

postgraduální nefrologie

číslo 2

nezávislý informační bulletin | ročník XXIII | červen 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 Paříková, Ph.D.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

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

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

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

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

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

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

ČKFN Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin – doporučení KDIGO 2025

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

- 6** Diagnostika a léčba TMA asociovaných s těhotenstvím a peripartálním obdobím: multidisciplinární konsenzus panelu expertů

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.; a doc. MUDr. Michal Koucký, Ph.D.; doc. MUDr. Ondřej Šimětka, Ph.D.; prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.; doc. MUDr. Jan Bláha, Ph.D., MHA; MUDr. Doubravka Frausová; MUDr. Tomáš Indra, Ph.D.; MUDr. Jiří Vojtěch; MUDr. Jaromír Gumulec

NÁZOR HOSTA

- 18** Recidivující nefrolitiáza v ambulanci nefrologa

MUDr. Daniela Chobolová

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 22** NfL – lehké řetězce neurofilament – nový marker v neurologii. Specifika u onemocnění ledvin

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

- 24** Účinnost a bezpečnost lorundrostatu u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí

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

- 27** Atacicept zpomaluje progresi IgA nefropatie

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

- 30** Účinek empagliflozinu na snížení hyperurikemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin – explorativní analýzy ze studie EMPA-KIDNEY

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN

- 34** CKD-asociované kardiovaskulární onemocnění – nové a radikálně odlišné pojetí CKD-MBD

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

KAZUISTIKY

- 36** Sjögrenův syndrom kombinovaný se sarkoidózou jako vzácná příčina akutní tubulointersticiální nefritidy s hyperkalcémií a přidruženými komplikacemi

MUDr. Eliška Hanušová, MUDr. Mirko Bouda

- 39** Vzácný případ Goodpastureovy nemoci u batolete

MUDr. Eva Šváblová; MUDr. Naděžda Šimánková; MUDr. Martin Kment, Ph.D.; doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

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.

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin – doporučení KDIGO 2025

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) představuje nejčastější dědičné onemocnění ledvin. Na světě se vyskytuje 12,5 milionu pacientů s touto chorobou. Celkem 50 % pacientů dospěje do terminálního stadia selhání ledvin v šesté dekádě života. ADPKD je čtvrtou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Guidelines KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) pro klinickou praxi týkající se diagnostiky, sledování a léčby pacientů s ADPKD z roku 2025 jsou rozděleny do deseti kapitol. Od posledních doporučení z roku 2014 došlo k rozvoji zobrazovacích metod, genetické diagnostiky, stanovování prognostických faktorů. Dále proběhla řada randomizovaných studií s tolvaptanem, somatostatinovými analogy, s blokátory renin-angiotenzinového systému a s dalšími potenciálními léky pro ADPKD.

KLÍČOVÁ SLOVA: doporučení – genetika – hypertenze – polycystická choroba ledvin – terapie

Kapitola 1 – Nomenklatura, prevalence, diagnostika, prognóza

ADPKD zahrnuje autozomálně dominantní postižení ledvin a postižení extrarenálních orgánů, které se projevuje mnohočetnými cystami obou ledvin, s progresivním zvětšováním ledvin, často je doprovázeno hypertenzí a cystami jater. Ke zhoršování renální funkce dochází v dospělosti a selhání ledvin většinou nastává ve věku po 40. roce. Mezi nejčastější komplikace patří plnost a bolesti břicha, krvácení do cyst, epizody makroskopické hematurie, nefrolitiáza a infekce cyst. Mutace v genech *PKD1* a *PKD2* jsou zodpovědné za ADPKD u více než 90 % rodin. V posledních letech byly u 10 % rodin bez zjištěné mutace nalezeny další geny, jejichž genové produkty upravují funkční polycystiny a jsou spojeny s mírnějšími formami onemocnění. Jedná se o geny *IFT140*, *ALG5*, *ALG9*, *GANAB*, *DNAJB11*, *NEK8*. Pokud je zjištěna patogenní mutace, je v nomenklatuře doporučeno uvést ADPKD-mutovaný gen. U pacientů, kteří nebyli testováni, nemají jednoznačně patogenní variantu nebo mají mutaci v genech s nejednoznačnou patogenitou (*ALG6*, *ALG8*, *PKHD1*), je doporučeno uvádět pouze ADPKD. Polycystická játra jsou nejčastější extrarenální komplikací ADPKD. Autozomálně dominantní polycystická choroba jater je onemocnění bez cyst nebo s několika cystami ledvin způsobené nejčastěji mutacemi genů *PRKCSH* a *SEC63*. Prevalence ADPKD v populaci je 1 : 1 000, je

vyšší než prevalence 2–4/10 000 stanovovaná z databází. Cystické ledviny jsou udávány jako příčina selhání ledvin u 5 % pacientů závislých na dialýze v Evropě a v Severní Americe, v Africe a v Asii je prevalence nižší.

Ke screeningu ADPKD u dospělých pacientů v riziku je doporučován ultrazvuk. K potvrzení diagnózy ADPKD u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou je třeba nález minimálně tří cyst aspoň v jedné ledvině u pacientů ve věku 15–39 let, alespoň dvou a více cyst v každé ledvině ve věku 40–59 let a u pacientů starších 60 let nález čtyř a více cyst v každé ledvině. U pacientů s negativní rodinnou anamnézou a zvětšenými ledvinami s mnohočetnými cystami na ultrazvuku je ADPKD potvrzena. U nejednoznačných nálezů (zjištěných zobrazovacími metodami) by se mělo vždy provést molekulárněgenetické vyšetření, nejprve genů polycystické choroby ledvin (PKD) a při negativním výsledku minoritních genů. Pokud se u pacientů ve věku mezi 16–40 roky provádí magnetická rezonance (MR), mělo by k diagnóze ADPKD být přítomno minimálně deset cyst. Molekulárněgenetické vyšetření indikované klinickým genetikem je zvláště doporučováno u mladých pacientů plánujících rodinu (následně možnost preimplantační diagnostiky), u dárců ledviny, kteří jsou v riziku ADPKD, dále u pacientů s rozdílným průběhem, než je u ostatních členů rodiny, u pacientů s časným nástupem onemocnění, u pacientů s poklesem glomerulární filtrace (GF), ale s nevelkými ultra-

zvukovými změnami, u pacientů s atypickými nálezy na ultrazvuku a u pacientů s negativní rodinnou anamnézou.

Prognóza je nejhorší u pacientů s trunkačními mutacemi *PKD1*, dále s netrunkačními mutacemi *PKD1* a nejmírnější u pacientů s mutacemi *PKD2*. Prognóza je horší u mužů než u žen. K predikci poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) je doporučována Mayo klasifikace, která podle objemu polycystických ledvin (je přepočítán dle výšky pacienta) stratifikuje pacienty do pěti skupin. U každé skupiny je definován roční pokles eGFR. Ultrazvukově stanovená délka ledviny a vypočítaný objem jsou méně přesné, ale mají také prognostický význam.

Kapitola 2 – Renální manifestace

Arteriální hypertenze

V terapii se doporučuje jako první volba léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) / blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB). Kombinace s ACEI a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II již není doporučena. Cílový krevní tlak (TK) u pacientů ve věku do 49 let s chronickým onemocněním ledvin (CKD) G_{1–2} je ≤ 110/75 mm Hg při domácím monitorování TK. U pacientů starších 50 let a/nebo s CKD G_{3–5} je doporučován průměrný systolický tlak do 120 mm Hg.

Bolesti ledvin

U tupé bolesti v břiše nebo lumbální oblasti by se nejprve měla provést diferenciálnědiagnostická rozvaha. Pokud se přistoupí k invazivní intervenci, měla by se provádět v centru, kde s výkonem mají zkušenosti. Aspiraci nebo aspiraci se skleroterapií je možné zvážit v případě jedné nebo několika dominantních cyst. Dále je možné provádět blokádu *plexus coeliacus*, splanchnických nervů nebo renální denervaci. V krajním případě je možné u pacientů s velkými bolestmi a pokročilou renální insuficiencí zvážit nefrektomii.

Nefrolitiáza, hyperurikemie se léčí dle doporučení jako u pacientů bez ADPKD.

Nekomplikované infekce močových cest se léčí krátce jako u pacientů bez ADPKD nitrofurantoinem, trimetoprim-sulfametoxazolem nebo fosfomycinem. Asymptomatická bakteriurie se nepřeléčuje. Infekci horních cest močových nebo **infekci cysty** je nutné odlišit od krvácení do cysty nebo od nefrolitiázy. V případě pochybností při vyšetření výpočetní tomografií (CT) nebo MR se doporučuje pozitronová emisní tomografie (PET) / výpočetní tomografie (CT). Léčba infekce cysty by měla trvat čtyři až šest týdnů, v doporučeních jsou v první řadě lipofilní antibiotika (trimetoprim-sulfametoxazol, fluorochinolony).

Karcinomy ledvin nejsou u ADPKD častější, ale diagnostika je obtížnější.

Kapitola 3 – Terapie chronické renální insuficience, renální selhání

Je obdobná jako u ostatních pacientů s CKD. U pacientů s ADPKD může být přítomna polycytemie (hodnota he-

moglobinu [Hb] > 170 g/l), hlavně po transplantaci, podávání ACEI/ARB vede většinou k normalizaci. Nyní nejsou u ADPKD doporučovány glifloziny, je nutno vyčkat výsledků probíhajících studií. U pacientů s diabetes mellitus je doporučován metformin (eGFR > 30 ml/min/1,73 m²) a agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Nefrektomie nativních ledvin je prováděna výjimečně, v případě obrovských polycystických ledvin, rekurujících těžkých infekcí nebo krvácení, neovlivnitelné bolesti ledvin, suspektního karcinomu nebo nedostatku místa pro štěp. Preferována je laparoskopická nefrektomie v době transplantace nebo po transplantaci.

Kapitola 4 – Zpomalení progresu ADPKD

Inhibitor receptoru V₂ pro vazopresin – tolvaptan – zpomaluje růst cyst a rychlost ztráty funkce ledvin. Zahájení léčby tolvaptanem je doporučeno u dospělých pacientů (18–55 let) s eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m², kteří se nacházejí v riziku rychlé progresu onemocnění. U pacientů starších 55 let je možné také výjimečně léčbu zahájit, ale nejdříve je nutné vyloučit jiné příčiny poklesu eGFR. Pokud se provádí MR ledvin, měli by být léčeni pacienti, kteří podle Mayo klasifikace jsou ve skupině C–E. U těch představuje nárůst objemu polycystických ledvin více než 3 % ročně. U ultrazvukových (UZ) zobrazení se doporučuje k výpočtu objemu ledvin vzorec pro elipsu, podélný rozměr většinou nad 16,5 cm. Roční pokles eGFR by měl převyšovat 3 ml/min/1,73 m² při opakovaném měření během tří až pěti let. Indikaci léčby dále podporuje přítomnost časného selhání ledvin v rodinné anamnéze (do věku 55 let) a/nebo prokázaná mutace v genu *PKD1*. Dávka tolvaptanu se postupně titruje ze 45 mg ráno a 15 mg odpoledne na maximální dávku 90 mg ráno a 30 mg podávaných mezi 16.–17. hodinou. Důležité je pacienta informovat dopředu o pravděpodobné polyurii a nykturii. Jaterní testy musejí být kontrolovány jednou za měsíc po dobu prvních 18 měsíců a dále každé tři měsíce. Při zvýšení hodnot transamináz více než třikrát nad normu se tolvaptan vysazuje trvale, při menším zvýšení s následným poklesem je možné léčbu znovu zkusit. Při dobré toleranci je možné ponechat léčbu tolvaptanem i u pacientů starších 55 let a u eGFR ≤ 25 ml/min/1,73 m².

Příjem tekutin bez léčby tolvaptanem je doporučen 2–3 litry vody denně do eGFR 0,5 ml/min/1,73 m².

Další léky ke zpomalení progresu – inhibitory mTOR, somatostatin, glifloziny, agonisté glukagonu podobného peptidu 1, metformin – zatím nejsou doporučovány k ovlivnění progresu ADPKD, ze studií zatím nejsou k dispozici definitivní výsledky.

Kapitola 5 – Polycystická choroba jater

Většinou bývá problémem velký objem polycystických jater, sekreční a syntetická funkce bývá zachována. Pacientky s ADPKD by neměly dostávat antikoncepci nebo náhradní hormonální terapii s estrogény, které vedou ke zvětšení jaterní polycystózy. U pacientů s komplikacemi plynoucími

z obrovského objemu polycystických jater je možné zahájit léčbu deriváty somatostatinu. Pokud po roce nedojde k redukcí růstu polycystických jater a/nebo ke zmírnění příznaků, léčba se vysazuje. Pacienti s masivní jaterní polycystózou a eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² by měli být referováni ke zvážení kombinované transplantace jater a ledvin.

Diagnostika infekce jaterních cyst vyplývá z klinických a laboratorních nálezů, ze zobrazovacích metod je doporučeno vyšetření MR nebo PET/CT. Empiricky se cílí na gramnegativní bakterie, doporučovány jsou jako první volba cefalosporiny 3. generace intravenózně, ev. s fluorchinolony. Léčba antibiotiky (ATB) by měla trvat minimálně 4 týdny. U pacientů neodpovídajících na ATB, u pacientů se sepsí, s cystami o velikosti nad 8 cm je ke zvážení perkutánní nebo chirurgická drenáž infikované cysty.

Kapitola 6 – Mozková aneuryzmata a další extrarenální projevy

Všichni dospělí pacienti s ADPKD by měli být informováni o vyšším riziku výskytu a možné ruptury mozkových aneuryzmat. Jako rizikové faktory jsou uváděny kouření a neuspokojivě kontrolovaný TK. Screening mozkových aneuryzmat magnetickou rezonanční angiografií bez gadolinia je doporučen u osob s pozitivní rodinnou anamnézou aneuryzmat, subarachnoidálního krvácení nebo náhlé smrti. Dále jsou MR kontroly doporučovány i u osob po ruptuře aneuryzmatu. Ke zvážení je MR mozku i před transplantací a u žen před těhotenstvím. U rizikových pacientů by se MR měla každých 5–10 let opakovat.

Z dalších cévních komplikací jsou zmiňována aneuryzmata kořene aorty a hrudní aorty. Pokud jsou přítomna v rodině u prvostupňových příbuzných, měl by být proveden screening echokardiograficky, ultrazvukem a ev. CT angiografií.

Kapitola 7 – Životní styl, psychosociální aspekty

Pacienti s ADPKD by měli dodržovat dietu dle Světové zdravotnické organizace a dle doporučení pro pacienty s chronickou renální insuficiencí s omezením příjmu živočišných bílkovin a soli. Při stanovování BMI by měla být odečtena odhadnutá hmotnost polycystických ledvin. Stran fyzické aktivity je jako u ostatní populace doporučeno 150 minut střední aerobní aktivity týdně, dvakrát v týdnu posilování. Pacienti s velkými cystami by se měli vyhnout kontaktním sportům. Stran kofeinu je doporučeno vyhnout se nadměrnému množství (není blíže uvedeno). U alkoholu je doporučeno do dvou skleniček denně u mužů a do jedné skleničky u žen. Pacienti by měli mít možnost konzultace s klinickým genetikem, psychologem a být informováni o patientských organizacích.

Kapitola 8 – Reprodukce, těhotenství

Antikoncepce s estrogény může zhoršovat polycystickou chorobu jater. Vliv progesteronu na polycystózu není znám. Nejvíce doporučovanou hormonální terapií u žen s polycystickou chorobou jater je intrauterinní tělíško,

s minimálním ovlivněním systémových koncentrací hormonů. Před plánovaným těhotenstvím by měli pacienti probrat s klinickým genetikem riziko pro potomky a možnosti preimplantační/prenatální diagnostiky. ACEI/ARB a tolvaptan by měly být vysazeny před plánovaným těhotenstvím. Pacientky s ADPKD mají vyšší riziko preeklampsie a předčasného porodu, měly by být kontrolovány až 1 měsíc. Od 12. do 36. týdne by měly užívat anopyrin. V případě asymptomatické bakteriurie by jako ostatní těhotné měly být přeléčeny ATB. Krevní tlak je doporučen do hodnoty 130/85 mm Hg. Normální fetální ultrazvuk nevyklučuje rozvoj ADPKD. Po šestinedělí a po šesti měsících by pacientky měly být nefrologicky zkontrolovány.

Kapitola 9 – Pediatrie a ADPKD

Časné formy ADPKD jsou velmi vzácné. Jedna cysta ledvin na UZ v dětství u dětí s pozitivní rodinnou anamnézou je velmi suspektní z ADPKD, na druhou stranu UZ bez cyst v dětství ADPKD nevyklučuje. Molekulárněgenetická diagnostika ADPKD by měla být diskutována s klinickým genetikem hlavně u časných forem onemocnění, u dětí s cystami a negativní rodinnou anamnézou. Presymptomatická diagnostika u dětí by měla být prováděna až po diskusi s rodiči a pediatrem. U dětí starších pěti let by měl být jednou ročně na kontrole měřen krevní tlak; 24hodinové měření TK se doporučuje u dětí starších pěti let s časným nástupem onemocnění a u dětí s TK nad 75. percentilem. U dětí s hypertenzí by mělo být provedeno echokardiografické vyšetření. Cílový krevní tlak by měl být pod 50. percentilem pro danou věkovou kategorii. Lékem volby jsou ACEI. U noční enurézy by neměla být použita analoga vazopresinu. Tolvaptan u dětí s ADPKD není doporučen. Rodiče by měli dohlížet na zdravý životní styl, pitný režim, omezení solení a pohyb.

Kapitola 10 – Management pacientů s ADPKD

Pacienti z rodin s ADPKD by měli být sledováni jednou ročně dětským nefrologem, poté přecházejí na dospělého nefrologii. Zde by se měly zvážet prognostické faktory jednotlivého pacienta a vedle standardní léčby i možnost léčby ovlivňující průběh onemocnění. Důležitá je včasná léčba možných komplikací ADPKD. Pacientům bychom měli umožnit účast v registrech a klinických studiích. Zdůrazněn je význam patientských organizací.

Závěrem je řečeno, že se jedná o první doporučení KDIGO u genetické choroby, která postihuje miliony pacientů na světě. Doporučení vznikla po rozsáhlých diskusích kliniků, vědců, ale i pacientů z celého světa.

LITERATURA

Torres VE, Anh C, Barten TRM, et al. KDIGO 2025 clinical practice guidelines for the evaluation, management, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: executive summary. *Kidney Int* 2025;107:234–254.

Diagnostika a léčba TMA asociovaných s těhotenstvím a peripartálním obdobím: multidisciplinární konsenzus panelu expertů

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.¹; a doc. MUDr. Michal Koucký, Ph.D.²; doc. MUDr. Ondřej Šimetka, Ph.D.³; prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.⁴; doc. MUDr. Jan Bláha, Ph.D., MHA⁵; MUDr. Doubravka Frausová¹; MUDr. Tomáš Indra, Ph.D.¹; MUDr. Jiří Vojtěch²; MUDr. Jaromír Gumulec⁶

¹ Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN Praha; ² Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN Praha;

³ Gynekologicko-porodnická klinika FN Ostrava; ⁴ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové;

⁵ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN Praha;

⁶ Klinika hematologické LF Ostravské univerzity a FN Ostrava

KLÍČOVÁ SLOVA: antifosfolipidový syndrom - atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) - ekulizumab - HELLP syndrom - komplementem mediovaná TMA (CM-TMA) - postpartum - ravulizumab - těhotenství - trombotické mikroangiopatie (TMA)

Úvod

Problematika trombotických mikroangiopatií (TMA) představuje, nejen v porodnictví, velmi závažný patologický stav, který je spojen s tvorbou trombóz na úrovni drobných cév (kapilár a arteriol) a se současným poškozením endotelu a aktivací komplementu. TMA je charakterizována klasickou triádou, kterou tvoří:^{1,2}

- mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA); charakteristické pro ni je rychlé snižování koncentrace hemoglobinu (Hb) pod 100 g/l a vysoká aktivita laktátdehydrogenázy (LD) nad 1,5násobek horní hranice normy, přítomnost schistocytů v periferním nátěru krve (fragmenty erytrocytů, které vznikají mechanickým poškozením v krevním oběhu), snížení koncentrace haptoglobinu (následně hemopexinu), zvýšení koncentrace bilirubinu a negativní přímý antiglobulinový test (odpovídá neimunitní, mechanické hemolýze);
- trombocytopenie (< 150 × 10⁹/l nebo pokles počtu trombocytů o > 25 % proti hodnotě před rozvojem trombotické mikroangiopatie);
- dysfunkce různých orgánů v důsledku jejich ischemizace.

Důležité je mít na paměti, že v řadě případů TMA se můžeme setkat s nekompletní manifestací výše uvedených

příznaků, včetně chybění trombocytopenie. Relativně často jsou tyto stavy spojeny se sekundárními systémovými změnami srážlivosti krve. Projevy TMA doprovázejí řadu velmi nesourodých stavů či chorob, kdy ke konečné diagnóze docházíme postupným vylučováním jednotlivých příčin („*per exclusionem*“).

