 významně méně aktivní, než by odpovídalo stupni zániku renálního parenchymu; (iii) renální i non-renální 1-alfa-hydroxyláza jsou vysoce „substrát-dependentní“, tj. jsou silně závislé na hodnotě 25D; (iv) u selhání ledvin může non-renální 1-alfa-hydroxyláza přispívat k udržení koncentrací 1,25D v krvi; (v) zatímco do většiny cílových buněk se dostává jen volná, tj. na protein nenavázaná frakce 25D i 1,25D, u buněk příštítných tělísek a ledvin se k difuzi připojuje i endocytóza.

Všechna doporučení pro běžnou populaci se shodují, že hodnota 25D v běžné populaci nemá být nižší než 30 nmol/l (12 ng/ml; konverzní faktor je 2,5), nižší hodnoty jsou definitivně spojeny s křivicí a osteomalácií. Za adekvátní se považuje stav, kdy nejsou v důsledku chybění 25D aktivována příštítná tělíska, tomuto odpovídá 50 nmol/l. Protože nedávná velká studie (již výše zmíněná studie VITAL, viz blíže v komentáři) neprokázala v daném uspořádání benefit vyšších koncentrací, je v běžné populaci (na rozdíl od nefrologických pacientů) aktuálně doporučena cílová hodnota 25D vyšší než 50 (až 75) nmol/l.

Metabolismus vitamínu D má při nemocech ledvin některé odlišnosti. Chronické onemocnění ledvin je stavem s dysregulací metabolismu vitamínu D a současně se sníženou tkáňovou odpovědí na aktivaci receptoru vitamínu D, tj. na VDR.³ Nízké hodnoty 25D jsou u CKD časté a mají tyto příčiny: (i) nízká tvorba cholekalciferolu v kůži (nízký sluneční osvit a snížená kožní konverze), (ii) snížený přívod vitamínu D potravou, (iii) zvýšený katabolismus vitamínu D vlivem FGF-23, (iv) zvýšené ztráty vitamínu D navázaného na bílkoviny (zejména na vitamin D-binding protein) při proteinurii a při peritoneální dialýze (kdy obligatorní denní ztráty bílkoviny do dialyzátu jsou přibližně 8 gramů), (v) při CKD se velmi pravděpodobně snižuje aktivita hepatální 25-hydroxylázy.⁴

Aktivní vitamin D je významným regulátorem genové transkripce v mnoha tkáních. Tato signalizace je při pokročilých stadiích CKD narušena. Expresce receptoru pro vitamin D (VDR) i pevnost vazby na VDR je snížena a je alterována i celá kaskáda intracelulárních dějů. Stav lze označit jako rezistenci na aktivní vitamin D, samotná rezistence je individuálně velmi odlišná a důležitou roli má fosfor.

Časně po transplantaci ledviny (TxL) hodnota 25D obvykle klesá, byť přechodně. K příčinám mimo jiné patří kortikoterapie ve vyšších dávkách, ale i přetrvávající hodnota FGF-23 a nedostatečný přívod vitamínu D. Naopak hodnota kalcitriolu se začíná přibližně po třech měsících zvyšovat, neboť se navrácí renální produkce 1,25D.

Nepoznaný a neřešený deficit je příčinou pozdních těžkých důsledků. I proto se doporučuje stanovit hodnotu 25D při vstupním (nefrologickém) vyšetření pacienta a dále jednou za rok. Stanovení se doporučuje i za tři měsíce po změně dávkování, s individuálním možným časovým rozptylem.

Doporučená cílová hodnota 25D v nefrologii je vyšší než 75 nmol/l. Tyto sérové koncentrace chrání pacienty s CKD 2–3 před hyperparatyreózou (sekundární hyperparatyreózou, SHPT), resp. ji oddalují, a pokud je aktivita příštítných tělísek již zvýšena, významně ji snižují. Pro CKD 5 – CKD 5D samotná korekce hodnoty 25D obvykle nestačí a zde pak doplníme aktivní vitamin D.

Zatímco u CKD je vliv 25D na příštítná tělíska, a tedy nepřímo i na kost prokázán, pro přímý vliv 25D na kostní tkáň u CKD to neplatí. Biologická plauzibilita jistě existuje (vitamin D podporuje kostní mineralizaci), ale výsledky studií nejsou průkazné.

Na rozdíl od CKD je benefit potřebných hodnot 25D (vyšších než 75 nmol/l) pacienty pro TxL prokázán nejen pro kontrolu SHPT, ale i přímo pro kost (snížení výskytu fraktur a úbytku kostní hmoty). Oporu poskytlo celkem pět studií, z nichž dvě byly randomizované a kontrolované. Jedna srovnává pacienty, kteří od prvního dne po TxL dostávali 4 000 jednotek cholekalciferolu denně, se skupinou kontrolovanou placebem. Obě skupiny byly vstupně vitamin D deficitní, sledování trvalo 12 měsíců. Suplementace zvýšila hodnotu 25D až na 100 nmol/l

a významně upravila SPHT, k úpravě přispěla i výborná funkce štěpu (která odstranila další stimulující faktory, například deficit kalcitriolu a hyperfosfatemii).⁵ Druhá randomizovaná studie, nazvaná VITALE, srovnávala dvě dávky cholekalciferolu („nízkou“ a „vysokou“) u prevalentních pacientů po TxL se vstupní hodnotou 25D méně než 75 nmol/l po dobu dvou let. Symptomatické fraktury, které sice byly až sekundárním cílovým ukazatelem, se u pacientů ve skupině s vyššími dávkami cholekalciferolu vyskytly významně méně často.⁶ Navíc se důkaz přínosu suplementace vitamínu D po TxL opírá i o další kvalitní studie.