Nejdůležitější a nejčastější jednotky spojené s TMA jsou:

- trombotická trombocytopenická purpura (TTP), hereditární či získaná;
- TMA asociované s těhotenstvím - preeklampsie (PE); HELLP syndrom (hemolýza, elevované jaterní enzymy a trombocytopenie); akutní těhotenská steatóza (AFLP);
- s infekcí asociovaný hemolyticko-uremický syndrom (HUS), kam patří zejména STEC-HUS (způsobený infekcí *Escherichia coli* produkující shiga toxin), neuraminidázový HUS (při pneumoniích způsobených kmeny *Streptococcus pneumoniae* produkujícími neuraminidázu) či při infekcích jako HIV, influenza, ale i SARS-CoV-2;
- atypický HUS (aHUS), který se dnes doporučuje označovat jako komplementem mediovaný HUS (CM-HUS) - základní roli zde hraje dysregulace alternativní cesty komplementu;

- I HUS způsobený deficitem kobalaminu a HUS při mutacích v genu pro diacylglycerol kinázu ϵ (DGKE);
- I sekundární formy TMA/HUS (sHUS) doprovázející řadu patologických stavů (nádory, maligní hypertenze, autoimunitní choroby, stavy po transplantaci solidních orgánů či kostní dřeni) či spojené s podáváním léků (některá cytostatika, imunosupresiva, antiagregancia).

Těhotenství a peripartální období představují vysoce rizikové situace, které často vedou k rozvoji TMA. Během nich se můžeme setkat zejména se čtyřmi nejdůležitějšími formami TMA, a sice: TTP, PE/HELLP syndromem, CM-HUS a antifosfolipidovým syndromem (APS).³ Těhotné/rodičky/nedělky se nejčastěji prezentují pod obrazem PE/HELLP syndromu. Tento všem porodníkům jinak dobře známý stav by měl spontánně odeznívat do 48–72 hodin po porodu. Pakliže se tak nestane, je velmi důležité pomýšlet na jiné příčiny TMA, které často představují ještě vážnější ohrožení života, než je HELLP syndrom. Rozvoj TMA během gravidity 4,5krát zvyšuje riziko mortality oproti těhotným bez TMA.⁴ Je zde i vyšší riziko morbidity, kdy až 81 % těhotných/rodiček s TMA vyžaduje dialýzu a skoro polovina progreduje do terminálního selhání ledvin (ESKD).⁵

Hlavním účelem tohoto dokumentu je poskytnout zdravotníkům aktuální ucelený pohled na problematiku TMA a seznámit je s diagnostikou a managementem TMA u těhotných a postpartum.

Obecné rysy patofyziologie TMA

Vzhledem k tomu, že samotný klinický obraz k rozlišení jednotlivých typů TMA nestačí, je třeba pro včasnou diagnózu a vhodnou léčbu využít robustní patofyziologické znaky. V posledních desetiletích se chápání úlohy komplementu v patofyziologii TMA rychle vyvíjelo, což mj. vedlo k lepší charakterizaci onemocnění, která jsou dysregulací komplementu provázena. CM-HUS již dlouho slouží jako model onemocnění, u kterého mutace genů exprimujících různé složky komplementu vedou v konečném důsledku k neregulované aktivaci alternativní cesty komplementu, sekundárnímu poškození endotelu a masivní orgánové ischemizaci s jejich dysfunkcí. Nejvíce je patrné narušení funkce ledvin, jater, srdce a také nespecifické projevy poškození mikrocirkulace mozku – encefalopatie. Lepší pochopení úlohy komplementu u těchto diagnóz však pomohlo najít účinné terapeutické nástroje. Přestože je nezpochybnitelné, že v případě CM-HUS je hlavním patogenetickým podkladem dysregulace alternativní cesty komplementu, pro rozvoj onemocnění je nutná přítomnost tzv. druhého zásahu, spouštěče, který odmaskuje do té doby „spící“ predispozici. Nejčastějšími těmito spouštěči jsou infekce, traumata, těžká hypertenze, těhotenství, a zejména porod. Patří mezi ně i postpartální krvácení (postpartum hemorrhage, PPH). Současně také platí, že čím větší je genetická predispozice, tím i mírnější druhý zásah stačí na to, aby se CM-HUS spustil. Naopak

platí to samé; např. velmi silné PPH vede k sekundární aktivaci koagulační kaskády, ale i k aktivaci komplementu a může vést k jeho nekontrolované amplifikaci. Proto PPH s velkou krevní ztrátou mohou vyústit v rozvoj TMA, která se velmi obtížně rozeznává od CM-HUS. Důsledky na úrovni poškozených tkání jsou navíc hodně podobné. To vše může velmi komplikovat identifikaci toho správného onemocnění a diferenciální diagnostiku těchto stavů.

Druhý patofyziologický mechanismus rozvoje TMA zahrnuje primární poškození endotelu nějakou (endo- či exogenní) noxou a následnou druhotnou aktivaci komplementu. Faktory vedoucí k poškození endotelu zahrnují především bakteriální endotoxiny (shiga toxin, neuraminidáza), léky, viry či některá autoimunitní onemocnění (vaskulitidy, systémový lupus erythematodes – SLE). Nespecifická aktivace endotelu s excesivní expresí vWF (von Willebrandova faktor) může nastartovat akutní ataku vrozené TTP nebo přispět k exacerbaci získané TTP nebo ke klinickému relapsu po dosažení jen parciální remise TTP.

Poslední patofyziologický mechanismus, který může druhotně vést k rozvoji TMA, zahrnuje stavy primárně postihující koagulační systém (např. katastrofický antifosfolipidový syndrom – CAPS). Vznik intravaskulárních trombů vede k další aktivaci nebo poškození endotelu a současně nadměrné aktivaci komplementu. Výsledkem může být rozvoj MAHA/TMA.

Trombotická trombocytopenická purpura

TTP je vzácné, klinicky závažné onemocnění ze skupiny TMA s vysokou mortalitou, pokud není včas zahájena adekvátní léčba. Manifestovat se může v kterékoli fázi těhotenství, nejčastěji to ale bývá ve 3. trimestru. Rozeznáváme získanou formu TTP (imunitně navozenou) a kongenitální (Upshawův–Schulmanův syndrom). Incidence TTP se odhaduje na 2–3/100 000 gravidit.⁶ Těhotenství nicméně představuje vysoce rizikový stav pro vznik této choroby; 12–25 % všech TTP v dospělosti se rozvíjí právě během těhotenství.⁷ Pokud se TTP poprvé objeví během těhotenství nebo se jedná o relaps již známé diagnózy, představuje to závažný stav spojený s vysokým rizikem ohrožení matky (multiorgánové selhání) i plodu (riziko fetálního úmrtí).

Příčinou onemocnění je těžký deficit depolymerázy ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13) štěpící multimery vWF. Ve většině případů se jedná o získaný deficit vznikající v důsledku tvorby autoprotiátů proti této metaloproteináze. Vrozený deficit je velmi vzácný a je způsoben mutacemi v genu pro ADAMTS13. Ukazuje se nicméně, že až polovina kongenitálních forem TTP se může manifestovat během gravidity, a to v důsledku toho, že v těhotenství se zvyšuje koncentrace vWF a aktivita ADAMTS13 se fyziologicky snižuje při jeho zvýšené konzumaci. Pokud je ale přítomen její kongenitální deficit, může se choroba snáze a rychleji manifestovat.⁸

Vyšetření aktivity ADAMTS13 je klíčové pro stanovení diagnózy; aktivita pod 10 % potvrzuje diagnózu TTP. Znalost aktivity ADAMTS13 hraje zásadní roli v diferenciaci diagnostice TMA, a proto je potřeba ji mít k dispozici co nejdříve. V současné době ji v ČR vyšetřuje již řada laboratoří ve statimovém režimu, a tak je možné mít výsledek dostupný do 24 hodin.

U pacientů s TTP bývá nejvíce postiženým orgánem mozek. Klinicky je pro manifestaci onemocnění typic-

ká horečka, neurologické příznaky (encefalopatie, křeče, známky cévní mozkové příhody [CMP]), významná trombocytopenie (často $< 30 \times 10^9/l$), MAHA a renální selhání. Ne všechny příznaky musejí být plně vyjádřeny u všech případů, zejména renální postižení může být mírné či zcela chybět. V rámci odlišení TTP od jiných příčin TMA nám může pomoci skóre PLASMIC či modifikované francouzské (French) skóre (**tab. 1**), která ale nebyla validována pro těhotné pacientky.

TAB. 1 Diferenciální diagnostika trombotických mikroangiopatií vzniklých v peripartálním období

Nález podporující diagnózu postpartum krvácení

- ▮ Krevní ztráta během porodu > 500 ml (eventuálně nutnost chirurgické revize)
- ▮ Koagulopatie

Nález podporující diagnózu PE/E/HELLP

PE:

- ▮ Gestační (> 20 . týden gravidity) hypertenze $> 140/90$ mm Hg
- ▮ Proteinurie > 300 mg/den
- ▮ Fetální růstová restrikce
- ▮ Poměr sFlt-1/PIGF > 85 (< 34 . týden gravidity) a > 110 (≥ 34 . týden gravidity)

HELLP:

- ▮ AST a/nebo ALT > 2 ULN
- ▮ LDH > 10 μ kat/l
- ▮ Trombocytopenie $< 100 \times 10^9/l$
- ▮ HELLP ustoupí vždy do 72 hodin od porodu!!

Nález podporující diagnózu TTP

- ▮ ADAMTS13 < 10 % (při hodnotách mezi 10 a 20 % individuální hodnocení)
- ▮ Skóre PLASMIC (6–7 bodů = pravděpodobnost deficitu ADAMTS13 62–82 %)
 - ▮ Trombocyty $< 30 \times 10^9/l$ (+1)
 - ▮ Hemolýza (+1)
 - ▮ Žádný nádor (+1)
 - ▮ Žádná transplantace (+1)
 - ▮ Střední objem erytrocytů (MCV) < 90 fl (+1)
 - ▮ INR $< 1,5$ (+1)
 - ▮ S-kreatinin < 177 μ mol/l (+1)
- ▮ Modifikované francouzské skóre (≥ 2 body = pravděpodobnost deficitu ADAMTS13 90 %)
 - ▮ S-kreatinin $< 2,2$ mg/dl (194 μ mol/l) (+1)
 - ▮ Trombocyty $< 30 \times 10^9/l$ (+1)
 - ▮ Proteinurie (uPCR) $< 1,2$ g/g (1,2 g/den) (+1)

Nález podporující diagnózu AFLP

- ▮ Většinou 3. trimestr či velmi časně po porodu
- ▮ Leukocytóza, normální koncentrace Hb, trombocytopenie (nemusí být přítomna)
- ▮ Extrémně vysoké jaterní testy a bilirubin
- ▮ Hypoglykemie
- ▮ Koagulopatie

Nález podporující diagnózu CAPS

- ▮ Fulminantní multiorgánové selhání (≥ 3 orgány; mozek, ledviny, plíce, srdce, kůže...) v průběhu < 1 týdne
- ▮ Histologický průkaz TMA alespoň v jednom orgánu
- ▮ Opakovaná pozitivita (alespoň dvakrát antifosfolipidových protilátek)

ADAMTS13 – a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13; AFLP – akutní těhotenská steatóza; APS – antifosfolipidový syndrom; CAPS – katastrofický APS; E – eklampsie; Hb – hemoglobin; HELLP – hemolýza, elevované jaterní testy a trombocytopenie; PE – preeklampsie; PIGF – placentární růstový faktor; sFlt-1 – solubilní fms-podobná tyrozinkináza 1; TTP – trombotická trombocytopenická purpura; ULN – horní limit normy; uPCR – poměr proteinu a kreatininu v moči.

Léčba TTP náleží jednoznačně do rukou hematologů. Mezi základní opatření patří snaha o normalizaci koncentrací ADAMTS13. Toho lze dosáhnout u kongenitálních forem TTP podáváním mražené plazmy či prováděním výměnných plazmaferéz (plasma exchange, PLEX). Jejich smysl je zde nejenom v tom, že můžeme podat větší objem mražené plazmy jako substituci chybějícího ADAMTS13, ale také odstranit z cirkulace multimery vWF, které jsou základní komponentou agregátů s trombocyty. Novou možností pak představuje rekombinantní ADAMTS13, který se dostává do klinické praxe zvláště u opakovaně relabujících pacientů. U imunitně navozené TTP se léčba zaměřuje na blokádu tvorby protilátek proti ADAMTS13 imunosupresivou a jejich odstranění pomocí PLEX, kdy je plazmou jako náhradním roztokem navíc doplňována ADAMTS13. Základem imunosupresiv jsou u gravidních žen kortikosteroidy, azathioprin či kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A, takrolimus). I když všechny tyto léky jsou během gravidity poměrně bezpečné, měli bychom při stanovení této diagnózy během těhotenství zvážit jeho co nejrychlejší ukončení (samozřejmě s ohledem na vztálost plodu). Rituximab, monoklonální protilátka proti CD20 receptoru na B lymfocytech, která se mimo graviditu podává po selhání kortikosteroidů nebo již v první linii v kombinaci s kortikosteroidy, má být v těhotenství s ohledem na nedostatek důkazů o bezpečnosti podána, pokud možný prospěch převáží riziko. Kojení se u žen léčených rituximabem nedoporučuje. Podobná pravidla platí pro podávání humanizované protilátky proti doméne A1 vWF caplacizumabu v graviditě a při kojení.³

Preeklampsie/HELLP syndrom

Diagnóza PE zahrnuje nový vznik hypertenze po 20. týdnu těhotenství (systolický krevní tlak [TK] ≥ 140 mm Hg a/nebo diastolický TK ≥ 90 mm Hg), rozvoj proteinurie a/nebo projevy orgánové dysfunkce a/nebo vývoj fetální růstové restrikce (fGR). U nemalého počtu těhorených se vyvine PE z gestační hypertenze. Ta, na rozdíl od PE, není mezi TMA zařazována a ani u ní ve většině případů známky TMA neidentifikujeme. V obou případech se jedná o stavy, které lze považovat z větší části za reverzibilní. Původ PE je třeba hledat již v samém úvodu těhotenství – v chybné komunikaci imunitního systému matky s trofoblastem. Až velmi pozdním důsledkem chybné „materno-fetální“ komunikace je abnormální remodelace spirálních arterií deciduy a rozvoj endotelové dysfunkce charakterizované mimo jiné výkyvy koncentrací antiangiogenních (sFlt-1, s-Eng) a angiogenních (PlGF, PAPP-A) látek. Tyto parametry jsme schopni identifikovat již od 10. týdne gravidity a změny jejich koncentrací/poměru se mohou používat k predikci PE v klinické praxi (tab. 1).⁹ Poměrně recentní studie PRAECIS¹⁰ se snažila validovat tento index a ukázala, že poměr sFlt-1 : PlGF ≥ 40 signalizuje rozvoj relativně závažného průběhu PE v následujících dvou týdnech s vysokou senzitivitou. Samotné toto kritérium ale nestačí pro stanovení diagnózy PE a naopak, nižší hodnota její

rozvoj zcela nevylučuje.¹¹ Endotelová dysfunkce se týká jak systémového oběhu matky, tak i mikrocirkulace placenty.

Podle výsledků studie ASPRE preventivní podání kyseliny acetylsalicylové v dávce 150 mg denně (nejpozději od 16. do 34. až 36. gestačního týdne) významně redukuje riziko časně preeklampsie. Obecně platí, že dobře korigovaná gestační hypertenze s sebou nese možnost ambulantního sledování, za podmínky selfmonitoringu krevního tlaku, hodnocení růstu plodu, popřípadě kontrol laboratorních ukazatelů funkce ledvin a jater. Při dobré kompenzaci TK a absenci růstové restrikce plodu preferujeme porod do termínu a plánování porodu podle daných podmínek po dosažení termínu. V případě PE volíme dle gestačního týdne a stupně potíží buď ambulantní sledování, nebo hospitalizaci a v klinickém rozhodování sledujeme poměr proangiogenních a antiangiogenních faktorů (sFlt-1/PlGF); cílem našeho managementu jsou identická opatření jako při gestační hypertenzi, a při absenci ohrožení matky a/nebo plodu se snažíme prodloužit těhotenství. V případě progresu PE do obrazu onemocnění „s těžkými rysy“ (TK $\geq 160/110$ mm Hg, vysoký poměr sFlt-1/PlGF, známky TMA či orgánové dysfunkce apod.) plánujeme porod dle daných podmínek. Samotná PE nepředstavuje kontraindikaci vaginálního vedení porodu, záleží na celkovém stavu ženy, stupni hypertenze, gestačním týdnem, kondici plodu a komplexním posouzení situace ze strany porodníka.

HELLP syndrom

Podle dostupných poznatků je zjevné, že i HELLP syndrom může být spojen s mutacemi genů kódujících proteiny komplementu a řadí se mezi TMA.¹² HELLP syndrom je pracovní diagnóza, jejíž definitivní potvrzení můžeme stanovit, až odezní-li projevy a laboratorní příznaky TMA do 48–72 hodin po porodu. Diagnostická kritéria HELLP syndromu jsou laboratorní a nejčastěji se závažnost onemocnění klasifikuje podle Mississippi klasifikace (tab. 2). Hemolýza se u HELLP syndromu projevuje MAHA, tzn. zvýšením aktivity laktátdehydrogenázy (LDH) provázeným poklesem koncentrace haptoglobinu (eventuálně hemopexinu) a zvýšením koncentrace nekonjugovaného bilirubinu. Elevace hodnot transamináz se týká především aspartátaminotransferázy (AST) (hepatocelulární poškození), ale obvyklý je i záchyt elevace hodnot alaninaminotransferázy (ALT). Trombocytopenie je však nejvýznamnějším prognostickým ukazatelem diagnózy. Dalšími doprovodnými laboratorními nálezy mohou být elevace hodnot C-reaktivního proteinu (CRP) (v rámci systémové zánětlivé odpovědi) a patologie koagulačních testů včetně zvýšení koncentrace D-dimerů a eventuální pokles aktivity antitrombinu (v rámci rozvíjející se konzumpční koagulopatie) a zvýšení koncentrace vWf (obraz endotelové dysfunkce). Pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) není pro diagnózu typický.

Také klinické projevy jsou velmi nespecifické a zahrnují kromě bolestí v epigastriu, nauzey a/nebo zvracení také „flu-like“ obtíže připomínající virózu, a to včetně

TAB. 2 Diagnostická kritéria HELLP syndromu (hemolýza, elevované jaterní testy a trombocytopenie) – Mississippi klasifikace

Mississippi klasifikace

Třída	Trombocyty ($\times 10^9$ v l)	AST, ALT (μ kat/l)	LDH (μ kat/l)
I	< 50	> 1,17	> 10
II	50–100	> 1,17	> 10
III	> 100	> 0,69	> 10

ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza; LDH – laktátdehydrogenáza.

subfebrilií. Klinické obtíže mají zpravidla progresivní charakter. Na druhou stranu, minimálně v počátcích HELLP syndromu, nemusejí být přítomny. U nemalého počtu nemocných se vyvine obraz HELLP syndromu z již diagnostikované gestační hypertenze/PE. HELLP syndrom komplikuje méně než 0,1 % těhotenství.¹³ Je důležité vědět, že u jedné třetiny žen se diagnóza vyvine do 48 hodin po porodu. Právě skupina žen, u nichž se vyvine HELLP syndrom až po porodu, vyžaduje velmi bedlivé sledování, protože může zahrnovat i pacientky, u nichž se o HELLP syndrom nejedná a může jít o obraz jiných zde uvedených TMA. Zdá se, že v diferenciální diagnostice mezi HELLP syndromem a CM-HUS by nám mohla pomoci kombinace laboratorních testů LDH a sérového kreatininu.¹⁴ Ve studii srovnávající 46 pacientek s CM-HUS vzniklým v souvislosti s graviditou a 45 nemocných s HELLP syndromem se ukázalo, že převyšuje-li 72 hodin po porodu hodnota sérového kreatininu cca 170 μ mol/l a koncentrace LDH 10 μ kat/l, pak je více než 95% pravděpodobnost, že se jedná o CM-HUS.

Základním terapeutickým postupem v léčbě PE/HELLP syndromu je porod. Obecně platí, že by u PE/HELLP syndromu mělo dojít ke klinické a laboratorní regresi nálezu nejpozději do 72 hodin po porodu. Tento stav je ale většinou porodníkům v ČR dobře znám, a to i díky řadě českých publikací.^{15,38}

Pacientkám s proběhlou PE/HELLP po porodu doporučíme dispenzární péči praktickým lékařem a po skončení šestinedělí je vhodné verifikovat, zdali nepřetrvává proteinurie či dysfunkce ledvin. Tyto pacientky jsou ve zvýšeném riziku rozvoje stejné komplikace i během následujících gravidit, kdy je indikováno včasné provedení screeningu preeklampsie.