Několik studií se zaměřilo na možný kardiovaskulární benefit 25D v nefrologii. Zde existují data o inverzním vztahu mezi vitaminem D a kardiovaskulárními komplikacemi, avšak závěry systematických přehledů a metaanalýz nejsou přesvědčivé a nepotvrzují kauzální souvislost. Opět zmiňují i studii VITAL, kde kardiovaskulární komplikace byly zahrnuty mezi složené primární cílové ukazatele. Podrobný rozbor je však mimo možnosti komentáře k publikaci, jen připomeneme, že neprokázání benefitu neznamena, že celá oblast suplementace je zbytečná. Stanovených cílů nemuselo být dosaženo i vzhledem k výběru probandů (například prakticky chyběly osoby se sníženou funkcí ledvin, a dokonce i s deficitem vitamínu D). V současné době však nemáme jednoznačný průkaz benefitu 25D u pacientů s kardiovaskulárním rizikem.

Jak bylo uvedeno, expertní skupina pod hlavičkou Evropské nefrologické společnosti (ERA) doporučuje pro CKD, dialyzované i transplantované pacienty, hodnotu 25D vyšší než 75 nmol/l. Pro dosažení cílových hodnot je jednoznačně preferován cholekalciferol před ergokalciferolem (ergokalciferol je prokazatelně méně účinný). Preferovanou cestou je aplikace *per os*. Není však doporučeno podávání sondou. Problémem mohou být volně dostupné přípravky, dle autorů totiž obsah skutečně účinné látky může kolísat v rozmezí 10–200 % deklarovaného obsahu.

Navrhované intervaly podávání jsou různé, resp. není prokazatelný rozdíl mezi tím, zda jde o podání každodenní, či dvakrát nebo jednou týdně, či po dvou týdnech, eventuálně po měsíci. Intervalu se přizpůsobí i podávaná dávka. Nedoporučuje se však, aby jednotlivá dávka přesáhla 100 000 jednotek IU a není ani žádný důvod k příliš rychlé úpravě hodnoty.

U dospělých osob s aktuální koncentrací méně než 75 nmol/l, a to shodně pro CKD 2–5D i TxL, je v textu navrhována denní dávka cholekalciferolu 5 000–7 000 jednotek, resp. její ekvivalent, a to po dobu 12 týdnů, s následným ověřením dosažení cílové hodnoty. Poté se přechází na udržovací dávku, obvykle 2 000 IU denně. I když podávaná dávka má zásadní význam, výsledná koncentrace 25D je individuálně variabilní. Mimo jiné je závislá na metabolické situaci (viz metabolická dependence jaterní hydroxylázy), na případné obezitě a dalších faktorech, včetně zmiňovaných ztrát vitamínu D.

Novým postupem, u nás dosud nevyužívaným (chybí registrace), je pomalu se uvolňující (slow-release) kalcidiol neboli synteticky připravený 25D. Je doporučen pro CKD 3–4 pacienty s hepatální dysfunkcí a hyperparatyreózou.⁷

Vlastní suplementace 25D je bezpečná. Metaanalýza studií zaměřených na nutriční suplementaci u CKD pacientů neprokázala zvýšené riziko hyperkalcemie ani hyperfosfatemie.⁸ Přesto se u nefrologických pacientů doporučuje přerušit suplementaci při hodnotách 150–200 nmol/l bez ohledu na koncentraci vápníku. Při hyperkalcemii je kromě ověření hodnoty 25D vhodné pátrat i po dalších příčinách, včetně souběžného aktivního vitamínu D, terciární hyperparatyreózy a jiných diagnóz. Oba vitaminy, nativní

25D i aktivní 1,25D, lze kombinovat. Aktivní vitamin D má však být pro své riziko hyperkalcemie vyhrazen pro léčbu hyperparatyreózy až pro predialýzu, resp. pro dialyzované pacienty, neboť hyperkalcemie (a hyperfosfatemie) může funkci ledvin zhoršit.⁹ Samostatnou podkapitolou je mírná a obvykle dlouhodobá hyperkalcemie u TxL (10–20 % pacientů dle literatury), tito pacienti totiž byli z klinických studií vyloučeni.

Komentovaný článek předkládá první pevná doporučení pro cílové hodnoty 25D v nefrologii a způsob jejich dosažení, včetně odůvodnění opírajících se o studie u nefrologických pacientů. Na mnoha místech přináší další nové poznatky a ukazuje oblasti, kde v budoucnu budou nové poznatky velmi potřeba.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Vitamin D je tématem mnoha tisíců publikací. Databáze PubMed obsahuje více než 100 tisíc odpovědí po zadání termínu „vitamin D“ do vyhledávače, po zadání hesla „vitamin D v nefrologii“ se vrací pouhých 4 200 odkazů. Pokud výběr zúžíme na „vitamin D supplementation guidelines“, objeví se více než tisíc! doporučených postupů. Doporučení pro suplementaci vitamínu D cíleně v nefrologii se objeví více než 60. Možná proto, že vitamin D je všude (v literatuře) kolem nás, se nám téma jeví vlastně jasné, ano, cholekalciferol je důležitý a nízká koncentrace 25D v krvi je nežádoucí. Jenže, jak nás učí realita, toto povědomí nestačí.

Nejčastější nutnou změnou naší letité praxe, vnesené do naší nefrologie před více než 20 lety, je podávání kalcitriolu již při iniciálním vzestupu hodnoty parathormonu (PTH) v časných stádiích CKD. Ano, tvorba kalcitriolu je snížena a tabletková náhrada sice chemicky vytvořené, avšak přesto přírodní molekuly se jeví jako naprosto logická. Až do té doby, kdy se zjistí, že je vlastně škodlivá. Ano, produkce kalcitriolu v ledvinách při CKD je opravdu snížena, avšak nikoliv proto, že by ledviny neměly dostatek alfa-hydroxylázy. Hydroxyláza by v ledvinách byla, ale není funkční. Vlastní produkce kalcitriolu je totiž potlačena pozitivní fosfátovou bilancí. Ta již mezitím potichu, nepozorovaně, zvýšila produkci a koncentraci FGF-23. Tento užitečný fosfatonin sice zachrání pacienta před hyperfosfatemií, ale renální alfa-hydroxylázu zastaví, inhibuje. Deficit kalcitriolu (spolu s pokračující fosfátovou zátěží) je pak příčinou rozvoje hyperparatyreózy, neboť je známo, že parathormon sice rovněž zvyšuje fosfaturii (synergický efekt s FGF-23), ale aktivitu hydroxylázy zvyšuje.

Co se stane, pokud naměříme vyšší koncentraci PTH v časných stádiích CKD a podáme kalcitriol? Zvýší se podstatně vstřebávání fosfátů v zažívacím traktu, tím i koncentrace FGF-23, která ještě více potlačí alfa-hydroxylázu, a tím se hyperparatyreóza ještě zhorší. Ano, kalcitriol již není postupem volby pro časná stadia sekundární hyperparatyreózy.

Jaký je tedy správný postup? Jak zabránit sekundární hyperparatyreóze, či ji alespoň co nejvíce oddálit? Před 20 lety

jsme toto nemohli vědět, ale dnes je správná praxe úplně jiná: již v časných fázích snížit přívod fosforu. Je snad zde nějaká souvislost s nativní hodnotou vitamínu D? Ano, je. Pokud omezíme přívod fosforu do organismu, zrušíme inhibiční vliv FGF-23 na alfa-hydroxylázu. Ano, již v časných stádiích CKD je nízkofosfátová dieta důležitá. Sama o sobě však nestačí. Jak ukázaly nové poznatky a jak je i v komentovaném článku mezi množstvím dalších a dalších informací uvedeno, pro renální i extrarenální tvorbu kalcitriolu je důležité, aby byla dostatečná zásoba jeho prekursoru, tj. dostatečná zásoba 25D. A komentovaný text jasně ukazuje, že cílová hodnota 25D v nefrologii činí z mnoha důvodů alespoň 75 nmol/l.

Druhou linií minulosti, snad již opuštěnou, je představa, že při selhání ledvin není třeba řešit nízkou hodnotu 25D v krvi, neboť dialyzovaní pacienti 25D nepotřebují, nemohou z něho vytvořit kalcitriol (1,25D) a samotný 25D je biologicky bezcenný. Dnes je doložena existence 1,25 non-renálně a renální i non-renální tvorba 1,25 je vysloveně závislá na dostatku 25D-vitamínu.

V naší praxi již většina pacientů suplementační cholekalciferol dostává. Otázkou je, zda cílíme skutečně na doporučenou hodnotu, a také, zda začínáme včas. Postup má být opačný. Hodnotu máme znát neprodleně a obratem ji (byť pozvolna) upravit do normy. Tím nejen prodloužíme období bez hyperparatyreózy, ale případnou existující hyperparatyreózu významně zmírníme. Pokud začínáme řešit hyperparatyreózu u pacienta s předchozím dlouhotrvajícím deficitem vitamínu D, je výsledek nejistý.

Velkým pozitivem komentovaného článku je, že se jasně vyjadřuje nejen k potřebě a způsobu úpravy hodnot 25D (viz mj. doporučené dávkovací schéma), ale konečně jasně i k cílové hodnotě. Všechny situace, které ukáží hodnotu nižší než 75 nmol/l, jsou výrazem potřeby zavést či navýšit suplementaci cholekalciferolu. Prezentovaná doporučená suplementační dávka je však podle zkušeností z praxe poměrně vysoká a sami volíme dávky rozhodně nižší. Čas ukáže, zda se doporučené

dávkování zmírní (pro zdravé osoby je doporučována udržovací dávka 200–2 000 jednotek, 1 µg = 40 IU), či zda sami náš opatrný postup opustíme.