CM-HUS (komplementem navozený/mediovaný hemolyticko-uremický syndrom)

CM-HUS je život ohrožující onemocnění, které je způsobeno TMA vyvolanou nadměrnou aktivací alternativní cesty komplementu. Sekundární formy HUS bývají naproti tomu spojeny s primárním poškozením endotelu, které způsobuje aktivaci komplementu až druhotně (viz výše). Všechny formy HUS mohou vést k ischemii řady orgánů s jejich následnou dysfunkcí a mohou také komplikovat probíhající graviditu.

CM-HUS zahrnuje dva základní typy onemocnění – geneticky vázané a získané. Geneticky vázané formy způsobují mutace v genech pro proteiny regulující aktivaci komplementu a vedou buď k funkčnímu deficitu těchto proteinů, nebo k poruše jejich syntézy. Genetický původ onemocnění jsme schopni prokázat u zhruba 60 % případů.^{16,17} Mezi regulátory komplementu, které bývají nejčastěji postiženy, patří komplementární faktor H (CFH), komplementární faktor I (CFI), membránový kofaktorový protein (MCP) a trombomodulin (THBD). Z aktivátorů komplementu pak mutace nejčastěji postihují komplementární faktor B (CFB) a C3 složku komplementu (C3). Získané formy CM-HUS jsou charakterizovány vznikem protilátek proti některým komplementárním faktorům (nejčastěji proti CFH), což ve svém důsledku opět vede k jejich porušené funkci. Pro všechny formy CM-HUS je charakteristická primární porucha komplementu s jeho dysregulací.

Klinická manifestace CM-HUS zahrnuje renální dysfunkci (až renální selhání) ve většině případů, často s těžším průběhem než u TTP, postižení centrálního nervového systému, srdce či gastrointestinálního traktu. Jeho postižení se může projevovat jako pankreatitida, často mají nemocní i průjemy. To nezřídka vede v prvním kroku k diagnóze STEC-HUS, pro který je právě anamnéza těžkých, někdy i krvavých průjmů „typická“. Během první ataky onemocnění CM-HUS je riziko rozvoje ESKD či úmrtí 33–40 %.

Riziko trvalého poškození ledvin, selhání ledvin či úmrtí během prvního roku od stanovení diagnózy se bez léčby pohybuje až kolem 65 %.^{18,19}

Těhotenství, a zejména pak porod patří mezi spouštěče tohoto onemocnění, a tak lze očekávat relativní nárůst incidence CM-HUS u těhotných/rodiček. Řada těchto pacientek byla historicky označována jako pacientky s „atypickým HELLP syndromem“, protože k regresi laboratorních a klinických příznaků po 48–72 hodinách od porodu nedocházelo. V nemalém počtu případů tak s sebou takové situace nesly i úmrtí pacientek a přinejmenším i dlouhodobou morbiditu. Na rozdíl od HELLP syndromu (zde je především patrné postižení jater) bývají klinické příznaky orgánové dysfunkce u CM-HUS více vyjádřeny (viz níže). Nicméně se jedná o soubor nespecifických projevů a konečná diagnóza CM-HUS se stejně musí učinit až

po vyloučení jiných příčin TMA. Incidence CM-HUS se pohybuje kolem 1–2 případů/milion obyvatel, u těhotných je to pak asi 1 případ na 25 000 gravidit, přičemž zhruba dvě třetiny se rozvíjejí postpartum. Výskyt CM-HUS během gravidity je jednoznačně spojen se zvýšenou mateřskou i fetální mortalitou, rizikem předčasného porodu či hypotrofie plodu a dále s rozvojem diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC) či CMP.

Dlouhou dobu se v léčbě CM-HUS, ale i sekundárních forem HUS používalo podávání mražené plazmy či PLEX s cílem zastavit aktivaci komplementu a zvýšit koncentraci chybějících komplementárních faktorů s regulující funkcí. Účinnost této terapie je ale omezená a řada nemocných zůstává závislá na dialyzačním léčení či měla jiné chronické orgánové poškození. Ekulizumab je první monoklonální protilátkou proti složce C5 komplementu, která účinně blokuje terminální fázi aktivace alternativní cesty komplementu a zabraňuje vzniku komplexu C5a a C5b-9. Proběhlé studie u nemocných s CM-HUS ukazují na velmi rychlý nástup účinku ekulizumabu s vymizením projevu TMA a zlepšením renálních funkcí.^{20,21} Nevýhodou léčby je nutnost podávat infuzi s ekulizumabem jednou za 14 dní, což vede u řady nemocných ke snížené compliance k léčbě po vymizení akutních příznaků onemocnění. I když máme zatím omezená data ohledně podávání této léčby u těhotných pacientek, zdá se, že by mohla být bezpečná.²² V malém množství lék přechází přes placentu, zatímco v mateřském mléce detekován nebyl. Vzhledem k této velmi efektivní léčbě u choroby, která byla do nedávné doby špatně ovlivnitelná, bychom se měli snažit ji co nejdříve odlišit od jiných forem TMA v graviditě, aby prodleva mezi diagnostikou a zahájením léčby byla co nejkratší.

Novější možností v léčbě CM-HUS je ravulizumab, který funguje stejným mechanismem jako ekulizumab, ale úpravou molekuly došlo k tomu, že je možné ho podávat jen jedenkrát za osm týdnů. U tohoto léku ale zatím máme velmi omezená data týkající se podávání v těhotenství a během kojení.

Vzhledem k tomu, že oba léky blokují terminální fázi aktivace alternativní cesty komplementu, která hraje důležitou roli v ochraně organismu před některými infekcemi, je nutné, aby nemocní před zahájením léčby absolvovali vakcinaci proti meningokokové meningitidě (minimálně 14 dní před aplikací první dávky léku). Pokud musí být léčba ekulizumabem či ravulizumabem zahájena ihned a nelze čekat 14 dní na vytvoření protilátek, vakcinace proběhne a spolu s ní se nemocní zajistí profylaktickou antibiotickou léčbou (cílenou na meningokoka), která trvá do rozvinutí efektu vakcinace.

Akutní těhotenská steatóza jater

AFLP je nově také řazena mezi TMA, i když projevy TMA zde bývají méně vyjádřeny. Je to velmi závažná diagnóza, která je charakterizována dysfunkcí nebo selháním jater těhotné/rodičky a může vést k ohrožení života matky a plodu, včetně úmrtí. Maternální mortalita se v současné

době pohybuje kolem 4 %. Incidence onemocnění se odhaduje na přibližně 1 případ na 7 000–20 000 těhotenství.²³ AFLP se rozvíjí nejčastěji ve 3. trimestru (mezi 30.–38. týdnem gravidity).

Etiopatogeneze není přesně známa, předpokládá se abnormální metabolismus mastných kyselin na straně plodu. Přibližně 20 % případů má doložen deficit fetálního „long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase“ (LCHAD), jednoho z enzymů účastnících se oxidace mastných kyselin.^{24,25} Vzhledem k tomu, že u většiny pacientů není možné deficit enzymů beta-oxidace mastných kyselin prokázat, zatím není zřejmé, jakými mechanismy porucha ovlivňuje matku, ale obecně se předpokládá toxické ovlivnění hepatocytů matky intermediárními produkty z fetální cirkulace. Rizikovými faktory pro AFLP je mužské pohlaví plodu, vícečetné těhotenství, nízký index tělesné hmotnosti (< 20), již diagnostikovaná PE a předchozí AFLP. Kliniky se pacientky prezentují pod obrazem fulminantního jaterního selhání, se všemi souvislostmi s tím spojenými. Často je zjevný ikterus, únava, v anamnéze je polydipsie, polyurie. V laboratorních nálezech bývá přítomen „neúplný“ obraz HELLP syndromu, s trendem k poklesu počtu trombocytů. Jak je uvedeno níže, trombocytopenie není součástí diagnostických kritérií AFLP. Mnohdy se pacientky dostávají pro absenci vnímání pohybů plodu a může být potvrzeno intrauterinní fetální úmrtí. Podobně jako jiné TMA, především CM-HUS, je diagnóza AFLP stanovena často až *per exclusionem*, nicméně pro velmi vysoké riziko ohrožení života matky je naléhavě nutné pokusit se k diagnóze dospět co nejdříve. Pro určení pracovní a posléze i definitivní diagnózy je doporučeno využít tzv. Swansea kritéria.²⁶ Splňuje-li pacientka šest a více kritérií, potvrzuje to diagnózu AFLP (**tab. 3**). Zobrazovací metody (ultraso-

TAB. 3 Swansea kritéria u diagnózy AFLP (akutní těhotenská steatóza jater)

Swansea kritéria

(Splňuje-li pacientka 6 a více kritérií, potvrzuje to diagnózu AFLP)

- Zvracení
- Bolesti břicha
- Polydipsie/polyurie
- Encefalopatie
- Elevace celkového bilirubinu > 14 μmol/l
- Glykemie < 4 mmol/l
- Elevace kyseliny močové > 340 μmol/l
- Leukocytóza > 11 × 10⁹ v l
- Ascites a/nebo obraz steatózy jater dle UZ vyšetření
- Elevace AST a/nebo ALT
- Elevace amoniaku v séru > 47 μmol/l
- Renální insuficience – kreatinin > 150 μmol/l
- Koagulopatie – prodloužení aPTT, INR, deficit fibrinogenu
- Mikrovezikulární steatóza jater z biopsie

ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; UZ – ultrazvukový.

nografie, výpočetní tomografie či magnetická rezonance jater) nejsou pro stanovení diagnózy příliš přínosné.

Management AFLP je založen především na promptním ukončení těhotenství. Matka je při jaterním selhání nejvíce ohrožena koagulopatií v důsledku porušení jaterní syntézy, respektive rozvoje DIC. Jako u jiných TMA je nutná mezioborová spolupráce s tím, že mezi život zachraňující opatření se u AFLP řadí substituce koagulačních faktorů, tj. především podávání plazmy a fibrinogenu. Důležitá je také korekce hypoglykemie a případných iontových změn.

Vaginální porod není kontraindikován, ale jeho umožnění závisí na stavu matky a plodu. Většinou se ale dává přednost císařskému řezu (SC). Důležité je mít na paměti, že se zde může rychle rozvinout těžká koagulopatie, proto je před provedením SC užitečné znát aktuální výsledky koagulačních testů (protrombinový čas [PT], aktivovaný parciální tromboplastinový čas [aPTT], fibrinogen), eventuálně viskoelastických metod (rychleji dostupný komplexní pohled na hemostázu). Významnou poruchu koagulace je nutné korigovat (dominantně hypofibrinogenemii) a zajistit bezpečný počet trombocytů (při vaginálním porodu nebo porodu SC nad $50 \times 10^9/l$, při epidurální anestezii nad $80 \times 10^9/l$).

Antifosfolipidový syndrom

APS je autoimunitní syndrom charakterizovaný arteriálním a/nebo venózním tromboembolismem a/nebo těhotenskou morbiditou s trvale pozitivními antifosfolipidovými protilátkami (APLA protilátky). Mezi APLA protilátky patří: lupus anticoagulans (LA), antikardiolipinové protilátky (ACLA) a protilátky proti beta₂-glykoproteinu 1 (anti-B₂GPI). Diagnóza APS by měla být zvažována u pacientů s perzistentními středně až vysoce rizikovými antifosfolipidovými protilátkami a klinickými nálezy, které jsou s nálezem těchto protilátek spojovány. Nejčastěji se dosud používala Sapporo kritéria (tab. 4),²⁷ aktuálně jsou

živě diskutována recentní kritéria American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR) z roku 2023.²⁸ Mezi další příznaky APS patří mikrovaskulární projevy (livedo racemoso, livedoidní vaskulopatické léze, akutní nebo chronická nefropatie, difuzní alveolární hemoragie, resp. kardiomyopatie nebo adrenální hemoragie), změny srdečních chlopní (ztluštění nebo vegetace) a hematologické změny (trombocytopenie). APS se v 50 % vyskytuje jako primární onemocnění, v ostatních případech jde o sekundární APS, který doprovází jiné autoimunitní choroby (především SLE).

Jestliže vycházíme z klasifikačních kritérií ACR/EULAR, může se u APS těhotenská morbidita manifestovat takto:²⁸

- jinak nevysvětlené tři a více po sobě jdoucích časné aborty před 10. týdnem gravidity;
- jinak nevysvětlené úmrtí plodu/potrat mezi 10. až 34. týdnem gravidity bez těžké PE nebo placentární insuficience;
- těžká PE a/nebo placentární insuficience do 34. gestačního týdne s úmrtím plodu nebo bez úmrtí plodu;
- těžká arteriální hypertenze;
- poruchy centrálního nervového systému (CNS) – nově vzniklá bolest hlavy nereagující na léky, která není vysvětlena alternativní diagnózou, poruchy vizu;
- plicní edém, hepatopatie (abnormálně zvýšené koncentrace jaterních enzymů v krvi nebo silná přetrvávající bolest v pravém horním kvadrantu nebo v epigastriu nereagující na léky, kterou nelze vysvětlit alternativní diagnózou), renální dysfunkce (koncentrace kreatininu v séru > 97 μmol/l nebo zdvojnásobení jeho koncentrace při absenci jiného onemocnění ledvin);
- trombocytopenie pod $100 \times 10^9/l$;
- placentární dysfunkce, oligohydramnion, růstová retardace plodu, abnormální nebo neuspokojivý výsledek testů sledování plodu, abnormální křivka dopplerovské průtokové velocimetrie, cévní malperfúze matky na základě histologického vyšetření placenty.

TAB. 4 Sapporo (Sydney modifikace) klasifikační kritéria pro antifosfolipidový syndrom (APS)

Klinická kritéria	
Vaskulární trombózy	≥ 1 epizoda arteriální, žilní nebo mikrovaskulární trombózy v jakékoli tkáni či orgánu potvrzená zobrazovací metodou či histopatologicky
Těhotenská morbidita	≥ 1 epizoda neočekávaného úmrtí morfologicky normálního plodu v ≥ 10. týdnu gravidity ≥ 1 epizoda předčasného porodu morfologicky normálního plodu před 34. týdnem gestace v důsledku preeklampsie, eklampsie nebo placentární insuficience ≥ 3 neočekávané po sobě jdoucí spontánní potraty před 10. týdnem gravidity
Laboratorní kritéria	
Pozitivita antifosfolipidových protilátek	Lupus anticoagulans a/nebo Antikardiolipinové protilátky IgM či IgG a/nebo Anti-beta ₂ -glykoprotein 1 protilátky IgM či IgG Přetrvávající pozitivita ≥ 12 týdnů
Pro diagnózu musí být splněno alespoň 1 klinické a 1 laboratorní kritérium	

IgG – imunoglobulin G; IgM – imunoglobulin M.

TAB. 5 Diagnostická kritéria CAPS (katastrofický antifosfolipidový syndrom)

1.	Postižení/selhání \geq 3 orgánů/orgánových systémů/tkání
2.	Postižení/selhání se vyvíjí současně či v průběhu 1 týdne
3.	Histologický průkaz postižení mikrocirkulace v nejméně jednom orgánu
4.	Pozitivita antifosfolipidových protilátek (2× v průběhu 6 týdnů)

KLASIFIKACE:

Jistý CAPS	Pravděpodobný CAPS
Splnění všech 4 diagnostických kritérií	Splnění všech 4 kritérií s výjimkou postižení „pouze“ 2 orgánů nebo
	Splnění všech 4 kritérií s výjimkou laboratorního průkazu APLA v odstupu 6 týdnů z důvodu úmrtí pacienta, který dosud nebyl testován nebo
	Splnění kritérií 1, 2 a 4 nebo
	Splnění kritérií 1, 3 a 4; rozvoj příznaků v intervalu delším než týden, ale kratším než 1 měsíc navzdory antikoagulační léčbě

APLA – antifosfolipidové protilátky.

CAPS (katastrofický APS) představuje život ohrožující formu APS s rychlým nástupem příznaků s mnohočetnými trombózami na úrovni makro- i mikrocirkulace („thrombo-inflammatory storm“) vedoucí k multiorgánovému postižení/selhání (tab. 5). Komplikuje asi 1 % všech APS. CAPS může být i první manifestací APS. V 70 % bývají postiženy ženy. Postižen může být kterýkoliv orgánový systém (74 % ledviny, 56 % CNS, 55 % plíce – ve formě syndromu akutní dechové tísně či difuzního intraalveolárního krvácení). Intenzita, dynamika rozvoje a rozsah postižení orgánů odlišují CAPS od APS.

Patofyziologicky APLA protilátky zvyšují přítomnost trombózy několika způsoby. Jde především o inhibici antikoagulační kaskády a fibrinolytické aktivity, zvýšení aktivace trombocytů a zvýšení aktivity komplementu.²⁹ Pozitivita všech tří typů APLA protilátek (LA, ACLA a anti-B2GPI) bývá spojena s výrazně závažnějším průběhem gravidity a vyšším rizikem ztráty plodu, než je tomu u pacientek s pozitivitou jen jedné z nich.³⁰

Mezi nejčastější spouštěcí rizikové faktory rozvoje CAPS patří infekce, chirurgický výkon, nádorové onemocnění, rozvoj SLE či neadekvátní/neúčinná antikoagulační léčba u známého APS. U žen to pak mohou být hormonální změny během těhotenství a v postpartálním období, ale třeba i zahájení terapie hormonální antikoncepcí.

Rozhodování o antitrombotické profylaxi těhotenské patologie u APS nebo trombózy v graviditě nebo šestinedělí závisí na osobní anamnéze a laboratorních kritériích APS. Ženy s anamnézou trombózy, SLE, nevysvětlených těhotenských ztrát nebo předčasného porodu pro těžkou preeklampsii jsou ve vysokém riziku rekurence těchto příhod i přes standardní léčbu kombinací heparinu s nízkodávkovanou kyselinou acetylsalicylovou, která je závislá i na typu či kombinaci přítomných APLA protilátek.³¹ Ženy s anamnézou opakovaného průkazu antifosfolipidových protilátek by měly mít časný screening preeklampsie a sledování ve specializované gynekologické poradně.

Riziko výskytu trombotických komplikací u matky se zdá být nižší při profylaxi kombinací heparinu s nízkodávkovanou kyselinou acetylsalicylovou.³² Přehled doporučení léčby žen v graviditě a po porodu je uveden v tabulce 6.^{33,34}

Rozhodnutí o zahájení léčby CAPS je závislé na klinickém stavu pacientky a znalosti laboratorních výsledků. Typická „triple“ terapie CAPS zahrnuje antikoagulaci, glukokortikoidy a PLEX nebo vysokodávkované imunoglobuliny (400 mg/kg po dobu pěti dnů).^{35,36} PLEX preferenčně používáme u těžké trombocytopenie a renální dysfunkce, resp. známk TMA; nejčastěji provádíme pět procedur během pěti dnů a dále dle vývoje stavu. Velké krvácení, trombocytopenie a plná antikoagulace nejsou kontraindikací k provádění PLEX. U refrakterních pacientů lze zvážit léčbu rituximabem či ekulizumabem.³⁷

U nemocných s koincidencí APS a SLE je vhodné podávat hydroxychlorochin.

Klinické projevy TMA v graviditě a peripartálním období

Klinické a laboratorní projevy TMA v graviditě a postpartum mohou zahrnovat širokou škálu symptomů a postižení různých orgánů a systémů, z nichž nejčastějšími jsou:

- CNS: zmatenost, mozkový infarkt, epileptické záchvaty, parestezie, parézy a plegie;
- renální: zvýšená koncentrace kreatininu v séru, hypertenze, snížená eGFR;

TAB. 6 Léčba gravidních žen s antifosfolipidovým syndromem (APS)

Anamnéza APS	European League Against Rheumatism	American College of Rheumatology
Těhotenský APS bez OA trombózy	Heparin nebo LMWH v profylaktické dávce od potvrzení gravidity do konce šestinedělí	LMWH v profylaktické dávce od potvrzení gravidity s ukončením 6–12 týdnů po porodu
	Nízkodávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity	Nízkodávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity
Trombotický APS s nebo bez OA těhotenského APS**	Hydroxychlorochin u žen se SLE	Hydroxychlorochin u žen se SLE a podmíněně* na zvážení u žen s APS
	Heparin nebo LMWH v léčebné dávce obvykle zahajované prekoncepčně nebo od 6. gestačního týdne	LMWH v léčebné dávce obvykle zahajované prekoncepčně nebo od 6. gestačního týdne
	Nízkodávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity	Nízkodávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity
APS s OA těhotenských komplikací přes standardní léčbu	Hydroxychlorochin u žen se SLE	Hydroxychlorochin u žen se SLE a podmíněně* na zvážení u žen s APS
	U žen s nutnou dlouhodobou léčbou po porodu převedení na warfarin	U žen s nutnou dlouhodobou léčbou po porodu převedení na warfarin
	Heparin nebo LMWH obvykle už prekoncepčně nebo od 6. gestačního týdne – na zvážení je zvýšení dávky na léčebnou, pokud se v minulosti komplikace objevily při profylaktické dávce	LMWH v dávce odpovídající trombotické anamnéze***
	Nízkodávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity	Nízkodávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity
	Hydroxychlorochin u žen se SLE a na zvážení u žen bez SLE	Hydroxychlorochin u žen se SLE a podmíněně* na zvážení u žen s APS
	Na zvážení je prednisolon 10 mg denně během prvního trimestru	IVIg, nízkodávkované glukokortikoidy, vyšší dávky heparinu/LMWH a hydroxychlorochin jsou doplňkové nebo alternativní léčebné modalitty
	IVIg u vybraných pacientů	Důrazné doporučení proti přidání prednisonu
	U žen s nutnou dlouhodobou léčbou po porodu převedení na warfarin	U žen s nutnou dlouhodobou léčbou po porodu převedení na warfarin

Neexistuje shoda ohledně optimální profylaktické dávky LMWH u APS. Pro enoxaparin je přiměřená dávka 0,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti jednou denně u pacientů bez dalšího rizika trombózy (dalších rizik trombózy) nad rámec rizika APS. U pacientů s dalšími rizikovými faktory trombózy se zdá být rozumné podávat 0,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti jednou za 12 hodin.