Závažnější se však může jevit problematika cílové hodnoty 25D u pacientů po transplantaci. Je shodná jako pro pacienty s CKD a podstupující dialýzu, 75 nmol/l. Sami však opakovaně pozorujeme, že již při nižších hodnotách se silně zvyšuje hodnota kalcitriolu, která může podle našeho názoru být příčinou hyperkalcemie. Obáváme se, že až po doplnění informací o hodnotách 1,25D u pacientů po transplantaci a ověření jejich bezpečnosti bude možné cílovou koncentraci pro pacienty po transplantaci takto definovat. Bohužel komentovaná práce a vlastně i naprostá většina literatury o vitamínu D se hodnotou kalcitriolu v nefrologii nezabývají.

I když se komentovaný článek cíleně nevěnuje aktivnímu vitamínu D, na více místech uvádí možnost kombinované farmakoterapie aktivním plus nativním vitamínem D. První (pozitivní) zkušenosti s touto tzv. duální VDR aktivací u nás jsme publikovali již před více lety.¹⁰ Použili jsme však kontrolované a opatrné dávkování. Doložili jsme obnovu endogenní tvorby kalcitriolu poté, co se upravil původní těžký deficit 25D, tj.

výsledek podpořil teorii o významu extrarenální tvorby kalcitriolu, pokud je dostatek substrátu. Současně jsme zaznamenali i u dialyzovaných pacientů vliv přípravku Vigantol na pokles hodnoty PTH. Pacienti s výraznou hyperparatyreózou však potřebovali i souběžný aktivní vitamin D. Pro duální aktivaci VDR jsme zvolili parikalcitol (nikoliv kalcitriol), neboť při stejném inhibičním účinku na příštítná tělíska je vstřebávání fosforu v gastrointestinálním traktu při podávání parikalcitolu přibližně třetinové. Jak uvedeno, dávky jsme volili co nejnižší a za kontroly bezpečnosti jsme je případně zvyšovali. Domníváme se, že tento postup za dodržení minimalizace rizik je velmi slibný. Guidelines tento postup rovněž zmiňují, ale pouze doplňkově. Je to pochopitelné, nezaměřují se na prevenci a kontrolu hyperparatyreózy, ale soustředí se výhradně na význam nutriční suplementace vitamínu D.

Text vlastního článku je velmi rozsáhlý, neboť kromě konkrétních doporučení jsou prezentována široce zaměřená zdůvodnění i teoretický základ. Ve výběru pro Postgraduální nefrologii muselo být mnoho užitečných informací vynecháno a i zjednodušeno. Text však silně doporučuji přečíst celý a konkrétní návody a postupy porovnat s vlastní zavedenou praxí.

LITERATURA

1. LeBoff MS, Chou SH, Murata EM, et al. Effects of Supplemental Vitamin D on Bone Health Outcomes in Women and Men in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL). *J Bone Miner Res* 2020;35:883–893.
2. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26–36.
3. Bosworth C, de Boer IH. Impaired vitamin D metabolism in CKD. *Semin Nephrol* 2013;33:158–168.
4. Michaud J, Naud J, Ouimet D, et al. Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1488–1497.
5. Tsujita M, Doi Y, Obi Y, et al. Cholecalciferol Supplementation Attenuates Bone Loss in Incident Kidney Transplant Recipients: A Pre-specified Secondary Endpoint Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2022;37:303–311.
6. Courbebaisse M, Bourmaud A, Souberbielle JC, et al. Nonskeletal and skeletal effects of high doses versus low doses of vitamin D(3) in renal transplant recipients: Results of the VITALE (VITamin D supplementation in renal transplant recipients) study, a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2023;23:366–376.
7. Merante D, Schou H, Morin I, et al. Extended-Release Calcifediol: A Data Journey from Phase 3 Studies to Real-World Evidence Highlights the Importance of Early Treatment of Secondary Hyperparathyroidism. *Nephron* 2024;148:657–666.
8. Yeung WG, Palmer SC, Strippoli GFM, et al. Vitamin D Therapy in Adults With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2023;82:543–558.
9. Cozzolino M, Bernard L, Csomor PA. Active vitamin D increases the risk of hypercalcaemia in non-dialysis chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J* 2021;14:2437–2443.
10. Dusilová-Sulková S, Šafránek R, Vávrová J, et al. Low-dose cholecalciferol supplementation and dual vitamin D therapy in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2015;47:169–176.

Fulltext uvedených citací je dostupný na vyžádání u autorky.

Renální postižení u pacientů se sarkoidózou

MUDr. Lucia Bučková, MUDr. Nina Krňanská

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní selhání ledvin - granulomatózní tubulointersticiální nefritida - hyperkalcemie - kalciurie - nefrolitiáza - sarkoidóza

Kazuistika 1: Pacientka se sarkoidózou plic a ledvin

Sedmdesátiletá žena byla přijata plánovaně na naši kliniku k objasnění etiologie renální insuficience vzniklé v průběhu několika měsíců. Pacientka do 69 let věku vážněji nestonala, byla bez závažných interních komorbidit. První obtíže se objevily rok před přijetím, nemocná trpěla únavou a nechutenstvím, za rok necíleně zhubla o 24 kilogramů. Pro bolesti dolních končetin absolvovala elektromyografické (EMG) vyšetření, které prokázalo těžkou distální polyneuropatii dolních končetin. Půl roku před hospitalizací na nefrologii prodělala renální koliku při blokující ureterolitiáze v pravém močovodu. Do pravého ureteru byl přechodně zaveden stent, který byl po deseti dnech extrahován. Stav byl dále komplikován akutní pyelonefritidou, která byla léčena antibiotiky na urologii v místě bydliště. V té době měla pacientka normální renální funkce (koncentrace kreatininu v séru 84 $\mu\text{mol/l}$). V průběhu následujících čtyř měsíců došlo k postupnému zhoršení renálních parametrů, k vyšetření nefrologem byla referována se sérovou koncentrací kreatininu 243 $\mu\text{mol/l}$. Pacientka byla přijata plánovaně k diagnostické hospitalizaci na lůžko nefrologie. Fyzikální nález při přijetí byl bez pozoruhodností, nemocná byla normotenzní. Vstupní laboratorní vyšetření potvrdilo renální insuficienci s koncentrací kreatininu v séru 188 $\mu\text{mol/l}$, dále byla zjištěna hyperkalcemie (celkové kalcium 2,87 mmol/l , ionizované kalcium 1,31 mmol/l) a hyperkalciurie. Sérové koncentrace fosforu a parathormonu byly v normě. V krevním obraze byla přítomna normocytární anémie (Hb 104 g/l). Močový nález byl smíšený s proteinurií 1,9 g/den a doprovodnou mikroskopickou hematurií. Imunologické vyšetření prokázalo pozitivitu antinukleárních (ANA) protilátek a revmatoidního faktoru, protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA) byly negativní. Podrobnější vyšetření

potvrdilo vyšší hodnoty sérové koncentrace angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a chitotriosidázy. Ledviny byly při ultrazvukovém vyšetření velikostí na dolní hranici normy s vyšší echogenitou parenchymu. Výše uvedené nálezy byly indikací k provedení renální biopsie, která zastihla 5 glomerulů normální velikosti bez sklerotizací, nekrotizací nebo srpků. V tubulointersticiu dominoval nález granulomů s obrovskými mnohojadernými buňkami s mírnou kulatobuněčnou celulizací a fibrózou v rozsahu 15 %. Imunofluorescenční vyšetření bylo kompletně negativní. Patology byl nález celkově uzavřen jako granulomatózní nekaseifikující tubulointersticiální nefritida (TIN) s rozvojem akutní tubulární nekrózy (ATN). S ohledem na obraz difuzně výrazně zmnožené intersticiální kresby na rentgenovém snímku hrudníku bylo doplněno vyšetření plic výpočetní tomografií s vysokým rozlišením (HRCT), na kterém byl zobrazen perilymfatický nodulární proces v plicním parenchymu a mediastinální hilová lymfadenopatie, tedy obraz typický pro sarkoidózu. Funkční plicní vyšetření prokázalo středně těžkou poruchu difuze. Vyšetření pomocí Quantiferonu bylo negativní. Pacientka byla předána do péče pneumologa. Ambulantně byla doplněna bronchoskopie, kde byla histologicky potvrzena diagnóza plicní sarkoidózy (popsán granulomatózní proces bez nekrotizací). Pacientka byla léčena perorálním metylprednisolonem s postupným snižováním dávky (v úvodu 32 mg přípravku Medrol/den). S odstupem šesti měsíců od zahájení kortikoterapie byl stav komplikován rozvojem fraktury obratlového těla prvního bederního obratle L1 po pádu. Denzitometrické vyšetření potvrdilo osteoporózu. Léčba kortikoidy byla ukončena po 12 měsících od zahájení po dosažení kompletní renální remise onemocnění a po zlepšení plicních nálezů. Renální funkce se normalizovala, močový nález proteinurie a erytrocyturie vymizel.

Pacientčin stav se po zahájení kortikoterapie výrazně zlepšil, avšak léčba měla i nežádoucí účinky v podobě fraktury bederního obratle. S ohledem na dlouhodobou tendenci k hyperkalcemii nebyla u nemocné v chronické medikaci zavedena substituce vápníku a vitamínu D, což zvyšovalo riziko vzniku zlomeniny. Substituce byla následně s ohledem na výše uvedené komplikace nasazena.