Obvyklá denní dávka hydroxychlorochinu je 400 mg.

* Podmíněná doporučení obecně odrážejí nedostatek údajů, omezené údaje nebo protichůdné údaje, které vedou k nejistotě.

** Pacienti s APS s anamnézou trombózy jsou obvykle dlouhodobě léčeni perorální antikoagulací.

*** U pacientek s porodnickým APS bez trombózy v anamnéze American College of Rheumatology podmíněně nedoporučuje léčbu IVIg nebo zvýšenou dávkou LMWH, protože tyto prostředky prokazatelně nepomohly v případech ztráty těhotenství navzdory standardní léčbě nízkými dávkami ASA a profylaktickým heparinem nebo LMWH.

APS – antifosfolipidový syndrom; ASA – kyselina acetylsalicylová; IVIg – intravenózní imunoglobuliny; LMWH – nízkomolekulární heparin; OA – osobní anamnéza; SLE – systémový lupus erythematoses.

Upraveno podle citace 33, 34.

- ! krev: trombocytopenie, anémie, zvýšení aktivity LDH provázené snížením koncentrace haptoglobinu, eventuálně hemopexinu a zvýšením počtu schistocytů;
- ! zrakové: amaurosis fugax, dvojité vidění, neostře vidění;
- ! kardiovaskulární: ischemická choroba srdeční, hypertenze, difúzní dyskinéze;
- ! gastrointestinální: průjem, kolitida, nauzea/zvracení, pankreatitida, bolesti břicha, gastroenteritida, hepatopatie;
- ! plicní: dyspnoe, difúzní alveolární hemoragie, edém;
- ! sub-/febrilie, „flu-like“ příznaky.

S ohledem na funkci ledvin je důležité si uvědomit jednu skutečnost. V průběhu těhotenství přirozeně stoupá eGFR (vzestup cirkulujícího volumu a plazmy), a tak je obecně velmi důležité sledovat dynamiku koncentrací kreatininu v séru. Za jeho horní fyziologickou mez je v graviditě považována hodnota přibližně 80 $\mu\text{mol/l}$. Hodnocení změn koncentrací kreatininu a eGFR v průběhu těhotenství představuje citlivější ukazatel poškození mikrocirkulace než „tradičně“ uváděné hodnoty kyseliny močové. Progresivní vzestup těchto hodnot nad uvedenou mez může signalizovat rozvoj akutního poškození ledvin spojeného s TMA.

Diagnostické testy TMA v graviditě a peripartálním období, diferenciální diagnostika

U nemocných s projevy TMA a podezřením na HELLP syndrom je nezbytnou nutností monitorovat denně až do případné normalizace:

- ! krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, retikulocyty a mikroskopické hodnocení počtu schistocytů v krevním nátěru;
- ! hodnoty urey, kreatininu, Na, K, Cl, kyseliny močové, AST, ALT, alkalické fosfatázy (ALP), γ -glutamyltransferázy (GMT), bilirubinu, celkové LDH, haptoglobinu, CRP, glykemie.
- ! PT, aPTT, fibrinogen, antitrombin, D-dimery.

Nenastává-li normalizace hodnot laboratorních testů do 48–72 hodin po porodu a/nebo máme-li podezření na jinou TMA, než je HELLP syndrom (viz výše), je potřeba doplnit následující vyšetření:

Vždy z odběrů provedených před PLEX nebo podáním plazmy:

- ! aktivita ADAMTS13 a při poklesu stanovení protilátek proti ADAMTS13;
- ! přímý antiglobulinový test (PAT) – *Coombsův test*;
- ! imunologický panel: IgG, IgA a IgM, C3, C4, ACLA a anti-B2GPI, antinukleární protilátky (ANAb), protilátky proti dvoušroubovici DNA (ds-DNA), extrahovatelný nukleární antigen (ENA), protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA), protilátky proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM);
- ! LA;
- ! protilátky proti komplementárnímu faktoru H;

- ! poměr Sflt-1/PLGF;
- ! užitečné je archivovat zamražené vzorky pro budoucí použití.

Možné provést i po zahájení PLEX nebo po podání plazmy:

- ! průkaz shiga toxinu ve stolici pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR);
- ! exprese MCP na makrofázích;
- ! proteinurie či poměr proteinu a kreatininu v moči (uPCR);
- ! moč chemicky + sediment;
- ! kultivace moči, hemokultury.

V rámci diferenciálnědiagnostické rozvahy jednotlivých příčin TMA nám mohou pomoci některé skórovací systémy uvedené v tabulkách. Nižší uvedený algoritmus vás pak provede jednotlivými diagnostickými kroky a usnadní vám orientaci v této nelehké problematice (**obr. 1**).

Shrnutí

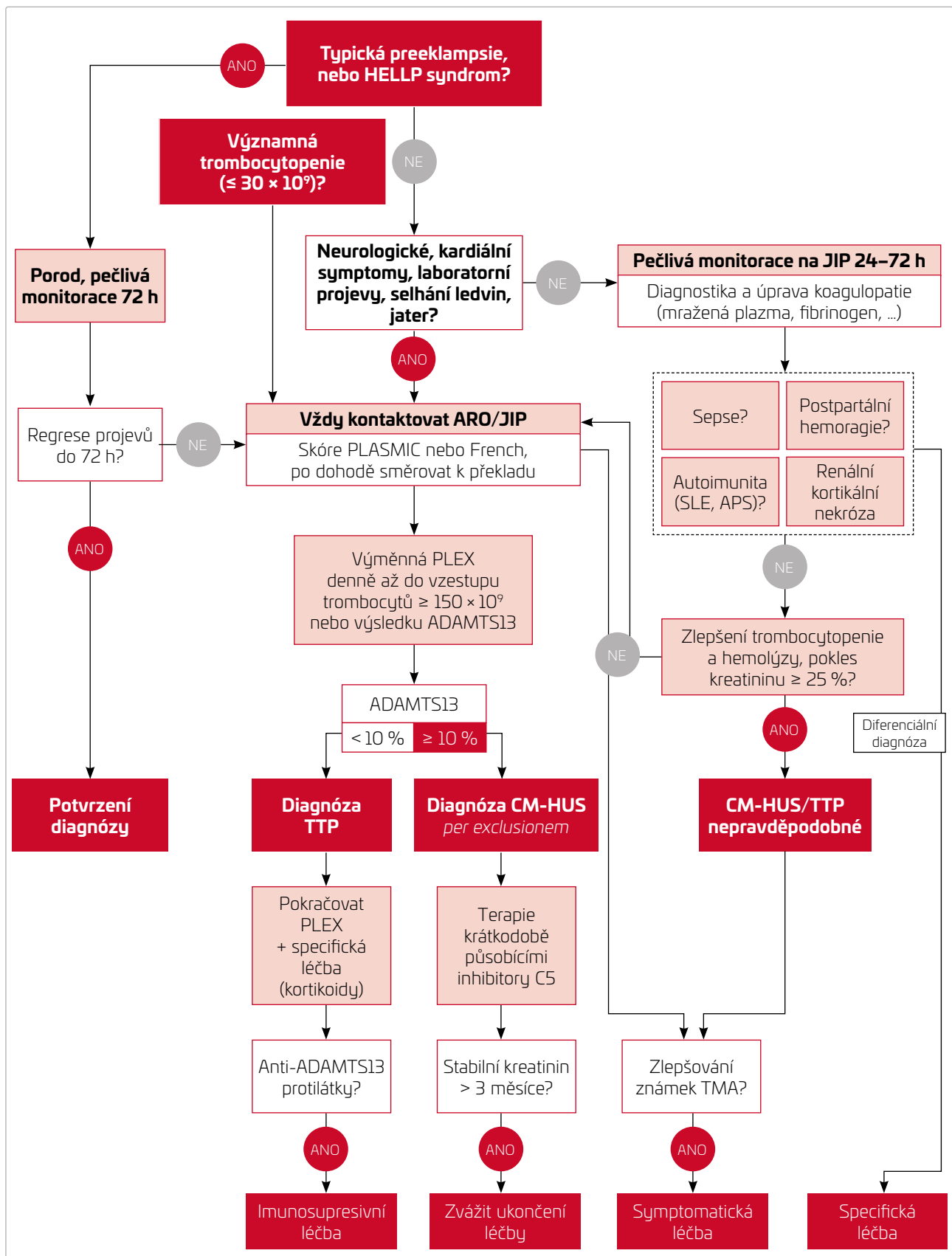
Základním předpokladem úspěšného zvládnutí chorob asociovaných s TMA v graviditě a peripartálním období je především včas tuto jednotku odhalit a urychleně provést všechna vyšetření, která nám umožní v rámci diferenciální diagnózy co nejrychleji stanovit přesné onemocnění. V dnešní době máme kromě urychleného porodu k dispozici již i řadu nových terapeutických nástrojů, které ovlivňují samotné patofyziologické příčiny těchto stavů, a tak výrazně zvýší šanci na jejich úplnou, a hlavně rychlou úpravu. Významným způsobem tak snižují jak mateřskou, tak i novorozeneckou mortalitu.

LITERATURA

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:1847–1848.
2. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017;15:312–322.
3. Urra M, Lyons S, Teodosiu CG et al. Thrombotic Microangiopathy in Pregnancy: Current Understanding and Management Strategies. *Kidney Int Rep* 2024;9:2353–2371.
4. Chen HY, Shih JC, Tsai MH, Chung CH. Long-term survival and renal outcomes of thrombotic microangiopathy in pregnancy: a retrospective cohort study. *Int J Gynecol Obstet* 2023;163:940–947.
5. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:300–317.
6. Tzur-Tseva A, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy outcomes: a cohort study (A258). *Obstet Gynecol* 2022;139:745–755.
7. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2003;10:339–344.
8. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001;98:2730–2735.
9. Zeisler H, Llorca E, Chantrain F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PLGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13–22.
10. Thadhani R, Lemoine E, Rana S, et al. Circulating angiogenic factor levels in hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med Evid* 2022;1:EVID0a2200161.
11. Biomarker Prediction of Preeclampsia With Severe Features. *Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005576>
12. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:S1059–S1070.
13. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg* 2010;65:91–97.
14. Burwick RM, Moyle K, Java A, Gupta M. Differentiating hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome and atypical hemolytic uremic syndrome in the postpartum period. *Hypertension* 2021;78:760–768.
15. Šimetka O, Vlk R, Procházka M. HELLP syndrom. Maxdorf: Praha, 2013.
16. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Hemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2017;390:681–696.
17. Goodship THJ, Cook TH, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:539–551.
18. Caprioli J, Noris M, Briosi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267–1279.
19. Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:554–556.

20. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013;368:2169–2181.

21. Licht Ch, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. Kidney Int 2015;87:1061–1073.



OBR. 1 Algoritmus diagnostiky a léčby trombotických mikroangiopatií (TMA).

APS – antifosfolipidový syndrom; ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení; CM-HUS – komplementem mediovaný hemolyticko-uremický syndrom; JIP – jednotka intenzivní péče; PLEX – výměnná plazmaferéza; SLE – systémový lupus erythematosus; TTP – trombotická trombocytopenická purpura.

22. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood* 2020;136:2103–2117.
23. Allen AM, Kim WR, Larson JJ et al. The Epidemiology of Liver Diseases Unique to Pregnancy in a US Community: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:287–94.e1–2.
24. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999;340:1723–1731.
25. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016;111:176–194.
26. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol* 2017;112:838–846.
27. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
28. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol* 2023;75:1687–1702.
29. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:1033–1044.
30. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the pregnant study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:525.e1–525.e12.
31. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012;64:2311–2318.
32. Branch DW, Lim MY. How I diagnose and treat antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Blood* 2024;143:757–768.
33. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:529–556.
34. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1296–1304.
35. Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al. McMaster RARE-Best-practices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2018;16:1656–1664.
36. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, et al.; CAPS Registry Project Group. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1264–1270.
37. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev* 2013;12:1085–1090.
38. Simetka O, Klat J, Gumulec J, et al. Early identification of women with HELLP syndrome who need plasma exchange after delivery. *Transfus Apher Sci* 2015;52:54–59.

Tento článek byl původně publikován v časopise
Aktuální gynekologie a porodnictví,
Actual Gyn 2025;17:41–52 a je zde zveřejněn se
 souhlasem redakce a autorů
 v rámci licence **CC BY-NC 3.0.**
 Původní plné znění článku je dostupné
 na <https://www.actualgyn.com/>.

*Záštitu nad tímto textem převzal výbor ČNS
 na svém zasedání dne 14. 5. 2025.*

Recidivující nefrolitiáza v ambulanci nefrologa

MUDr. Daniela Chobolová

Nefrologická klinika FNHK, Hradec Králové

SOUHRN

Nefrolitiáza je časté recidivující onemocnění a rizikový faktor pro vznik chronického onemocnění ledvin. Doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) proto považují recidivující nefrolitiázu za indikaci k nefrologickému vyšetření. Recidivám lze předcházet. Úspěšná prevence vyžaduje pečlivé laboratorní vyšetření k odhalení metabolických rizik, nastavení režimových opatření a zahájení farmakoterapie. Předmětem sdělení je diagnostický a terapeutický přístup k pacientovi s recidivující nefrolitiázou z pohledu nefrologa.

KLÍČOVÁ SLOVA: dieta – chronické onemocnění ledvin – močové kameny – nefrolitiáza – rekurence

Úvod

Nefrolitiáza je časté a recidivující onemocnění, vyskytuje se asi u 10 % mužů a 5 % žen v populaci.¹ Vzniká na podkladě metabolických odchylek, které přispívají k chronickému průběhu onemocnění a opakovanému vzniku konkrémentů. Opakované epizody nefrolitiázy zvyšují riziko další recidivy a jsou spojeny s méně příznivou prognózou.² Často vyžadují urologické intervence, které zhoršují kvalitu života pacienta a mohou vést k poškození renálního parenchymu.

Správně nastavená sekundárněpreventivní léčba je klíčová pro prognózu pacienta. Cílem tohoto textu je představit diagnostický a terapeutický přístup k pacientovi s recidivující nefrolitiázou z pohledu nefrologa.

Klasifikace konkrémentů

V běžné populaci se nejčastěji vyskytují kalciové konkrémenty, které tvoří 70–80 % všech kamenů. Podle převažující minerální složky se dělí na kalciumoxalátové (přibližně 80 %) a kalciumfosfátové. Zastoupení struvitových kamenů je v literatuře často uváděno v rozmezí 10–15 %. Data z rozsáhlé americké kohorty čítající 43 tisíc pacientů však ukázala podíl pouze 3 %.^{3,4} Přehled jednotlivých typů konkrémentů, rizikových faktorů a terapie uvádí **tabulka 1**.

Recidiva nefrolitiázy a její rizikové faktory

Recidiva nefrolitiázy je častá – vyskytuje se přibližně u 50 % pacientů během 5–10 let od první epizody. K rizikovým faktorům recidivy patří předchozí výskyt nefroli-

tiázy, mladší věk při první manifestaci, mužské pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza a zvýšený index tělesné hmotnosti. Riziko recidivy je ovlivněno složením konkrémentu – za zvlášť rizikové jsou považovány kameny tvořené kyselinou močovou, struvitem a brushitem.⁶

Souvislost mezi obezitou a výskytem nefrolitiázy byla opakovaně prokázána. U obezních pacientů se častěji tvoří kalciumoxalátové a urátové konkrémenty. Novější data naznačují, že riziko recidivy nefrolitiázy roste se stoupajícím množstvím viscerálního tuku. Riziko výskytu nefrolitiázy může zvyšovat i léčba obezity (např. terapií orlistatem a bariatrickými operacemi).^{6,7}

Diagnostický postup v ambulanci nefrologa

Hlavním krokem, který určuje terapeutický postup, je identifikace složení konkrémentu. V praxi často informace o složení konkrémentu chybí. Analýzu konkrémentu je proto nezbytné zajistit při nejbližší příležitosti, ať už při spontánním odchodu kamene, nebo v rámci urologického výkonu. Je třeba pamatovat, že při recidivě může být složení konkrémentu odlišné. Opakovaná analýza je doporučována při selhání farmakologické prevence nebo při recidivě s delším časovým odstupem od předchozí epizody.⁵

U pacientů s recidivující nefrolitiázou je vždy indikováno cílené metabolické vyšetření. Standardem jsou dva po sobě následující 24hodinové sběry moči, při nichž se hodnotí objem moči, pH, vylučování vápníku, oxalátu, kyseliny močové, citrátu, sodíku, draslíku a kreatininu.

TAB. 1 Klasifikace močových konkrementů^{3,5}

Typ konkrementu	Zastoupení v % ^a	Charakteristika	Rizikové faktory / metabolické odchylky	Terapie
Kalciumoxalátové (CaOx)	67,3	Nejčastější typ Často smíšené s CaP	Hyperkalciurie Hyperoxalurie Hypocitraturie Hyperurikosurie Nízký příjem tekutin Dieta s vysokým obsahem soli a živočišných bílkovin	Léčba hyperkalciurie thiazidy Allopurinol při hyperurikosurii Korekce hypocitraturie
Kalciumfosfátové (CaP)	17		Hyperkalciurie Akalkické pH moči RTA PHPT	Léčba hyperkalciurie thiazidy
Apatit (CaP)	16,1	Asociace s UTI	Krystalizace při pH moči > 6,8	
Brushit (CaP)	0,9	Nebývají spojeny s UTI	Krystalizace při pH moči 6,5–6,8	
Kyselina močová	8,3	Radiolucenční Rozpustné při vyšším pH moči Obvykle tvořené homogenně kyselinou močovou	Kyselá moč (pH < 5,5) Hyperurikosurie Nízký objem moči Metabolický syndrom, diabetes mellitus	Alkalizace moči, cílem pH 6,5–7,0 Allopurinol při hyperurikosurii Omezení živočišných bílkovin, purinů
Struvitové	3,0	Infekční kameny Často kombinace struvitu a CaP (apatitu)	Infekce bakteriemi produkujícími ureázu (nejvíce <i>Proteus mirabilis</i>) Močová stáza	Odstranění konkrementů Acidifikace moči Inhibitory ureázy Antibiotika
Cystinové	0,35	Homogenní, tvrdé Často recidivující	Cystinurie (AR defekt transportu dibazických AMK)	Alkalizace moči D-penicillamin, tiopronin

AMK – aminokyselina; AR – autozomálně recesivní; CaP – kalciumfosfátové konkrementy; PHPT – primární hyperparatyreóza; RTA – renální tubulární acidóza; UTI – infekce močových cest.

Doporučuje se doplnit i stanovení fosfátů, hořčiku a urey. V případech, kdy složení konkrementu není známo, může být metabolické vyšetření moči jediným vodítkem pro odhalení litogenních faktorů a nastavení cílené prevence.⁵

Mikroskopické vyšetření moči je užitečné především při detekci krystalů cystinu a struvitu. Naproti tomu krystaly kalciumoxalátu, kalciumfosfátu a kyseliny močové se běžně vyskytují i u zdravých jedinců, a jejich diagnostická hodnota je proto omezená.⁸

Součástí diagnostiky je rovněž základní laboratorní vyšetření krve, nezbytné minimum představuje stanovení koncentrace kreatininu v séru, urey, kalcemie, chloridů, draslíku, kyseliny močové a bikarbonátu.⁵

Recidivující nefrolitiáza spojená s hyperkalcemií může být projevem jiného základního onemocnění, nejčastěji primární hyperparatyreózy. Při přítomnosti hyperkalcemie je vždy nutné doplnit vyšetření parathormonu (PTH) a vitamínu D. Primární hyperparatyreóza je příčinou pouze 5 % případů kalciové nefrolitiázy, její přehlédnutí však může vést k nevratnému poškození renálního parenchymu.⁵

U pacientů s idiopatickou kalciovou nefrolitiázou a současnou hyperkalciurií, hypocitraturií a pH ranní moči > 5,8 je vhodné zvážit provedení acidifikačního testu k vyloučení nekompletní distální renální tubulární acidózy (idRTA). Ta se vyskytuje přibližně u 16 % pacientů s idiopatickou kalciovou nefrolitiázou a je spojena s častější recidivou

konkrementů a nápadnější nefrokalcinózou. Diagnóza idRTA má tedy i prognostický význam.⁹

Terapeutický postup v ambulanci nefrologa

Režimová a dietní opatření

Způsob stravování ovlivňuje recidivu nefrolitiázy. Data svědčí ve prospěch vegetariánské diety s dostatečným přísunem mléčných výrobků.¹⁰ Nabídnutí volby mezi vegetariánstvím a recidivou nefrolitiázy by však mohlo vztah mezi lékařem a pacientem poznamenat. Vhodnější je doporučovat dietní opatření jednotlivě.

Základem je dostatečný a rovnoměrně rozložený příjem tekutin během dne. Diuréza by měla přesáhnout 2,5 litru za 24 hodin. Nevhodná je konzumace slazených kolových nápojů, která je riziková pro vznik nefrolitiázy.^{2,5}

Nutné je omezení příjmu kuchyňské soli – denní příjem by neměl přesáhnout 4–5 g.⁵ Prosté doporučení „nesolit“ je vhodné rozšířit edukací o obsahu soli v některých běžných potravinách. Konkrétními příklady lze ilustrovat, jak snadno lze překročit doporučený denní limit i bez zjevně slané jídla. Dodržování omezení příjmu sodíku lze orientačně posoudit pomocí natriurézy ve 24hodinovém sběru moči, která by neměla překročit 100 mmol.⁸

Ani při výskytu kalciových konkrementů by dietní příjem vápníku neměl být omezován. Nízký příjem vede ke zvýšenému vstřebávání oxalátů ve střevě a je spojen

s úbytkem kostní hmoty. Doporučovaný denní příjem vápníku je 1 000–1 200 mg a měl by být zajištěn běžnou stravou. Suplementace vápníku se u pacientů s nefrolitiázou nedoporučuje, výjimkou je enterická hyperoxalurie.^{5,11}

Omezení příjmu bílkovin představuje další preventivní opatření. Doporučený denní příjem je 0,8–1,0 g/kg tělesné hmotnosti, přičemž důraz je kladen zejména na omezení příjmu živočišných bílkovin. U pacientů s kalciumoxalátovými nebo urátovými konkrementy a současnou hyperurikosurií je vhodné omezit příjem potravin s vysokým obsahem purinů.⁵

Dietní oxalát nepatří mezi hlavní rizikové faktory vzniku kalciumoxalátové nefrolitiázy, což je podporováno i zjištěním, že v příjmu oxalátu není rozdíl mezi jedinci s nefrolitiázou a bez ní.¹ Asi 50 % oxalátu v moči má endogenní původ, ale i tak se předpokládá jeho vyšší intestinální absorpce u jedinců s kalciumoxalátovou nefrolitiázou.² V případě prokázané hyperoxalurie se doporučuje omezit konzumaci potravin s vysokým obsahem oxalátu, jako je špenát, rebarbora, čokoláda nebo ořechy, a vyvarovat se nadměrného příjmu vitamínu C. U pacientů bez hyperoxalurie se dietní restrikce oxalátu nedoporučuje.⁵

Metabolické odchylky při nefrolitiáze a jejich terapie

Metabolické odchylky jako hyperkalcie, hypocitraturie či hyperoxalurie se podílejí na recidivě nefrolitiázy. Jejich cílená korekce představuje základ sekundární prevence. Účinnost terapie je třeba hodnotit pomocí 24hodinového sběru moči, zprvu za 8–12 týdnů po jejím zahájení, dále každých 12 měsíců.⁵

Hyperkalcie

Podávání thiazidových diuretik je zavedenou metodou prevence recidivy kalciové nefrolitiázy. V běžné praxi je nejčastěji volen hydrochlorothiazid (HCT) v dávce 25 mg dvakrát denně. V roce 2023 však výsledky studie NOSTONE¹² zavedený postup zpochybnily. Ve srovnání s placebem nebyl prokázán signifikantní rozdíl v četnosti recidiv ani při dávkách HCT 50 mg denně. Evropská urologická asociace (EAU) upozorňuje, že hodnoty kalcie u pacientů ve studii nedosahovaly hranice 8 mmol/den, při které je léčba thiazidy doporučena.⁵ Vztah mezi kalcii a rizikem litiázy je však spojitý a uvedená prahová hodnota je do značné míry arbitrární.

Při terapii thiazidy je nutné monitorovat kalemii – hypokalemie může vést ke zvýšené renální reabsorpci citrátu.⁶ Podmínkou efektu thiazidů je současná restrikce sodíku v dietě.

Hypocitraturie

Citrát inhibuje tvorbu, růst a agregaci krystalů. Při jeho podávání pacientům s kalciumoxalátovými kameny byl efekt popsán i u normocitraturie. Naproti tomu při kalciumfosfátové nefrolitiáze je role citrátu kontroverzní. Tito pacienti mívají vyšší hodnotu pH moči a další alka-

lizace může podpořit tvorbu konkrementů. Rozhodnutí o podání citrátu by proto mělo být individuální, nutná je pravidelná monitorace pH moči.²

To lze ilustrovat příkladem mladé pacientky z naší ambulance s distální RTA při Sjögrenově syndromu a odlitkovou kalciumfosfátovou nefrolitiázou. Nutná je korekce metabolické acidózy (která zvyšuje kalcii a fosfaturii), ideálně citrátem draselným (sodné soli mohou zvyšovat kalcii). Snažíme se i zvýšit citraturii. To by však při dobře korigované metabolické acidóze nemělo být na úkor vzestupu hodnoty pH moči > 7. Riziko litogeneze při nižších koncentracích citrátu v moči můžeme snížit podáním thiazidu.

Hyperurikurie

Zvýšené vylučování kyseliny močové je pozorováno přibližně u třetiny pacientů s kalciumoxalátovou nefrolitiázou a je považováno za rizikový faktor její recidivy. Častěji se vyskytuje u starších pacientů a jedinců s metabolickým syndromem. Při hyperurikosurii je doporučováno omezit příjem purinů ve stravě, při exkreci kyseliny močové nad 4 mmol/den zahájit léčbu allopurinolem v dávce 100 mg denně, která se navyšuje při současné hyperurikemii.^{2,5,12,13}

Hyperurikurie je nikoliv překvapivě rizikovým faktorem vzniku konkrementů z kyseliny močové. Terapie allopurinolem se řídí stejnými zásadami jako u kalciumoxalátové litiázy. Hlavním krokem v prevenci urátové litiázy je alkalizace moči, cílové pH moči je 6,5–7,0. Doporučované dávky citrátu jsou 3–10 g/den, nejčastěji se používá citrát draselný.^{5,6}

Hyperoxalurie, cystinurie

Hyperoxalurie, definovaná jako vylučování oxalátu močí > 0,5 mmol/den, patří k nejběžnějším laboratorním nálezům u pacientů s nefrolitiázou. Nejčastěji se jedná o sekundární (enterickou) hyperoxalurií, která je podmíněna zvýšenou střevní absorpcí oxalátu – například po bariatrických operacích nebo při malabsorpci tuků. Základem léčby enterické hyperoxalurie je perorální suplementace vápníku – váže ve střevě oxalát a brání jeho vstřebávání.⁵

Exkrece oxalátu nad 1 mmol/den by měla vždy vzbudit podezření na primární hyperoxalurií – vzácnou autozomálně recesivní poruchu glyoxylátového metabolismu. Typy II a III mohou vzhledem k mírnějšímu průběhu uniknout diagnóze, a proto je nezbytné na ně aktivně pomýšlet zejména u dětí a mladých dospělých s nefrolitiázou.¹⁴

Cystinurie je vzácná genetická porucha transportu dibazických aminokyselin, jež vede k tvorbě recidivujících konkrementů. Diagnostická je přítomnost hexagonálních krystalů cystinu v moči. Léčba spočívá především v důsledné hydrataci a alkalizaci moči na hodnoty pH > 7,0.⁶

Hypomagneziurie

Hořčík patří k inhibitorům litogeneze, je doporučen u pacientů s kalciumoxalátovou nefrolitiázou při současné enterické hyperoxalurií nebo hypomagneziurii. Rutinní

podávání hořčiku u pacientů s recidivující nefrolitiázou doporučeno není.⁵

Infekční nefrolitiáza

Infekční kameny jsou nejčastěji tvořeny směsí struvitu a kalciumfosfátu (apatitu), vznikají působením mikroorganismů štěpících ureu (*Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, některé kmeny *Escherichia coli*), které vytvářejí alkalické prostředí potřebné k precipitaci struvitu. Opakovaný nálezn těchto bakterií v moči by měl vést k zobrazovacímu vyšetření k vyloučení litiázy.^{3,15}

Terapie infekční nefrolitiázy je svízelná. Infekční kameny často recidivují, mají tendenci k rychlému růstu a také jsou oproti jiným formám nefrolitiázy spojeny s vyšším rizikem terminálního selhání ledvin (ESRD). V léčbě je zásadní odstranění všech konkrementů, samotná antibiotická terapie nemůže vést k trvalé eradikaci infekce. Snížit riziko recidivy pomůže korekce metabolických odchylek, které se vyskytují i u čistě struvitové litiázy.^{5,16}

Infekční kameny často vytvářejí odlitkovou litiázu, její kompletní odstranění vyžaduje opakované urologické výkony spojené s rizikem závažných komplikací. I parciální odstranění odlitkové nefrolitiázy však může zlepšit renální prognózu pacienta.¹⁷ Konzervativní postup při odlitkové nefrolitiáze je spojen s progresivní ztrátou renálních funkcí přibližně u 27 % pacientů.¹⁸ Management pacientů, kteří nejsou kandidáty urologické léčby, nemá jasná doporučení.

Chronické onemocnění ledvin při nefrolitiáze

Nefrolitiáza je rizikovým faktorem vzniku ESRD, přestože je jako jeho primární příčina vzácná. Riziko je vyšší u žen, obézních jedinců, pacientů s recidivujícími močovými infekcemi a struvitovou nefrolitiázou. U pacientů s recidivující nefrolitiázou je popisováno více než dvakrát vyšší riziko vzniku ESRD oproti běžné populaci.¹⁹ Paradoxně s poklesem eGFR můžeme pozorovat snížení četnosti recidiv nefrolitiázy. Tento jev je dáván do souvislosti s poklesem vylučování vápníku do moči.²⁰

Závěr

Přestože je nefrolitiáza považována za rizikový faktor vzniku chronického onemocnění ledvin (CKD), v klinické praxi je její význam pro renální prognózu pacienta často přehlížen. Zatímco pacienti s diabetes mellitus jsou do nefrologických ambulancí referováni relativně systematicky, pacienti s recidivující nefrolitiázou se do péče nefrologa nezdřídka dostávají až po opakovaných urologických intervencích – a často již s pokročilou renální dysfunkcí. Doporučení KDIGO považuje rozsáhlou recidivující nefrolitiázu za indikaci k nefrologickému vyšetření.

Pokud nelze zajistit sekundární prevenci v rámci urologické péče, je vhodné zvážit spolupráci s nefrologem, který provede komplexní vyšetření a zajistí dlouhodobé sledování. Cílem nefrologické péče není jen prevence recidivy nefrolitiázy, ale především protekce renálních funkcí a snížení rizika komplikací CKD, zejména kardiovaskulárních.

LITERATURA

1. Taylor EN, Curhan GC. Oxalate intake and the risk for nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2198–2204.
2. Zisman AL. Effectiveness of Treatment Modalities on Kidney Stone Recurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1699–1708.
3. Espinosa-Ortiz EJ, Eisner BH, Lange D, Gerlach R. Current insights into the mechanisms and management of infection stones. *Nat Rev Urol* 2019;16:35–53.
4. Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, et al. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2141–2146.
5. Skolarikos A, Geraghty R, Somani B, et al. European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Urolithiasis. *Eur Urol* 2025;S0302-2838(25)00181-2.
6. Shastri S, Patel J, Sambandam KK, Lederer ED. Kidney Stone Pathophysiology, Evaluation and Management: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis* 2023;82:617–634.
7. Liang D, Liu C, Yang M. The association of visceral adiposity index with the risk of kidney stone and kidney stone recurrence. *BMC Nephrol* 2023;24:368.
8. Pfau A, Knauf F. Update on Nephrolithiasis: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016;68:973–985.
9. Sromicki J, Kacal G, Föhl M, Hess B. Prospective long-term evaluation of incomplete distal renal tubular acidosis in idiopathic calcium nephrolithiasis diagnosed by low-dose NH₄CL loading – gender prevalences and impact of alkali treatment. *J Nephrol* 2022;35:1619–1626.
10. Ferraro PM, Bargagli M, Trinchieri A, Gambaro G. Risk of Kidney Stones: Influence of Dietary Factors, Dietary Patterns, and Vegetarian-Vegan Diets. *Nutrients* 2020;12:779.
11. Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. *N Engl J Med* 2010;363:954–963.
12. Dhayat NA, Bonny O, Roth B, et al. Hydrochlorothiazide And Prevention Of Kidney-Stone Recurrence. *N Engl J Med* 2023;388:781–791.
13. Arowojolu O, Goldfarb DS. Treatment of calcium nephrolithiasis in the patient with hyperuricosuria. *J Nephrol* 2014;27:601–605.
14. Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:467–475.
15. Bonkat G, Kranz J, Cai T, et al. EAU Guidelines On Urological Infections. Online. Dostupné z: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>. [citováno 2025-06-07].
16. Danilovic A, Ferreira TAC, Gomes SA, et al. Metabolic assessment in pure struvite stones formers: is it necessary? *J Bras Nefrol* 2021;43:200–206.
17. Teichman JM, Long RD, Hulbert JC. Long-term renal fate and prognosis after staghorn calculus management. *J Urol* 1995;153:1403–1407.
18. Alsawi M, Amer T, Mariappan M, et al. Conservative management of staghorn stones. *Ann R Coll Surg Engl* 2020;102:243–247.
19. Dhondup T, Kittanamongkolchai W, Vaughan LE, et al. Risk of ESRD and Mortality in Kidney and Bladder Stone Formers. *Am J Kidney Dis* 2018;72:790–797.
20. Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC. Chronic kidney disease in kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2069–2075.

NfL – lehké řetězce neurofilament – nový marker v neurologii. Specifika u onemocnění ledvin

Stanisławska M, Roman M, Nowicki M. The Plasma Neurofilament Light Chain, Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Risk of Depression in Chronic Hemodialysis Patients.

Biomedicines 2024;12:103.

KLÍČOVÁ SLOVA: hemodialýza – hemodialyzační léčba – chronické onemocnění ledvin – lehké řetězce neurofilament

Článek se zabývá vysokou prevalencí deprese u nemocných léčených hemodialýzou (čtvrtina až polovina dlouhodobě dialyzovaných nemocných) a vzhledem k její souvislosti s mortalitou zdůrazňuje nezbytnost pochopení mechanismů deprese a včasnou léčbu. Klade si za cíl zjistit, zda by nějakou informaci mohly v tomto ohledu poskytnout plazmatické lehké řetězce neurofilament (neurofilament light chain, NfL) a mozkový neurotrofický faktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). BDNF se nachází v různých oblastech mozku a je zde zapojen do řady aktivit. NfL je neuronální cytoplazmatický protein, jehož koncentrace se zvyšuje v likvoru a v krvi následkem axonálního poškození u řady neurologických poruch.

Do studie bylo zahrnuto 82 nemocných léčených hemodialýzou alespoň čtyřikrát týdně (květen 2021 – listopad 2022) a nemocní byli sledováni po dobu 19 měsíců. Vstupné byly ve vzorcích krve před dialýzou kromě NfL a BDNF měřeny také základní laboratorní parametry jako hemoglobin, mo-

čovina (před dialýzou i po dialýze), kyselina močová, kalcium, fosfor, intaktní parathormon a C-reaktivní protein (CRP) jako marker zánětu (Pozn.: Pacienti s hodnotou CRP vyšší než 15 mg/l byli ze studie vyloučeni.). Pro měření koncentrace NfL byl použit kit ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) Fisher Scientific, USA, se senzitivitou 6,2 pg/ml. Riziko deprese bylo určeno na základě skóre BDI (Beck Depression Inventory), podle něhož mělo 18,3 % nemocných známky počínající deprese. Nižší skóre BDI souviselo s delší dobou dialyzačního léčení. V průběhu sledování 31,7 % nemocných zemřelo, přičemž nemocní s vyšším skóre BDI vykazovali signifikantně nižší přežití. Skóre BDI korelovalo s CRP a negativně s procentuálním poklesem koncentrace urey (urea reduction ratio, URR). Studie neprokázala souvislost mezi koncentrací NfL v plazmě a BDNF a rizikem deprese dle BDI.

Autoři studie uzavírají, že NfL ani BDNF nejsou vhodným markerem deprese u nemocných léčených dialýzou, a podtrhují roli mikrozářetku.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Předložená práce a další podobné týkající se NfL u různých neuropsychiatrických patologií u nemocných s onemocněním ledvin¹⁻³ ukazují na zájem o tento nový neurologický parametr také u nefrologických nemocných. Uvedená práce bohužel stran NfL obsahuje nejasnosti a nepřesnosti. První otázkou je, zda se jednalo o sérové, nebo plazmatické koncentrace. V textu je uvedeno, že krev byla odebrána do zkumavek s kyselinou etylendiaminotetraoctovou (EDTA) a získána plazma, ale v tabulce výsledků je serum neurofilament light chain. Není tedy

jasné, zda hodnota NfL nebyla stanovena současně s rutinní biochemií, která byla stanovena v séru. Pro měření koncentrace NfL byla použita metoda ELISA, přitom pro analýzu krve (sérum, plazma) jsou vzhledem k nízkým koncentracím doporučovány a preferovány metody s vyšší citlivostí než ELISA. Další nejasnosti budí výsledná hodnota NfL – v tabulce je medián 1 462,7, jednotky ale nejsou uvedeny. Koncentrace NfL v séru/plazmě u zdravých osob a u neurologických nemocných bývá většinou v jednotkách či desítkách ng/l.

Neurofilamenta jsou součástí cytoskeletu neuronů a nacházejí se především v axonech. Jedná se o typ IV intermediárních filament. Skládají se ze čtyř podjednotek – polypeptidových řetězců. Tři podjednotky jsou tvořeny neurofilamenty o různé molekulové hmotnosti – NfL (neurofilament light chain, lehké řetězce neurofilament), které jsou převažujícím typem, NfM (neurofilament medium chain, střední řetězce neurofilament) a NfH (neurofilament heavy chain, těžké řetězce neurofilament), a dále je součástí α -internexin v centrálním nervovém systému nebo periferin v periferním nervovém systému. Prekurzory jsou vimentin a nestin. NfL jsou nejvíce zastoupeným řetězcem a nespecifickým biomarkerem, který odráží poškození neuronů bez ohledu na vyvolávající příčinu (zánět, neurodegenerace, trauma, ischemie). U chronických neurologických onemocnění, jako je roztroušená skleróza, Alzheimerova demence, frontotemporální demence, Parkinsonova choroba, amyotrofická laterální skleróza, a u akutních neurologických stavů, jako jsou poranění mozku nebo cévní mozkové příhody, spojených s poškozením neuronů se koncentrace NfL zvyšují v mozkomíšním moku i v krvi. Jejich zvýšení v krvi je podstatně menší než v likvoru a je měřitelné při použití vysoce citlivých metod (vyšetření v séru, plazmě). NfL je stabilním markerem při delším skladování a je odolný i vůči opakovanému rozmražení. Hodnoty NfL mohou být přínosné v diferenciální diagnostice některých neurologických onemocnění, v monitorování průběhu a aktivity onemocnění, dále mohou poskytnout i prognostickou informaci a přispět při rozhodování o způsobu vedení léčby u roztroušené sklerózy.^{4,5}

Stanovení NfL je od roku 2024 v České republice hrazeno pojišťovnou u vybraných neurologických diagnóz. Stanovení v mozkomíšním moku i v krvi je vázáno na specializovaná pracoviště a má frekvenční i indikační omezení.^{6,7} V likvoru je stanovení možné dvakrát za rok, a to u následujících diagnóz: Alzheimerova choroba F00 a G30+, amyotrofická laterální skleróza G12.2, demence u jiných onemocnění zařazených jinde (např. Pickova choroba, Huntingtonova choroba) F02, jiná encefalitida, myelitida a encefalomyelitida G04.8, Parkinsonova choroba G20, frontotemporální demence G31, roztroušená skleróza G35, neuromyelitis optica G36.0. Stanov-

vení v likvoru je imunochemické (ELISA) a koncentrace závisí na věku: < 30 let: < 380 ng/l, 30–40 let: < 560 ng/l, 40–60 let: < 890 ng/l, > 60 let: < 1 850 ng/l. V séru je stanovení možné čtyřikrát ročně, ale pouze u omezeného spektra diagnóz: jiná encefalitida, myelitida a encefalomyelitida G04.8, roztroušená skleróza G35 a neuromyelitis optica G36.0. Stanovení je rovněž imunochemické, ovšem s využitím metod s vysokou citlivostí a koncentrace závisí na věku a indexu tělesné hmotnosti (BMI). Koncentrace u zdravých osob a různých typů onemocnění pro metodu Simoa (single molecule array) jsou k dispozici např. na <https://mybiomarkers.shinyapps.io/Neurofilament/> (u zdravých v jednotkách ng/l, příp. nižší desítky dle věku).⁸ Výsledky je potřeba hodnotit individuálně v souvislosti s klinickým stavem.