Kazuistika 2: Pacientka s mimoplicní sarkoidózou

Zde sledujeme případ 72leté ženy dispenzarizované dlouhodobě pro arteriální hypertenzi s osteoporózou léčenou bisfosfonátem a monoklonální gamapatií nejistého významu (MGUS). Několik měsíců pozorovala intermitentně se objevující granuloma annulare na bérkách a následně i předloktech, což léčil dermatolog lokální aplikací kortikoidní masti vždy s dobrým efektem. Zhruba za šest měsíců od prvního výskytu začala trpět bolestmi drobných kloubů ruky, subfebriliemi, laboratorně byla zjištěna mírná elevace C-reaktivního proteinu (CRP) a bylo zahájeno vyšetřování ve spádu. Během dvou následujících měsíců se rozvinulo akutní renální selhání v terénu mírného chronického onemocnění ledvin (sérová koncentrace kreatininu se zvýšila ze 119 na 370 $\mu\text{mol/l}$) se smíšeným močovým nálezem a anémií. Z anamnestických dat včetně abúzu, zobrazovacích vyšetření a ani imunologickým vyšetřením nebyla odhalena příčina akutního poškození ledvin (AKI), ale při vyšetřování anémie byl gastroscopíí zachycen nejasný nález krystalů v žaludeční stěně s granulomatózní reakcí. S vědomím MGUS o koncentraci volných lehkých řetězců (FLC) kappa v séru 382 mg/l, poměru FLC kappa/lambda 4,55, M-gradientu 8,3 g/l a pozitivní imunofixace moči na imunoglobulin G (IgG) i FLC kappa byla pacientka vyšetřena pomocí trepanobiopsie bez nálezu svědčícího pro mnohočetný myelom či AL amyloidózu, následně byla provedena biopsie podkožního tuku a sliznice rekta, opět bez nálezu amyloidu. Na vyšším pracovišti byla provedena biopsie ledviny též μ -amyloid negativní. Empiricky byla pacientka léčena monoterapií kortikosteroidy s rychlou detrací až k vysazení během jednoho měsíce. Za dva týdny po skončení kortikoterapie dochází k progresi non-oligurického renálního selhání s nutností zahájení dialýzy. Tehdy byla pacientce obnovena léčba vysokodávkovanými kortikosteroidy v dávce 0,7 mg/kg/den prednisonu a s podezřením na monoklonální gamapatie renálního významu (MGRS) byla referována na naše pracoviště k rebiopsii ledviny.

KOMENTÁŘ

MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění, jehož incidence je 7–11 na 100 000 obyvatel a prevalence 10–160 na 100 000 obyvatel. Největší výskyt je uváděn ve Skandinávii. Častější je u žen ve věku 20–40 let, více se vyskytuje u populace černošského původu a další výskyt je zaznamenáván v pozděj-

Do VFN byla nemocná přijata s proteinurií 2,5 g/den, bez erytrocyturie či leukocyturie. Rebiopsie byla provedena s nálezem negativní imunofluorescence (IF), bez průkazu MGRS, ale v tubulointersticiu byla přítomna chronická zánětlivá celulizace, obrovské mnohojaderné buňky, mikrokalcifikace a tubulitida odpovídající nekaseifikující granulomatózní TIN. Celkové chronicity score činilo 5/10. Diferenciálnědiagnosticky tedy byla zvažována sarkoidóza, tuberkulóza či malignita. HRCT plic neodhalilo žádné známky granulomů či intersticiálního postižení. Polymerázová řetězová reakce (PCR) moči a test IGRA (Interferon Gamma Release Assay) na tuberkulózu byl též negativní. Laboratorně v séru měla pacientka fyziologickou koncentraci kalcia, fosforu, ACE i chitotriosidázy, což však nevyklučuje diagnózu sarkoidózy vzhledem k významnému zkrácení laboratorních testů a předchozí léčbě glukokortikoidy. Hodnota parathormonu (PTH) byla na spodní hranici normy, mírně snížená byla jak koncentrace 25-OH, tak 1,25-OH vitamínu D. Jedině frakční exkrece kalcia byla vyšší – 12 % (norma do 5 %), což mohlo být ovšem ovlivněno jak léčbou glukokortikoidy, tak osteoresorpcí při známé osteoporóze. S myšlenkou na sarkoidózu bylo doplněno echokardiografické vyšetření, EKG holterovské a oční vyšetření bez průkazu patologie. Vyšetření PET/CT následně neodhalilo žádnou malignitu či jakýkoli granulomatózní proces.

Hodnotíme tedy stav jako mimoplicní sarkoidózu s renálním, kožním a gastrointestinálním postižením. Důležité je povšimnout si, zaslouží, že kožní projevy předstihly o několik měsíců celkové příznaky i jiné orgánové postižení. Pacientka reaguje na obnovení vysokodávkované kortikoterapie promptně, do týdne od zahájení se daří odpojení od hemodialýzy. Toho času je tři měsíce na léčbě kortikosteroidy, aktuální koncentrace kreatininu v séru je 220 $\mu\text{mol/l}$ s redukcí proteinurie z 2,5 g/24 h na 0,3 g/24 h bez erytrocyturie či leukocyturie, klinicky bez celkových příznaků i kožních eflorescencí. Ve snižování dávek kortikosteroidů postupujeme velmi pozvolna, a sice o 0,1–0,2 mg/kg/den po třech týdnech, celková doba léčby je rozvržena na devět měsíců z rozhodnutí multidisciplinárního týmu v čele s pneumoložkou specializující se na léčbu sarkoidózy. Ošetřující revmatolog pacientce změnil léčbu osteoporózy z bisfosfonátu na denosumab za pečlivé monitorace a substituce kalcia.

šším věku, kolem 60 let. Etiologie onemocnění je nejasná, jedná se o imunitní reakci IV. typu na neznámou noxu s tvorbou nekaseifikujících granulomů v různých orgánech u pacientů s genetickou predispozicí. Onemocnění může probíhat u 50 % pacientů asymptoticky, může mít ale i závažný průběh v zá-

vislosti na postižení různých orgánů. Celkovými příznaky jsou únava, teplota, ztráta hmotnosti. Postižení plic je nejčastějším projevem sarkoidózy, vyskytuje se až u 90 % pacientů. Přítomna je mediastinální lymfadenopatie samotná nebo spojená s nodulárním nebo intersticiálním postižením, s opacitami mléčného skla ve středním a horním laloku plic. Onemocnění se projevuje suchým kašlem nebo dušností. Jaterní cirhóza nebo přítomnost nodulů v jaterním parenchymu či cholelithiasis se objevují asi u 20 % nemocných sarkoidózou. Oční sarkoidóza se může prezentovat jako uveitida, konjunktivitida nebo neuritida očního nervu. Kožní změny mohou být prvním příznakem sarkoidózy, nejčastěji se objevuje na bérkách, ale i v jiných oblastech erythema nodosum, v obličejí kolem očí a na nose může být lupus pernio (lividní zbarvení nosu a tváří) nebo angiolupoid (teleangiectazie) v obličejí. Postižení srdce, periferního a centrálního nervového systému je mnohem vzácnější a může být přítomno asi u 5 % pacientů. Srdeční onemocnění se projevuje palpitacemi, arytmií i srdečním selháním při granulomatózním postižení myokardu. Přítomny jsou často blokády ramének. Pacienti se sarkoidózou mohou mít bolesti kloubů, vazů, svalů, mohou být přítomny i neuropatie. Časté jsou bolesti hlavy, vzácným projevem může být meningitida a různé periferní obrny. Pacienti se sarkoidózou mohou mít i změny v krevním obraze (anémie, leukopenie nebo trombocytopenie). Löfgrenův syndrom je akutní průběh sarkoidózy s vysokými teplotami, hilovou lymfadenopatií a s erythema nodosum.

Onemocnění ledvin je přítomno asi u 5–50 % pacientů se sarkoidózou. U pacientů se sarkoidózou je v granulomech produkován aktivní metabolit vitamínu D (1,25-dihydroxycholecalciferolu) v důsledku zvýšené aktivity 1-alfa-hydroxylázy. Aktivní vitamín D zvyšuje vstřebávání kalcia z trávicího traktu a vysoké hodnoty stimulují osteoklasty a zvyšují osteoresorpci. Výsledkem je hyperkalcemie s hyperkalciurií s tvorbou kalciových kamenů nebo s ukládáním kalcia v intersticiu ledvin s následným vznikem nefrokalcinózy. Hodnoty parathormonu jsou suprimované, což je důležité v diferenciální diagnostice k odlišení od primární hyperparatyreózy, jejímž prvním projevem může být právě urolitiáza. Příčinou zhoršené renální funkce až akutního selhání ledvin je intersticiální nefritida s přítomností nebo bez přítomnosti granulomu. Postižení glomerulů je méně typické, ale u pacientů se sarkoidózou byly popsány různé typy glomerulopatií jako IgA, membranózní glomerulonefritida nebo membranoproliferativní glomerulonefritida.

Diagnóza je stanovena na základě rentgenologického vyšetření a histologického průkazu nekaseifikujících granulomů z epitelioidních buněk. V laboratorním vyšetření u pacientů se sarkoidózou dominují vysoké hodnoty CRP, sedimentace erytrocytů (FW), hyperkalcemie, hyperkalciurie, vysoké koncentrace ACE v séru. Chitotriosidáza je produkována aktivo-

vanými makrofágy a koreluje s aktivitou onemocnění. V moči je abakteriální leukocyturie, může být přítomna proteinurie i hematurie. Glomerulární filtrace může být snížena. V diferenciální diagnostice je třeba odlišit toto systémové onemocnění od jiných nemocí s postižením různých orgánů (tuberkulóza, lymfom, vaskulitida). Terapie závisí na průběhu onemocnění, při těžším průběhu onemocnění je indikována léčba kortikoidy minimálně šest měsíců v dávce 0,5–1 mg/kg hmotnosti, výhodně je léčbu prodloužit na devět měsíců až rok. V případě relapsu onemocnění se vracíme k dávce kortikoidů, která byla ještě účinná k udržení remise onemocnění, při nedostatečném efektu podáme vstupní dávku kortikoidů. Další alternativou léčby je mykofenolát mofetil, azathioprin, metotrexát, antimalarika a anti-TNF léčba (infliximab), k potlačení především očních projevů se používá adalimumab nebo rituximab. Onemocnění může dospět do remise nebo může přejít v chronickou, dále progresující fázi v závislosti na orgánovém postižení. Při kortikoterapii je doporučeno podání kalciových přípravků a vitamínu D. Pacienti se sarkoidózou mají vysoké hodnoty aktivního vitamínu D a hyperkalcemii. Pacientka v naší kazuistice nedostala žádnou substituci kalcia ani vitamínu D a za šest měsíců od zahájení léčby se stav komplikoval frakturou obratle. Důležité je si pamatovat, že pacienti musejí být zajištěni antiresorpční léčbou, neboť kalciový metabolismus je u těchto nemocných narušen.