Dalším významným aspektem pro hodnocení NfL je funkce ledvin. U nemocných léčených hemodialýzou byly popsány v průměru o 30 % vyšší koncentrace NfL ve srovnání se zdravými kontrolami (metoda imunomagnetické redukce).² Vlivem funkce ledvin se zabývali a prokázali ho také Zhang a spol. (2023)⁹ – 645 účastníků studie – a Ladang a spol. (2022)¹⁰ – kohorta 409 seniorů. Obě práce používaly k měření metodu Simoa (Quanterix, USA) s limitem kvantifikace 0,316 pg/ml. Ladang a spol. prokázali signifikantní pozitivní asociaci s cystatinem C a negativní asociaci s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR). Ve skupině nemocných s eGFR < 1 ml/s/1,73 m² byl medián hodnot NfL 1,5krát vyšší než u osob s normální funkcí ledvin (eGFR > 1 ml/s/1,73 m²). Autoři navrhli také referenční meze pro starší nemocné v závislosti na glomerulární filtraci a poukazují na to, že funkce ledvin má podstatně větší vliv na koncentrace NfL než věk. Zároveň se snaží nabídnout i vysvětlení: NfL je protein o molekulové hmotnosti 62 000, který by tedy neměl být filtrován. Je otázkou, zda NfL nemůže být fragmentován v průběhu poškození nervové tkáně nebo během dalšího metabolismu, menší fragmenty by pak mohly být za fyziologických okolností v ledvinách filtrovány. V úvahu by pak připadalo, že protilátky proti NfL by mohly rozpoznávat i tyto fragmenty.¹⁰ Můžeme tedy shrnout, že koncentrace NfL v krvi jsou zřejmě ovlivněny funkcí ledvin, což je potřeba zohlednit při hodnocení výsledků. Jsou ovšem zapotřebí další studie, aby se tato problematika podrobněji prozkoumala.

LITERATURA

- Hou YC, Huang CL, Lu CL, et al. The Role of Plasma Neurofilament Light Protein for Assessing Cognitive Impairment in Patients With End-Stage Renal Disease. *Front Aging Neurosci* 2021;13:657794.
- Chen JB, Chang CC, Moi SH, Li LC. A Profile of Nanoparticle-Based Plasma Neurodegenerative Biomarkers for Cognitive Function Among Patients Undergoing Hemodialysis. *Int J Gen Med* 2022;15:6115–6125.
- Al-Hakeim HK, Twaij BAA, Al-Naqeeb TH, et al. Neuronal damage and inflammatory biomarkers are associated with the affective and chronic fatigue-like symptoms due to end-stage renal disease. *J Affect Disord* 2024;347:220–229.
- Fialová L, Nosková L, Kalousová M, et al. Analytické a preanalytické aspekty stanovení lehkých řetězců neurofilament v biologických tekutinách. *Cesk a Slov Neurol N* 2022;85:11–16.
- Yuan A, Nixon RA. Neurofilament Proteins as Biomarkers to Monitor Neurological Diseases and the Efficacy of Therapies. *Front Neurosci* 2021;15:689938.
- Registrační list – 81759. Stanovení lehkých řetězců neurofilament (NfL) v mozkomíšním moku. Online. In: Seznam zdravotních výkonů. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/81759/>. [citováno 2025-03-25].
- Registrační list – 81760. Stanovení lehkých řetězců neurofilament (NfL) v séru/plazmě. Online. In: Seznam zdravotních výkonů. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/81760/>. [citováno 2025-03-25].
- NfL interface for physicians. Online. Dostupné z: <https://mybiomarkers.shinyapps.io/Neurofilament/>. [citováno 2025-03-25].
- Zhang B, Zhang C, Wang Y, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effect of renal function on the diagnostic performance of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2023;15:1150510.
- Ladang A, Kovacs S, Lengel L, et al. Neurofilament light chain concentration in an aging population. *Aging Clin Exp Res* 2022;34:331–339.

Účinnost a bezpečnost lorundrostatu u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí

Laffin LJ, Kopjar B, Melgaard C, et al.; Advance-HTN Investigators. Lorundrostat Efficacy and Safety in Patients with Uncontrolled Hypertension.

N Engl J Med 2025;392:1813–1823.

KLÍČOVÁ SLOVA: hypertenze - inhibitory aldosteronové syntázy - lorundrostat - studie Advance-HTN

Článek uvádí výsledky studie Advance-HTN, která hodnotila ve fázi IIb účinnost a bezpečnost lorundrostatu, inhibitoru aldosteronové syntázy. Lék vyvinula společnost Mineralys Therapeutics, která je také sponzorem popisovaného klinického hodnocení. Studie byla multicentrická (103 center v USA), randomizovaná, dvojitě zaslepená a kontrolovaná placebem.

Vybráni byli pacienti léčení 2 až 5 antihypertenzivy, kteří měli systolický krevní tlak v ordinaci 140–180 mm Hg a diastolický tlak 65–110 mm Hg nebo diastolický tlak 90–110 mm Hg bez ohledu na hodnotu systolického tlaku. Hlavními vylučovacími kritérii byly glomerulární filtrace nižší než 45 ml/min/1,73 m², koncentrace kalium v séru vyšší než 5,0 mmol/l nebo sodíku nižší než 135 mmol/l. Dále byli vyřazeni pacienti s indexem tělesné hmotnosti nižším než 18 kg/m² a vyšším než 40 kg/m² a špatně kompenzovaným diabetem (HbA_{1c} 75 mmol/mol a vyšší). Vylučovacím kritériem byla i známá sekundární hypertenze s výjimkou primárního hyperaldosteronismu.

Úvodem studie vysadili pacienti dosavadní medikaci a dostali standardní antihypertenzní léčbu. Ta zahrnovala 40 mg olmesartanu a indapamid 2,5 mg nebo hydrochlorothiazid 25 mg. Ti, kteří užívali předtím tři až pět léků, dostali navíc 10 mg amlodipinu. Byly povoleny poloviční dávky olmesartanu a/nebo amlodipinu podle uvážení místního investigátora. K tomuto režimu pacienti navíc dostali placebovou tabletu, což bylo zaslepeno pouze pro ně. Po třech týdnech bylo provedeno 24hodinové měření tlaku. Pacienti, kteří měli systolický tlak v rozmezí 130–180 mm Hg nebo diastolický tlak vyšší než 80 mm Hg, byli pak v poměru 1 : 1 : 1 randomizováni do větve s placebem, větve se stabilní dávkou 50 mg lorundrostatu nebo do větve s možným zvýšením dávky. V poslední větvi dostávali pacienti 50 mg lorundrostatu čtyři týdny, pokud jejich systolický tlak poté převyšoval hodnotu 130 mm Hg

v ordinaci, mohli dostat 100 mg lorundrostatu, pokud měli koncentraci draslíku nižší než 4,8 mmol/l, sodíku vyšší než 135 mmol/l, odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) vyšší než 45 ml/min/1,73 m² a pokles eGFR menší než 25 % od randomizace.

Primární cílový ukazatel představoval pokles 24hodinového průměrného systolického tlaku proti placebu, hodnoceno metodou nejmenších čtverců. Prvním klíčovým sekundárním cílovým ukazatelem byl pokles systolického tlaku během čtyř týdnů oproti placebu v obou skupinách s lorundrostatem. Ostatní klíčové sekundární parametry představovaly: počet pacientů s 24hodinovým systolickým tlakem nižším než 125 mm Hg ve čtvrtém týdnu, změna systolického tlaku v ordinaci ve 12. týdnu u pacientů, kteří po 4. týdnu začali užívat 100 mg lorundrostatu, a změna 24hodinového tlaku po čtyřech týdnech podle stavu obezity a podle počtu antihypertenzních léků ve standardizovaném režimu.

Klíčovými bezpečnostními cílovými ukazateli byly hyperkalemie, hyponatremie, hyperkortizolismus nebo hypokortizolismus, redukce renální funkce, symptomatická hypotenze a těžce zvýšený krevní tlak.

Odhadovaný počet pacientů, kteří by umožnili zjistit statisticky významný rozdíl 7 mm Hg oproti placebu, byl 261 (87 v každé větvi).

Od března 2023 do října 2024 prošlo screeningem 2 617 účastníků, 926 z nich dostalo standardizovanou antihypertenzní medikaci a celkem 285 jich bylo randomizováno, 94 pacientů do větve se stabilní dávkou, 96 pacientů do větve s upravovanou dávkou a 95 pacientů do placebové větve. Průměrný věk dosahoval 60 let, 150 (53 %) zařazených byli černoši a 172 (60 %) muži. Dva antihypertenzní léky v době randomizace byly podávány 179 (63 %) účastníkům a ostatním tři léky. Indapamid dostalo 174 (61 %) pacientů, ostatní užívali hydrochlorothia-

zid. Devatenáct pacientů (20 %) ze skupiny se zvýšením dávky, kteří absolvovali alespoň jednu návštěvu po randomizaci, mělo dávku lorundrostatu zvýšenu na 100 mg po čtyřech týdnech. Ambulantní 24hodinové měření absolvovalo 262 pacientů po čtyřech týdnech a 241 pacientů po 12 týdnech.

Po 12 týdnech činila změna 24hodinového systolického tlaku $-15,4$ mm Hg ve větvi se stabilní dávkou, $-13,9$ mm Hg ve větvi s upravovanou dávkou a $-7,4$ mm Hg ve větvi s placebem.

Změna krevního tlaku adjustovaná na placebo byla $-7,9$ mm Hg (97,5% interval spolehlivosti [CI] $-13,3$ až $-2,6$) ve skupině se stabilní dávkou a $-6,5$ mm Hg (97,5% CI $-11,8$ až $-1,2$). Adjustovaná změna po čtyřech týdnech v kombinované skupině s lorundrostatem byla $-5,3$ mm Hg (95% CI $-8,4$ až $-2,3$). Procento pacientů se systolickým tlakem nižším než 125 mm Hg bylo po čtyřech týdnech vyšší při medikaci lorundrostatem než placebem (41 % vs. 18 %, poměr šancí 3,3, 98,75% CI 1,4–7,8; $p < 0,001$). U pacientů, kterým byla dávka lorundrostatu zvýšena na 100 mg, dosáhl pokles krevního tlaku po 12 týdnech $-17,5$ mm Hg (99,58% CI $-30,3$ až $-4,7$; $p < 0,001$). Pokles tlaku po čtyřech týdnech léčby lorundrostatem byl vyšší u jedinců, kteří užívali dvě složky standardizované medikace než u těch, kteří užívali tři složky. Účinek nezávisel na indexu tělesné hmotnosti a nelišil se u bělochů a černochů.

Pokud jde o bezpečnost, jeden pacient ve skupině s upravovanou dávkou během testování zemřel, jeho smrt byla zhodnocena jako nesouvisející s léčbou. Hyperkalemie 5,6–6,0 se vyskytla u šesti (6 %) pacientů ve skupině

se stabilní dávkou lorundrostatu, u 10 (11 %) pacientů ve skupině se zvyšující se dávkou a u tří (3 %) pacientů ve skupině s placebem. Koncentrace kalia vyšší než 6,0 mmol/l byla zjištěna u pěti (5 %) pacientů ve skupině se stabilní dávkou lorundrostatu, u sedmi (7 %) pacientů ve skupině se zvyšující se dávkou a nevyskytla se u žádného ve skupině s placebem. eGFR na základě hodnoty cystatinu C poklesla o 13 % ve skupině se stabilní dávkou, o 15 % ve skupině s upravovanou dávkou a o 3 % v placebové skupině. Podskupina 151 (54 %) účastníků ještě po 12 týdnech studijního režimu absolvovala „výměňovací“ periodu čtyři týdny. Po ní se glomerulární filtrace na placebo nezměnila, ale zvýšila se ve skupinách s lorundrostatem.

V diskusi autoři považují za přínos použití standardního režimu antihypertenzní medikace a vyšší podíl černochů, kteří jsou ve studiích jinak spíše nedostatečně zastoupeni. Použití odhadu glomerulární filtrace pomocí cystatinu C eliminovalo vliv, který by mohl nastat při odhadu z hodnoty kreatininu. Kreatinin a lorundrostat sdílejí transportér MATE1 (multidrug and toxin extrusion 1 – vylučování mnohočetných léků a toxinů 1). Jeho využití lorundrostatem zamezí tubulární sekreci kreatininu a to by mohlo vést ke zvýšení koncentrace kreatininu v séru a nepřesnému odhadu glomerulární filtrace.

Limitací studie podle autorů je krátká doba jejího trvání. Dlouhodobější sledování přinese návazná otevřená studie NCT05968430. Zároveň již probíhá první studie fáze III Launch-HTN trial (NCT06153693).

Závěrem autoři uvádějí, že inhibice aldosteronové syntázy lorundrostatem efektivně snižuje tlak krve u pacientů s nekontrolovanou nebo rezistentní hypertenzí.

KOMENTÁŘ

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

Blokátory aldosteronové syntázy nejsou úplnou novinkou. Některé látky testované v minulosti byly však staženy pro nedostatečnou selektivitu a snížení tvorby kortizolu. V současné době probíhají už studie s baxdrostatem, který stejně jako lorundrostat prochází už třetí fází studií. Nově se objevil i vicadrostat, který se ale zatím nachází ve fázi I.

Baxdrostat má selektivitu 100 : 1 k aldosteronové syntáze ve srovnání s 11-betahydroxylázou,¹ která se uplatňuje v syntéze kortizolu, přestože oba enzymy sdílejí 93procentní homogenitu. Baxdrostat má poločas kolem 26–31 hodin, což je zhruba srovnatelné se spironolaktone a vyhovuje požadavkům na dlouhodobou účinnost u antihypertenziv. Ve studii fáze II s 248 pacienty léčenými dávkami 0,5, 1 a 2 mg proti placebo vedl baxdrostat v nejvyšší dávce ke snížení systolického tlaku o 11,0 mm Hg proti placebové skupině po 12 týdnech podávání.² Profil nežádoucích účinků byl velmi příznivý a hyperkalemie vyšší než 6,0 mmol/l se vyskytla pouze u dvou pacientů, po vysazení léku se upravila a po opětovném zahájení léčby se už neobjevila. V současnosti probíhá kromě jiných studie fáze III:

A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Baxdrostat in Participants With Uncontrolled Hypertension on Two or More Medications Including Participants With Resistant Hypertension (BaxHTN), NCT06034743, a dále studie účinku kombinace baxdrostatu a dapagliflozinu: A Phase III Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality Study to Investigate the Efficacy and Safety of Baxdrostat in Combination With Dapagliflozin in Participants With Chronic Kidney Disease and High Blood Pressure (BaxDuo-Pacific), NCT06742723. Pokud studie dopadnou úspěšně, měly by umožnit zařazení inhibitorů aldosteronové syntázy do spektra léčebných možností hypertenze.

Lorundrostat hodnocený v komentované studii má proti baxdrostatu některé odlišnosti. Předně je to podstatně kratší poločas,³ kolem 12 hodin u opakovaných dávek. Dále má vyšší selektivitu – 374 : 1. Kratší poločas se u antihypertenziv nepovažuje za ideální, ale mohl by být výhodný při řešení nežádoucích účinků, zejména hyperkalemie. Další informace byly uvedeny v článku.

Velmi dobrým krokem ve studii je nepochybně standardizovaná antihypertenzní medikace, která umožňuje snadněji interpretovat výsledky a připsat rozdíly lorundrostatu. Vzhledem k péči, která se tomuto kroku věnovala, je zvláštní, že nebyl podáván pouze indapamid nebo pouze hydrochlorothiazid, zejména když jde o necelé tři stovky pacientů.

Nevýhody studie nejsou úplně marginální a ne všechny byly zmíněny. Základní nevýhodou je výběr pacientů na základě „nekompenzované“ nebo rezistentní hypertenze. Rezistentní hypertenze má definici, hypertenze nekompenzovaná na dvou léčích do této kategorie jistě nepatří a příčiny nedostatečně kompenzovaného tlaku mohou být velmi různé. Povolení zařadit do studie pacienty s primárním hyperaldosteronismem je také sporné, protože by se dalo předpokládat, že pro ně by šlo o léčbu do určité míry kauzální, a mohli by mít tedy lepší odpověď než pacienti s primární hypertenzí. To by mohlo zkres-

lit výsledky studie. Navíc tento údaj nebyl zmíněn v hlavním článku a je dohledatelný pouze v kompletním znění protokolu v suplementární složce.

Celkem nepřekvapivý už je pokles krevního tlaku o přibližně 10 mm Hg u skupiny s placebem, který je popisován v mnoha studiích a může mít různé příčiny. Autoři zmiňují zejména nedostatečně rozvinutý efekt standardizované medikace po třech týdnech, ale příčin může být jistě více. Pravda je, že pokles tlaku ve větvích s lorundrostatem byl také nižší po měsíci než finální po 12 týdnech.

Z nefrologického hlediska je důležité, že byli zařazeni pacienti s normální renální funkcí nebo sníženou glomerulární filtrací maximálně do stadia G3a. Extrapolaci výsledků pro pacienty s pokročilejší renální insuficiencí není možné jednoduchým způsobem provést a bude potřeba počkat na data z dalších studií.

LITERATURA

1. Huston J, Orey D, Kumar A, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Baxdrostat. *Am J Cardiovasc Drugs* 2025;25:329–336.
2. Shimizu H, Tortorici MA, Ohta Y, et al. First-in-human study evaluating safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lorundrostat, a novel and highly selective aldosterone synthase inhibitor. *Clin Transl Sci* 2024;17:e70000.
3. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al.; BrighTN Investigators. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:395–405.

Atacicept zpomaluje progresi IgA nefropatie

Barratt J, Barbour SJ, Brenner RM, et al. Long-term results from an open-label extension study of atacicept for the treatment of IgA nephropathy.

J Am Soc Nephrol 2025;36:679–687.

KLÍČOVÁ SLOVA: APRIL – atacicept – BAFF – IgA nefropatie – progresse CKD

U více než 50 % pacientů s IgA nefropatií se vyvine během deseti až dvaceti let od diagnózy přes podpůrnou léčbu dostupnou v současné době a eventuální léčbu systémovými kortikosteroidy chronické selhání ledvin.¹ Jedinou cestou, jak zlepšit dlouhodobou prognózu těchto pacientů, je minimalizovat podávanou terapií rychlost ztráty glomerulární filtrace.

IgA nefropatie je způsobena poruchou funkce B lymfocytů a z nich odvozených plazmatických buněk, které produkují hypogalaktozylované imunoglobuliny A₁ (IgA₁ [gd-IgA₁]). Imunokomplexy tvořené gd-IgA₁, protilátkami proti gd-IgA₁ a komplementem se ukládají v ledvinách a stimulují mezangiální a endokapilární proliferaci, tvorbu srpků a segmentální sklerotizaci glomerulů a tubulointersticiální fibrózu.

Cytokiny BAFF (B-cell activating factor) a APRIL (A proliferation-inducing ligand) působí jako růstové faktory B lymfocytů a plazmatických buněk, ve kterých indukují tvorbu IgA₁.² U pacientů s IgA nefropatií stimulují APRIL a BAFF tvorbu patogenního gd-IgA₁.³

Atacicept je plně humánní fúzní protein složený z extracelulární části receptoru pro BAFF a APRIL zvaného TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor) a Fc části IgG₂, který s vysokou afinitou váže APRIL i BAFF, brání jejich vazbě na TACI na povrchu B lymfocytů, a zastavuje tím u pacientů s IgA nefropatií tvorbu patogenního gd-IgA₁.

Ve studii fáze 2b⁴ snížil atacicept ve srovnání s placebem u pacientů s IgA nefropatií statisticky významně proteinurii po 24 i 36 týdnech léčby. Atacicept v této studii také významně snížil sérové koncentrace gd-IgA₁, navodil vymizení hematurie a stabilizoval odhadovanou glomerulární filtraci. Všichni pacienti, kteří ukončili 36 týdnů této randomizované studie, pak mohli být převedeni do otevřené prodloužené části studie, ve které byli všichni pacienti léčeni ataciceptem dalších 60 týdnů.

V komentované studii tedy byl hodnocen u pacientů s IgA nefropatií účinek až 96týdenní léčby ataciceptem. Do studie byli převedeni pacienti, kteří byli v dvojité zaslíbené části studie 36 týdnů léčeni 25, 75 nebo 150 mg ataciceptu nebo placebem (které si pacienti aplikovali sami podkožně jednou týdně). Všichni pacienti si pak aplikovali 150 mg ataciceptu jednou týdně.