V první kazuistice je prezentována pacientka s typickým průběhem onemocnění, s celkovými příznaky, s postižením periferního nervového systému, s plicním postižením a typickou granulomatózní nefritidou, s předchozí nefrolitiázou. Při kortikoterapii došlo k ústupu všech příznaků, k normalizaci renální funkce.

Ve druhé kazuistice byla prezentována pacientka se sarkoidózou probíhající již delší dobu, žena měla kožní postižení, celkové příznaky a patologický nález v močovém sedimentu a následně histologicky potvrzenou granulomatózní intersticiální nefritidu s akutním zhoršením renální funkce vyžadující hemodialýzu. Vzhledem k předchozí terapii kortikoidy a léčbě osteoporózy neměla hyperkalcemii ani vysoké hodnoty aktivního vitamínu D. Bez provedení renální biopsie by bylo velmi obtížné diagnózu stanovit.

Závěr: Sarkoidóza je závažné systémové onemocnění, kdy postižení ledvin může být přítomno až u 50 % pacientů. Projevuje se litiázou, nefrokalcinózou nebo intersticiální nefritidou granulomatózní nebo bez přítomnosti granulomu. Při diferenciální diagnostice je nutné pomýšlet na sarkoidózu u pacientů s hyperkalcemií, s litiázou nebo nefrokalcinózou a u pacientů s celkovými příznaky a s nejasným zhoršením renální funkce. Nutná je systémová kortikoterapie, eventuálně jiná imunosupresivní léčba. Prevence a léčba osteoporózy nesmějí být opomenuty. Vzhledem k postižení různých systémů je výhodná mezioborová spolupráce tak, jak je zavedena ve VFN.

LITERATURA

1. Tomanová D. Kožní projevy sarkoidózy. Dermatolog praxi 2019;13:126–130.
2. Baughman RP, Varelye D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. Eur Respir J 2021;58:2004079.
3. Bonella F, Vorselaars, Wilde B, et al. Kidney manifestations of sarcoidosis. J Autoimmun 2024;149:1003207.
4. Fidler LM, Balter M, Fisher, et al. Epidemiology and health outcomes of sarcoidosis in a universal healthcare population: a cohort study. Eur Respir J 2019;54:1900444.

5. Mahevas M, Audard V, Rousseau A, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone pulse followed by prednisone vs. oral prednisone alone in sarcoidosis tubulointerstitial nephritis: a randomized, open-label, controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:961–968.
6. Stehlé T, Audard V, Ronco P, et al. Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1047–1050.
7. Kahlmann V, Moor CC, Miedema JR. Comparison of the treatment guidelines for sarcoidosis: common sense in the search for evidence. *Eur Respir J* 2022 59:2103114.
8. Papanikolaou IC, Antonakis E, Pandi A. State-of-the-Art Treatments for Sarcoidosis. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2022;18:94–105.

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: Nasyovací 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 nasyovací 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 nasyovací 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 kardiiovaskulární 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



Jardiance®
(empagliflozin)

SÍLA TROJÍ OCHRANY

JARDIANCE® chrání
dospělé pacienty snížením rizika:

NOVÉ
PRO LÉČBU
CKD⁵

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

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 progrese 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 HF 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 populací 5 988 dospělých pacientů s chronickým srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí (EF LK > 40 %). Primárním cílovým parametrem ve studii EMPEROR-Preserved bylo kompozitum KV úmrtí nebo HF 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 superioritu) byl změna tvořená 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; HFmEF – 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

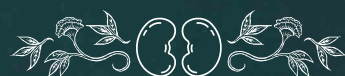
Složení: Jardiance 10mg; jedna tableta obsahuje empagliflozinu 10mg. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením; jako monoterapie pokud je metformin 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. 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

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 účinkem: 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 dávkování 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 pečlivě 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 kalcineinu 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 kalcineinu byly hlášeny případy **čisté aplazie červené řady** (PRCA). Všichni ti 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 kalcineinu, 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 lecithin (potenciální rezidua z výrobního procesu):** Tento léčivý přípravek může obsahovat stopová množství sójového lecithinu. 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. korbamazepin, 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-etexilát, fexofenadin); v takovém případě je třeba zajistit náležitě 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 intrastinálního 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 kalcineinu (které však u voklosporinu nebyly pozorovány) zahrnovaly bolest hlavy, nauzeu a zvracení, infekce, kopřivku, letargii, změny hladin elektrolytů a zvýšení krevní hladiny močovinného 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 močovinného 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 VĚŘEINOST.

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 uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo firmě Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixxbiopharma.com

IE-LUP-2300001