Do původní studie byli zařazeni dospělí pacienti (starší 18 let) s bioticky prokázanou IgA nefropatií (maximálně deset let před screeningem) a 24hodinovou proteinurií > 0,75 g/den nebo s poměrem protein/kreatinin v moči > 0,75 g/g kreatininu po alespoň 12 týdnech na léčbě stabilní dávkou inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) ≥ 30 ml/min/m². Do studie mohli být zařazeni i pacienti, jimž byla podávána stabilní dávka inhibitoru sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2). Mezi vylučovací kritéria patřily jaterní cirhóza, IgA vaskulitida, rychle progredující IgA nefropatie (s poklesem eGFR o více než 50 % během tří měsíců screeningu) a nefrotický syndrom (koncentrace albuminu v séru < 30 g/l a proteinurie > 3,5 g/g kreatininu během šesti měsíců screeningu).

Hlavními cílovými parametry byly v otevřené extenzi studie změna koncentrace gd-IgA₁, vymizení mikroskopické hematurie, změna poměru protein/kreatinin ve vzorku z 24hodinového sběru moči a změna eGFR proti vstupním parametrům. Pro hodnocení v otevřené části studie byli všichni pacienti léčeni v zaslíbené části studie různými dávkami ataciceptu hodnoceni dohromady. Pacienti léčeni již v zaslíbené části studie ataciceptem tak byli léčeni ataciceptem celkem 96 týdnů, zatímco pacienti léčeni v zaslíbené části placebem byli léčeni ataciceptem jen v otevřené části studie celkem 60 týdnů.

Do zaslíbené části studie bylo randomizováno 116 pacientů (82 k podávání ataciceptu a 34 k podávání place-

ba). Otevřenou část studie dokončilo 102 pacientů; 59 % pacientů byli muži, 45 % pacientů bylo asijského původu, 52 % bělošského původu, střední věk pacientů byl 37 let. Průměrná vstupní odhadovaná glomerulární filtrace dosahovala 62 ± 28 ml/min/1,73 m², průměrný vstupní poměr protein/kreatinin činil $1,8 \pm 1,3$ g/g.

Atacicept byl v průběhu studie velmi dobře tolerován. Nežádoucí účinky byly v otevřené části studie podobné jako ve vstupní zaslepené části studie a stejně časté u pacientů léčených ataciceptem jako u pacientů na placebo. Mezi ataciceptem a placebem nebyl významný rozdíl ani ve výskytu a typech infekcí. U pacientů léčených ataciceptem došlo již v zaslepené části studie k poklesu sérových koncentrací imunoglobulinů IgG, IgA a IgM, jejich koncentrace se pak ale již v průběhu otevřené části studie dále neměnily. U jednoho pacienta (bez symptomatiké

infekce) byla léčba ukončena pro pokles koncentrace IgG pod 3 g/l. U pacientů s poklesem koncentrace IgG nebyly pozorovány žádné závažné infekce.

U pacientů byl na konci otevřené části studie (po 96 týdnech) zaznamenán přetrvávající pokles koncentrace gd-IgA₁ o 66 ± 2 %. U 75 % pacientů z těch, kteří měli vstupně mikroskopickou hematurii, došlo k jejímu vymizení. Poměr protein/kreatinin klesl po 96 týdnech léčby o 52 ± 5 %. Pacienti léčení ataciceptem měli roční rychlost ztráty eGFR $0,6 \pm 0,5$ ml/min/1,73 m². U pacientů, kteří byli vstupně randomizováni k placebu, došlo na konci otevřené části studie k podobnému poklesu koncentrace gd-IgA₁, hematurie a proteinurie jako u pacientů léčených ataciceptem již v zaslepené části studie. Rychlost ztráty eGFR se u pacientů léčených placebem po převedení na atacicept zpomalila.

KOMENTÁŘ

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

U více než 50 % pacientů s IgA nefropatií onemocnění progreduje během 10–20 let do chronického selhání ledvin vyžadujícího přes podpůrnou léčbu dostupnou v současné době a eventuální léčbu systémovými kortikosteroidy náhradu funkce ledvin.¹ Zastavení progresu lze dosáhnout jen snížením rychlosti ztráty glomerulární filtrace na úroveň fyziologické ztráty glomerulární filtrace u pacientů starších 35 let, tedy na maximálně přibližně 1 ml/min/1,73 m²/rok.

Komentovaná studie ukázala dobrou toleranci a velmi dobrý dlouhodobý efekt 96týdenní léčby ataciceptem. U pacientů léčených ataciceptem došlo k rychlému poklesu koncentrací patogenního gd-IgA₁ v séru, trvalému významnému poklesu proteinurie, u podstatné části pacientů k vymizení hematurie a k dlouhodobé stabilizaci glomerulární filtrace s rychlostí ztráty nižší než 1 ml/min/1,73 m²/rok, tedy nižší než u zdravých jedinců stejného věku.⁵

Atacicept tedy významně ovlivňuje vývoj IgA nefropatie (má „disease-modifying effect“). Atacicept moduluje aktivitu B lymfocytů inhibicí BAFF a APRIL. Důsledkem je snížená tvorba gd-IgA₁ a depozice patogenních imunokomplexů v ledvinách.⁶ Dobrá tolerance ataciceptu souvisejí zřejmě s tím, že nevyvolává depleci B lymfocytů a jeho imunosupresivní efekt je přes pokles koncentrace IgG v séru mírný, umožňuje jeho bezpečné dlouhodobé podávání.

Přestože je srovnávání vlivu různých léčebných intervencí na vývoj eGFR u pacientů s IgA nefropatií vzhledem k odlišnému uspořádání studií a eventuálním rozdílům ve studované populaci pacientů obtížné, je zřejmé, že efekt ataciceptu je skutečně mimořádný. Dapagliflozin sice ve studii DAPA-CKD snížil ve srovnání s placebem u pacientů s IgA nefropatií významně rychlost ztráty glomerulární filtrace, ale pacienti léčení dapagliflozinem měli stále rychlost ztráty eGFR $3,5$ ml/min/1,73 m²/rok.⁷ Sparsentan, duální inhibitor RAAS a receptoru ETA pro endotelin, také významně snížil ve stu-

dií PROTECT rychlost ztráty ve srovnání s placebem,⁸ ale pacienti léčení sparsentanem měli stále rychlost ztráty eGFR $2,9$ ml/min/1,73 m²/rok.

Srovnání s monoklonální protilátkou proti APRIL (sibeprenlimabem) je obtížné, ve studii ENVISION byli pacienti léčení různými dávkami sibeprenlimabu s různým efektem na rychlost ztráty eGFR,⁹ dávka vybraná pro studii fáze 3 (VISIONARY) je o něco vyšší než dávka 4 mg/kg jednou týdně, která byla ve studii fáze 2 také spojena v malé skupině takto léčených pacientů s praktickou stabilizací odhadované glomerulární filtrace. Pacienti léčení ve studii NEFIGARD přípravkem Nefecon (budesonidem s cíleným uvolňováním v ileu) měli sice dvouletou ztrátu eGFR $6,11$ ml/min/1,73 m²/rok, ale po dobu aktivní léčby přípravkem Nefecon (devět měsíců) byla rovněž odhadovaná glomerulární filtrace prakticky stabilizována.¹⁰

Předběžně lze tedy zřejmě říci, že podpůrná léčba k stabilizaci eGFR nestačí a že postupy zaměřené na patogenезi onemocnění mohou být srovnatelně účinné, ale k dosažení snížení rychlosti ztráty eGFR na 1 ml/min/1,73 m²/rok bude zřejmě nutné jejich dlouhodobé podávání. Důležitá tedy jistě bude také dlouhodobá bezpečnost léčby a její cena.

Důležitým efektem léčby ataciceptem byl také časný významný a trvalý pokles proteinurie, který může souviset s rychlým poklesem tvorby patogenního gd-IgA₁. Významné je také vymizení hematurie (která je markerem aktivního glomerulárního zánětu) u 75 % pacientů, kteří měli mikroskopickou hematurii v době zařazení do studie. Není jasné, do jaké míry k příznivému efektu ataciceptu na aktivitu IgA nefropatie přispívá inhibice makrofágů, které také exprimují receptor TACI.¹¹

K přednostem komentované studie patří to, že zařazení pacienti reprezentovali populaci pacientů v riziku progresu chronické insuficience (vstupní průměrný poměr protein/kreatinin v moči $1,8$ g/g a vstupní medián odhadované glomerulární filtrace 56 ml/min/1,73 m²). Mezi nedostatky patří relativně

malý počet zařazených pacientů, absence potvrzení účinku ataciceptu na glomerulární zánět opakovanou renální biopsií a malý počet (13 %) pacientů, kteří byli léčeni inhibitory SGLT2, jež jsou dnes pokládány u IgA nefropatie za standardní

léčbu. Nedostatkem je také pochopitelně absence placebové větve v otevřené části studie.

Velmi nadějně výsledky komentované studie fáze 2 by měly být potvrzeny v probíhající studii fáze 3 (NCT04716231 – ORIGIN3).

LITERATURA

1. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:727–738.
2. Mackay F, Ambrose C. The TNF family members BAFF and APRIL: the growing complexity. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:311–324.
3. Zhai YL, Zhu L, Shi SF, et al. Increased APRIL expression induces IgA1 aberrant glycosylation in IgA nephropathy. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3099.
4. Lafayette R, Barbout S, Israni R, et al. A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of atacicept of treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2024;105:1306–1315.
5. Baba MST, Horio M, Ando M, et al. Longitudinal study of the decline in renal function in healthy subjects. *PLoS One* 2015;10:e0129056.
6. Cheung CK, Barratt A, Liew A, et al. The role of BAFF and APRIL in IgA nephropathy: pathogenic mechanisms and targeted therapies. *Front Nephrol* 2024;3:1346769.
7. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:22–31.
8. Rovin BH, Barratt J, Heersping 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.
9. Mathur M, Barratt J, Chacko B, et al. A phase 2 trial of sibeprenlimab in patients with IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2024;390:20–31.
10. Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeffIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int* 2023;103:391–402.
11. Chang SKAB, Arendt BK, Darce JR, et al. A role of BlyS in the activation of innate immune cells. *Blood* 2006;108:2687–2694.

Účinek empagliflozinu na snížení hyperurikemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin – explorativní analýzy ze studie EMPA-KIDNEY

Mayne KJ, Sardell RJ, Staplin N, et al. Empagliflozin lowers serum uric acid in chronic kidney disease. Exploratory analyses from the EMPA-KIDNEY trial.

Nephrol Dial Transplant 2025;40:720–730.

KLÍČOVÁ SLOVA: dna – empagliflozin – chronické onemocnění ledvin – inhibitor SGLT2 – kyselina močová

Hyperurikemie se vyskytuje u 60 % pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a dna asi u 25 % těchto pacientů. Kromě zvýšeného rizika dny je hyperurikemie stále častěji považována za klinicky relevantní marker jiných, zejména kardiovaskulárních onemocnění (KVO), jako je hypertenze, fibrilace síní, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, a dále také úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin.

Kyselina močová (KM) je převážně vylučována ledvinami, je volně filtrována glomeruly a poté reabsorbována v proximálních tubulech transportérem URAT1 a facilitativním transportérem hexózy/urátu GLUT9b.¹ Snížená glomerulární filtrace vede ke zvýšení koncentrace KM v séru a zvýšené prevalenci dny u CKD.² Hyperurikemie je také spojena s rizikem další progresy CKD. Patogeneze poškození ledvin vyvolaného kyselinou močovou zahrnuje více mechanismů – endoteliální dysfunkci, aktivaci systému renin-angiotenzin, sníženou produkci oxidu dusnatého, fibrózu intersticia a oxidační stres. Zodpovězení otázky, zda je hyperurikemie jen laboratorním korelátem, nebo aktivním promotorem bludného kruhu zhoršování funkce ledvin, vyžaduje klinické studie s dobře definovanou studijní populací, které dosud nebyly provedeny.

V rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studiích bylo prokázáno, že inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2) zpomalují progresi onemocnění ledvin u dospělých s CKD o více než 30 % a snižují výskyt akutního poškození ledvin o zhruba 25%.³ Kromě toho je známo, že inhibitory SGLT2 snižují koncentrace KM u pacientů s diabetem a/nebo srdečním selháním,^{4–6} přesto chybějí důkazy z randomizovaných klinických studií u pa-

cientů s CKD. To je důležité vzhledem k vysoké prevalenci hyperurikemie a proto, že nízká odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) může ovlivnit účinky inhibitorů SGLT2 na snižování koncentrace KM. Cílem analýzy bylo kvantifikovat vliv inhibice SGLT2 na koncentrace KM v séru v populaci studie EMPA-KIDNEY a vztáhnout jakékoli snížení koncentrace KM k jakýmkoli účinkům na riziko vzniku epizod dny a progresy CKD.

Studie EMPA-KIDNEY randomizovala 6 609 pacientů s CKD do skupin, kterým byl po dobu sledování s mediámem dvou let podáván buď empagliflozin v dávce 10 mg denně, nebo odpovídající placebo. Koncentrace KM v séru byla měřena při randomizaci a poté po 2 a 18 měsících sledování. Účinky empagliflozinu byly analyzovány pomocí předem specifikovaného přístupu smíšeného modelu s opakovanými měřeními (mixed model repeated measures, MMRM) upraveného podle věku, pohlaví, regionu, eGFR, poměru albuminu/kreatininu v moči (uACR) a kompenzace diabetu. Účastníci studie byli při každé návštěvě dotazováni na anamnézu výskytu dny. První hlášené ataky dny byly analyzovány pomocí Coxových regresních modelů. Celkový (první a opakující se) výskyt epizod dny byl následně analyzován pomocí Andersonova–Gillova rozšíření Coxovy regrese. *Post hoc* složený výsledný parametr zahrnoval nové zahájení terapie snižující hodnotu KM nebo kolchicinu. V podskupinách se známou výchozí koncentrací KM v séru byly v následných *post hoc* explorativních analýzách studie hodnoceny primární a sekundární renální ukazatele studie.

Výchozí koncentrace KM v séru byla při randomizaci měřena u 5 168 z 6 609 (78 %) účastníků. Průměrná hodnota

koncentrace KM v séru činila $431 \pm 114 \mu\text{mol/l}$ a byla u mužů a žen podobná ($433 \pm 114 \mu\text{mol/l}$ vs. $428 \pm 112 \mu\text{mol/l}$). U osob s hyperurikémií byl vstupně častěji zjištěn vyšší index tělesné hmotnosti, anamnéza srdečního selhání a užívání diuretické terapie. Vyšší výchozí koncentrace KM v séru byla také spojena s vyšším pětiletým rizikem selhání ledvin, avšak korelace mezi koncentrací KM v séru a eGFR byla nízká. U pacientů zařazených do skupiny s placebem byla hodnota KM při randomizaci silně pozitivně asociována s budoucím rizikem epizody dny. Účastníci studie referující dnu v anamnéze měli nižší průměrnou koncentraci KM v séru ($422 \pm 121 \mu\text{mol/l}$ vs. $435 \pm 110 \mu\text{mol/l}$) a s větší pravděpodobností již na začátku studie užívali léky snižující hodnotu KM nebo kolchicin. Užívání léků ovlivňujících koncentraci KM nebo kolchicin bylo běžné i u pacientů s absencí dny v anamnéze (1 179 pacientů, 50 %).

U 2 691 účastníků, u kterých byla během sledování alespoň jednou provedena analýza KM, empagliflozin vedl k významnému snížení koncentrace KM v séru, jež se projevilo do dvou měsíců a přetrvávalo nejméně 18 měsíců. Rozdíl mezi skupinami byl za 18 měsíců v průměru $-25,6 \mu\text{mol/l}$ (95% interval spolehlivosti [CI] $-30,3$ až $-21,0$). Pozorovaný účinek na snížení KM byl podobný u mužů i žen a nebyl ovlivněn výchozími hodnotami KM, předchozí anamnézou dny ani užíváním diuretik nebo užíváním léků na snížení koncentrace KM/kolchicinu na začátku studie. Účinky na snížení koncentrace KM byly větší u pacientů s vyšší hodnotou eGFR na začátku studie ($p < 0,001$). Dále byl účinek empagliflozinu na KM větší u pacientů bez současné přítomnosti diabetu než u pacientů s diabetem ($p < 0,001$). Velikost rozdílu mezi

pacienty s diabetem a pacienty bez diabetu byla sama o sobě větší při vyšších oproti nižším hodnotám eGFR.

Během dvouletého sledování bylo u 595 účastníků zaznamenáno 869 epizod dny (404 příhod u 278 účastníků ve skupině s empagliflozinem a 465 příhod u 317 účastníků ve skupině s placebem). Empagliflozin v porovnání s placebem významně snížil výskyt prvních nebo celkových (prvních a recidivujících) příhod dny (poměr rizik [HR] 0,87; 95% CI 0,74–1,02 a HR 0,86; 95% CI 0,72–1,03). Poměry rizik byly v analýzách jednotlivých podskupin podle výchozí eGFR a kompenzace diabetu podobné ($p = 0,17$). Poměr rizik byl podobný i v *post hoc* analýze s vyloučením 2 350 účastníků, kteří již při randomizaci užívali terapii snižující hodnotu KM nebo kolchicin.

V celé populaci EMPA-KIDNEY a ve srovnání s placebem snížil empagliflozin riziko primárního složeného výsledného parametru progresse onemocnění ledvin nebo úmrtí z KV příčin o 28 % (HR 0,72; 95% CI 0,64–0,82). V relativním účinku podle výchozí koncentrace KM v séru nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl. Většina z 990 primárních výsledných příhod byla způsobena progresí onemocnění ledvin (888 příhod) a celkově empagliflozin snížil riziko tohoto sekundárního výsledného parametru o 29 % (HR 0,71; 95% CI 0,62–0,82), opět bez významné vazby s koncentrací KM v séru při randomizaci ($p = 0,92$).

V explorativních analýzách nebyly nalezeny žádné důkazy o tom, že by účinek empagliflozinu oproti placebo na primární a sekundární renální ukazatele byl vysvětlen koncentrací KM v séru během studie. Vliv empagliflozinu na primární sledovaný parametr a parametry progresse renálního onemocnění byl podobný bez ohledu na výchozí hodnotu KM.

KOMENTÁŘ

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN

Popsané průzkumné analýzy si klady za cíl kvantifikovat vliv inhibice SGLT2 na hyperurikémií a výskyt dny u široké populace pacientů s CKD s rizikem jeho progresse. Ve studii EMPA-KIDNEY empagliflozin přispěl k časnému a trvalému snížení koncentrace KM v séru, s většími účinky při vyšší eGFR a u pacientů bez diabetu. Účinky empagliflozinu na progresi onemocnění ledvin nebyly závislé na výchozí koncentraci KM ani na hodnotách KM v průběhu studie. Celkově byl průměrný účinek relativně mírný (relativní snížení KM o 6 %) a neprojevil se měřitelným vlivem na klinické riziko dnových příhod v této studované populaci. Popsaný účinek inhibitorů SGLT2 na KM je mnohem menší než dosažený inhibitory xanthinoxidázy (30–50 %)⁷ nebo novějším inhibitorem URAT1 verinuradem (40–80 %).⁸ Nicméně empagliflozin snížil koncentraci KM v séru také u účastníků, kteří referovali užívání terapie snižující KM již na začátku studie. To naznačuje možnost přídavného mechanismu účinku inhibice SGLT2.

Účinek na snížení KM pozorovaný ve studii EMPA-KIDNEY je v rozmezí účinků popisovaných v jiných rozsáh-

lých studiích s inhibitory SGLT2. Tyto účinky se značně liší, přičemž průměrný rozdíl mezi skupinami se pohybuje od $13 \mu\text{mol/l}$ ve studiích CREDENCE do $50\text{--}70 \mu\text{mol/l}$ ve studiích DAPA-HF, EMPEROR-Reduced a EMPEROR-Preserved.^{4,9,10} Provedené analýzy naznačují hypotézu, že zjevné rozdíly v účincích na snížení hodnoty KM mezi rozsáhlými studiemi s inhibitory SGLT2 mohou odrážet rozdíly v charakteristikách hodnocené populace, konkrétně ke vztahu k diabetu a úrovni funkce ledvin. Například účinky na snížení koncentrace KM jsou největší ve studiích srdečního selhání, které zahrnovaly přibližně 50 % účastníků s diabetem i bez diabetu a s relativně zachovanou funkcí ledvin a nejmenší ve studii s CKD, která zahrnovala výhradně účastníky s diabetem 2. typu, kde průměrná hodnota glykovaného hemoglobinu byla 8,3 % a dvě třetiny účastníků již na začátku studie užívaly inzulinoterapii.¹¹ Rozdílné účinky na snížení hodnoty KM, které byly pozorovány u pacientů s diabetem a bez diabetu ve studii EMPA-KIDNEY, nejsou zcela vysvětleny rozdíly ve výchozí eGFR.

Mechanismy, kterými empagliflozin snižuje koncentraci KM v séru, by mohly zahrnovat jak zvýšené renální vylučování, tak sníženou syntézu KM.¹² Inhibice SGLT2 zvyšuje hodnotu tubulární glukózy, což kompetitivně antagonizuje reabsorpci urátu prostřednictvím transportéru GLUT9b v proximálním tubulu. Urikosurii vyvolanou inhibitory SGLT2 však nelze vysvětlit pouze glykosurií, protože větší účinky byly pozorovány u účastníků bez diabetu, u kterých je glykosurie utlumena.¹³ Studie na zvířatech naznačují, že urikosurie může být navíc zesílena přímými účinky inhibitorů SGLT2 na transportéry urátu v ledvinách (GLUT9 a ABCG2). Fenomén oslabeného snižování hodnoty KM u pacientů s diabetem by mohl být vysvětlen antagonistickými účinky inzulínu při modulaci transportérů urátu v ledvinách, což bylo prokázáno ve studiích na zvířatech.¹⁴ Mimo ledviny mohou inhibitory SGLT2 také snižovat syntézu KM prostřednictvím downregulace pentózo-fosfátové dráhy (tj. zdroje purinů, které jsou metabolizovány na KM). Dalším aspektem je skutečnost, že inhibitory SGLT2 mohou snižovat potřebu zahájení další diuretické terapie¹⁵ – jak bylo pozorováno ve studii EMPA-KIDNEY – pravděpodobně v důsledku sníženého množství tělesné vody.¹⁶ To je relevantní, protože klíčková a thiazidová diuretika snižují vylučování KM, podporují hyperurikemii a jsou spojena se zvýšeným rizikem dny.¹⁷

Nebyly shledány žádné důkazy o tom, že by vliv empagliflozinu na vývoj dlouhodobé eGFR (ani souhrnný výsledný parametr progresse onemocnění ledvin) byl vysvětlen koncentracemi KM ve studii. Zajímavým pozorováním týkajícím se vztahu mezi eGFR a účinkem empagliflozinu na snížení koncentrace KM je fakt, že k jejímu snížení došlo relativně brzy, navzdory

očekávanému akutnímu poklesu eGFR.¹⁸ Změny v hodnotě KM mohou také odrážet úbytek hmotnosti,¹⁹ ale vzhledem k tomu, že efektivní úbytek hmotnosti 1 kg u pacientů léčených empagliflozinem ve studii EMPA-KIDNEY je zcela vysvětlen ztrátou tekutin (a nikoli tuku), neočekává se, že by úbytek hmotnosti vysvětloval snížení koncentrace KM.¹⁶

I přes velký počet účastníků studie s možností poskytnutí relativně přesných odhadů účinků v jednotlivých podskupinách byl efekt na snížení koncentrace KM pouze 25 μmol/l. Tak malý vliv na KM může být příliš nízký na to, aby bylo možné detekovat jakýkoli významný vliv inhibice SGLT2 na dnave příhody, a to i ve velkých studiích. Z dřívějších studií existují určité důkazy, že výskyt dnavých příhod je snížen, když jsou dostupná data kombinována,²⁰ a dále z analýz zkoumajících post hoc výsledky na základě zahájení terapie snižující hodnotu KM.²¹ Hlavním omezením současných analýz – kromě jejich explorativní povahy post hoc – je tedy to, že neměly dostatečnou statistickou sílu k posouzení, zda se účinek empagliflozinu na KM projeví v účincích na klinické epizody dny. Spoléhání se na hlášení účastníků studie EMPA-KIDNEY k zjištění četnosti dnavých epizod lze považovat za omezení.

Závěrem lze shrnout, že ve studii EMPA-KIDNEY empagliflozin mírně snížil koncentraci KM v séru u široké škály pacientů s CKD s většími účinky při vyšší eGFR a u pacientů bez přítomnosti diabetu. U pacientů se špatnou kontrolou glykemie bylo snížení hodnoty KM minimální. Koncentrace KM v séru nevysvětlila účinek empagliflozinu na zpomalení progresse onemocnění ledvin. Vzhledem k tomu, že účinek inhibice SGLT2 na KM je mírný, je jakýkoli přímý účinek na klinické epizody dny u pacientů s CKD pravděpodobně malý.

LITERATURA

1. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1291–1298.
2. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspá MA, et al. Uric acid and chronic kidney disease: still more to do. *Kidney Int Rep* 2023;8:229–239.
3. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group. SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists Consortium Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788–1801.
4. McDowell K, Welsh P, Docherty KF, et al. Dapagliflozin reduces uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1066–1076.
5. Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, et al. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: a post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:135–141.
6. Cherney DZI, Cosentino F, Pratley RE, et al. The differential effects of ertugliflozin on glycosuria and natriuresis biomarkers: prespecified analyses from VERTIS CV. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1114–1122.
7. Becker MA, Schumacher HR, Wotmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450–2461.
8. Stack AG, Dronamraju N, Parkinson J, et al. Effect of intensive urate lowering with combined verinurad and febuxostat on albuminuria in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2021;77:481–489.
9. Doi Y, Hamano T, Yamaguchi S, et al. Mediators between canagliflozin and renoprotection vary depending on patient characteristics: insights from the CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:2944–2953.
10. Green J. Uric acid and treatment with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): the EMPEROR-Preserved Trial. *Metabolism* 2023;142:155468.
11. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
12. Packer M. Hyperuricemia and gout reduction by SGLT2 inhibitors in diabetes and heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:371–381.
13. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2018;93:231–244.
14. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;313:F826–F834.
15. Chatur S, Vaduganathan M, Claggett B, et al. Dapagliflozin and diuretic utilization in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *Eur Heart J* 2023;44:2930–2943.
16. Mayne KJ, Staplin N, Keane DF, et al. Effects of empagliflozin on fluid overload, weight, and blood pressure in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2024;35:202–215.
17. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012;344:d8190.
18. EMPA-KIDNEY Collaborative Group Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:39–50.

19. Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. The serum urate-lowering impact of weight loss among men with a high cardiovascular risk profile: the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2391–2399.
20. Banerjee M, Pal R, Maisnam I, et al. Serum uric acid lowering and effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on gout. A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:2697–2703.
21. Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, et al. Association of dapagliflozin use with clinical outcomes and the introduction of uric acid-lowering therapy and colchicine in patients with heart failure with and without gout: a patient-level pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol* 2023;8:386–393.

CKD-asociované kardiovaskulární onemocnění – nové a radikálně odlišné pojetí CKD-MBD

Ketteler M, Evenepoel P, Holden RM, et al. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.

Kidney Int 2025;107:405–423.

KLÍČOVÁ SLOVA: cévní kalcifikace – CKD-asociovaná osteoporóza – CKD-asociované kardiovaskulární onemocnění – minerálové a kostní onemocnění při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD) – sekundární hyperparatyreóza

Nadnárodní nefrologická iniciativa KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) definovala minerálovou a kostní nemoc při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD) v roce 2006 a rozčlenila ji do tří komponent: kostní, laboratorní a cévní.¹ Východiskem byly tehdy nové poznatky o souvislosti fosfokalciového metabolismu nejen s kostní patologií, ale i s poškozením srdce a cév.² V roce 2009 sestavila evidence-based doporučené postupy pro diagnostiku a terapii všech tří těchto komponent.³ Ty byly v roce 2017 aktualizovány a částečně přepracovány.⁴

V lednu letošního roku přichází KDIGO s novým textem, který je pro své až revoluční inovativní pojetí dané problematiky předmětem tohoto rozboru a komentáře. Opírá se o teze a závěry „Controversies conference“ z října 2023 nazvané „Progress and Knowledge Gaps Toward Personalising Care“. Jak naznačuje samotný název, důraz je kladen již nejen na „tvrdá“ data opřená o kontrolované randomizované studie, ale na respekt k individuálním charakteristikám pacienta (personalizovaná medicína).

Vlastní text KDIGO 2025 zapracoval nejen klíčové nové evidence-based poznatky o kostním metabolismu a kostní kvalitě pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD), ale současně i podrobněji rozpracoval patofyziologii souvislostí kardiovaskulárních komplikací spojených s poruchou kostního metabolismu.

Nově iniciativa KDIGO rozlišuje tyto dvě (již nikoliv tři) komponenty CKD-MBD:

- █ CKD-asociovanou osteoporózu;
- █ CKD-asociované kardiovaskulární onemocnění.

Nové rozdělení na dvě CKD-asociované patologie (osteoporózu a kardiovaskulární poškození) se opírá o skutečně silný patofyziologický vztah, který chceme v textu zdůraz-

nit. Kromě klíčové poruchy minerálového metabolismu se k příčinám řadí uremické toxiny a neurohumorální, endokrinní, imunitní a další změny, včetně poškození gastrointestinálního ekosystému (tzv. CKD-associated biologic disarray).

Přřazení renální osteopatie do široké rodiny osteoporóz je velmi překvapivé. Mnozí nefrologičtí pacienti mají těžké kostní změny, a přitom normální denzitometrický nálezn. Definice osteoporózy se zde opírá o vysoké riziko kostních fraktur a tuto podmínku nefrologičtí pacienti splňují.⁵

Na CKD-asociované kardiovaskulární onemocnění (CKD-associated CVD) se zaměříme podrobněji. Patologickým podkladem jsou cévní a chlopní kalcifikace. Patogeneze kalcifikací je komplexní a stále platí, že dominantní úlohu má porucha minerálového metabolismu, zejména fosfátová zátěž.

Diagnostika je v praxi omezena na nativní rtg snímek (kalcifikace cév) či echokardiografické vyšetření (kalcifikace chlopní, hypertrofie levé komory a další). Využití stanovení partikulí a určení „propensity score“ je v úplných počátcích a je jen výzkumné na vybraných pracovištích.⁶

Mediokalcinózou způsobená ztráta pružnosti cévní stěny zvyšuje srdeční dotížení (afterload) a tím významně přispívá k hypertrofii levé komory. Tu zhoršují i chlopní kalcifikace (a pochopitelně i mnohé nekostní rizikové faktory, viz komentář). Hypertrofie levé komory je hlavní srdeční patologií zodpovědnou za klinické komplikace s vysokou morbiditou i mortalitou nefrologických pacientů.

Patofyziologie kardiovaskulárních komplikací ve vztahu k nemoci ledvin je velmi komplikovaná a multifaktoriální, avšak porucha fosfokalciového metabolismu zůstává jedním z hlavních patofyziologických faktorů. Nové pojetí KDIGO v závěru zdůrazňuje tyto tři aspekty: (i) renální

osteopatie se stává podmnožinou osteoporózy, (ii) je třeba věnovat cílenou pozornost kalciové bilanci: negativní bilance vede k úbytku kostního minerálu, pozitivní bilance je rizikem pro kalcifikace, (iii) pro posouzení kostního

metabolismu jsou do budoucna zvažovány i osteomarkery. Až (možná blízká) budoucnost však ukáže, nakolik se nové myšlenky a nový koncept prosadí v praxi a zda se projeví v textech skutečného doporučení KDIGO.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Komentovaný text KDIGO z roku 2025 rozděluje komplexní problematiku kardiovaskulárních a kostních souvislostí již nikoliv na tři, ale na dvě komponenty. Název obou začíná „CKD-associated“ neboli „s CKD spojené“. Konference tedy nově definuje dva klinické syndromy:

Kostní komponentu, pro nás nefrology naprosto překvapivě, přiřazuje pod termín osteoporóza, byť s doplněním, že jde o CKD-asociovanou osteoporózu. Dosud byla vnímána samostatně. Kost nefrologických pacientů je však ovlivněna nejen poruchou fosfokalciového metabolismu a hyperparatyreózou, ale mnohými dalšími faktory. Nefrologičtí pacienti mají násobně vyšší riziko kostních fraktur ve srovnání s běžnou populací, a to i bez poklesu kostní denzity. A právě z důvodu snížené kvality kosti se renální osteopatie stává podmnožinou širokého pojetí termínu osteoporóza. Její specifika jsou zohledněna zmíněným označením CKD-asociovaná osteoporóza. Co z toho plyne pro nefrology? Přístup ke kostní nemoci je třeba rozšířit a zaměřit i na jiné než nefrologické faktory. Ty mohou být shodné jako v běžné populaci a mezioborová spolupráce je v tomto kontextu nutná.

Ještě členitější a košatější je CKD-asociované kardiovaskulární onemocnění. Vztah srdce, cévy a kost byl sice zahrnut již do původního konceptu CKD-MBD, nyní je tato souvislost ještě více zdůrazněna! Připomeneme, že ukládání sloučenin fosforu a vápníku je aktivní. Vlivem fosforu se mění fenotyp buněk hladké cévní svaloviny na buňky podobné buňkám kostním. Prvním požadavkem na prevenci pozdějších kalcifikací cév (a chlopní) je tedy včasná, důsledná a setrvalá kontrola fosfátové bilance již od časných stadií CKD, spolu s dalšími nefroprotektivními a kardioprotektivními postupy.

CKD-asociované kardiovaskulární onemocnění se významně opírá o kostně-cévní propojení. Souvislostem mezi onemocněním a selháním ledvin a kardiovaskulárními komplikacemi se však věnují i další klasifikace. Těm je společné, že zahrnují i mnoho dalších patofyziologických příčin.

První z nich jsou známé kardiorenální či renokardiální syndromy.⁷ Čtvrtý typ, tj. chronický kardiorenální, resp. renokardiální syndrom, vyjmenovává celou řadu renálně podmíněných kardiovaskulárních rizik, kam je sice kostní a minerálová porucha zařazena, avšak spolu s mnohými jinými, na kostní patologii nezávislými faktory.

Ve zcela nedávné době byl koncept kardiorenálních syndromů nahrazen metabolickými souvislostmi či o ně doplněn. Označuje se jako kardiorenální metabolický syndrom.⁸ Již se nezabývá iniciálním místem inzultu (zda ledviny, či srdce), ale výslednou situací. Rozlišuje několik stadií dle progresu a také, zda je, či není přítomno poškození ledvin. Pokud je onemocnění ledvin součástí tohoto syndromu, patří mezi patofyziologické faktory i porucha fosfokalciového a kostního metabolismu.

Pro úplnost zmíníme ještě i posun od termínu syndrom směrem ke skutečnému pojetí kardiorenálních komplikací jako nemoci jednoduše nazvané chronické kardiorenální onemocnění.⁹

Nefrolog nyní stojí před problematikou tří (spíše čtyř) pojetí kardiorenálního poškození. Ve všech je kostní metabolismus zahrnut mezi příčiny, avšak s různým důrazem. Pro nefrology je velmi důležité se v této oblasti správně zorientovat. Zatím lze říci, že kardionefrologické souvislosti jsou složité, zahrnují mnoho důležitých tradičních i netradičních rizik ve vzájemném propojení a nový termín CKD-asociované kardiovaskulární onemocnění tyto přístupy doplňuje o důležitost a možná dominanci vztahu kost, srdce a cévy.

LITERATURA

- Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
- Amann K, Gross ML, London GM, et al. Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2085–2087.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;113:S1–S130.
- 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.
- Pimentel A, Ureña-Torres P, Bover J, et al. Bone Fragility Fractures in CKD Patients. *Calcif Tissue Int* 2021;108:539–550.
- Pluquet M, Kamel S, Choukroun G, et al. Serum Calcification Propensity Represents a Good Biomarker of Vascular Calcification: A Systematic Review. *Toxins (Basel)* 2022;14:637.
- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardioresnal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e840–e878.
- Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1636–1664.
- Zoccali C. A New Clinical Entity Bridging the Cardiovascular System and the Kidney: The Chronic Cardiovascular-Kidney Disorder. *Cardioresnal Med* 2025;15:21–28.

Sjögrenův syndrom kombinovaný se sarkoidózou jako vzácná příčina akutní tubulointersticiální nefritidy s hyperkalcemií a přidruženými komplikacemi

MUDr. Eliška Hanušová

I. interní klinika FN Plzeň

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní poškození ledvin - biopsie - fosfokalciový metabolismus - funkce ledvin - hyperkalcemie - koincidence autoimunitních onemocnění - sarkoidóza - selhání ledvin - Sjögrenův syndrom

Šedesátiletá pacientka dosud bez anamnézy závažných onemocnění byla přijata na naši kliniku z oddělení revmatologie pro akutní postižení ledvin s hyperkalcemií v rámci systémového onemocnění. V předchorobí byla ambulantně diagnostikována hluboká žilní trombóza (HŽT) svalových větví levé dolní končetiny a významná renální dysfunkce (s-kreatinin 226 $\mu\text{mol/l}$) s malou proteinurií (poměr proteinu/kreatininu [P/Cr] 25 g/mol).

Od prosince 2024 naši pacientku trápila celková difuzní svalová slabost, nevěle, únava a nechutenství s úbytkem hmotnosti 10–12 kg, dále dysfagie a intermitentní subfebrilie s kašlem, a především výrazná xerostomie a pálení/svědění očí – symptomy odpovídající sicca syndromu. Pro suspektní respirační infekci byla ambulantně léčena antibiotikem (klaritromycin). V té době se objevil nesvědívý mincovitý exantém na dolních končetinách a trupu.

V režii revmatologů byla zvažována široká diferenciální diagnostika včetně autoimunitních onemocnění. Sérologické vyšetření prokázalo pozitivní protilátky proti extrahovatelnému nukleárnímu antigenu (ENA) s vysokým titrem anti-SS-A/Ro; ostatní parametry byly negativní, vyšetření elektroforézou (ELFO), M-proteinu a volných lehkých řetězců bylo bez průkazu monoklonální gamapatie.

K objasnění nálezu bylo indikováno doplnění vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) / výpočetní tomografií (CT), které prokázalo četná ložiska akumulace fluorodeoxyglukózy (FDG) s lymfadenopatií (lymfatické uzliny [LU] do 1 cm, bez postižení hilů, největší paratra-

cheálně a paraaortálně) a obraz centrilobulárního mikronodulárního postižení plic, solidní tumor nebyl patrný. Popísána byla hraniční splenomegalie a mírná hepatomegalie.

Pacientka byla v úvodu hemodynamicky stabilní, non-oligurická, klinicky výrazně hypovolemická, bez známek subrenální blokády. V průběhu hospitalizace dochází k progresi renální dysfunkce (s-kreatinin max. 360 $\mu\text{mol/l}$), k hyperkalcemii (celkový Ca 3,6 mmol/l, ionizovaný Ca 1,85 mmol/l), při nízké koncentraci imunoreaktivního parathormonu (iPTH) a 25-OH vitamínu D, s elevací aktivní formy 1,25-OH vitamínu D. Pravděpodobně v důsledku hyperkalcemie se v následujícím průběhu rozvinula akutní edematózní pankreatitida, která byla zvládnuta konzervativně. Infekční příčina se neprokázala (negativní virologie včetně viru lidské imunodeficiency [HIV], herpes virů), krevní obraz a diferenciální rozpočet byly nesuspektní. Nespecifické testy Schirmerův i Škachův byly pozitivní. Byla zahájena parenterální rehydratace, podávání bisfosfonátů. S předpokladem těžké formy Sjögrenova syndromu s orgánovým postižením byly podány pulzy metylprednisolonu, na které navazovala následná perorální terapie prednisonem v dávce 1 mg/kg. Hyperkalcemie rychle regredovala, došlo k poklesu hodnot N-katabolitů, pacientka obnovila diurézu. Xerostomie a oční postižení byly řešeny symptomaticky.

Renální biopsie ukázala chronickou tubulointersticiální nefritidu s kulatobuněčnou infiltrací v terénu lehké intersticiální fibrózy. Ojedinele byly přítomny obrovskobuněčné elementy, bez známek malignity. Glomerulární a cévní

struktury byly intaktní. Laboratorní metodou průtokové cytometrie (fluorescence-activated cell sorting, FACS) byl zjištěn nálezní monoklonální B lymfocytózy (CD19+/CD23+), bez klinických známek chronické lymfocytární leukemie – po konzultaci s hematologem to bylo interpretováno jako reaktivní změna.

Na základě kombinace klinických a laboratorních nálezů bylo onemocnění hodnoceno jako overlap syndrom Sjögrenovy choroby a sarkoidózy. Ke kortikoterapii byl zejména pro plicní postižení přidán azathioprin. V kontextu přetrvávajících dysfagií, neúmyslného úbytku hmotnosti, laboratorně prokázané hyperkalcemie a nově diagnostikovaného Sjögrenova syndromu se sarkoidózou bylo indikováno endoskopické vyšetření horní části trávicího traktu, které odhalilo ulceraci v oblasti jícnu, bez průkazu maligní etiologie či infekce (*Helicobacter pylori* negativní), velmi pravděpodobně šlo o další komplikaci plynoucí z hyperkalcemie. Vzhledem k malnutrici, minimálnímu perorálnímu příjmu a doznávající pankreatitidě byla dočasně indikována enterální výživa nazogastrickou sondou. Pa-

cientka postupně obnovila plný perorální příjem s nutriční podporou sippingem. Přečasně byla potřeba substituce hypofosfatemie při rozvinutém refeeding syndromu. Renální funkce se postupně stabilizovaly (s-kreatinin při dimisi 95 $\mu\text{mol/l}$), hodnoty zánětlivých markerů byly nízké. Kontrolní dopplerovské ultrazvukové vyšetření levé dolní končetiny potvrdilo přetrvávající trombózu svalových větví levé dolní končetiny – pokračováno v antikoagulační terapii (přímá perorální antikoagulancia). Pacientka byla propuštěna do ambulantní péče v dobrém klinickém stavu.

Při brzké ambulantní kontrole na revmatologii pacientka udává subjektivní zlepšení celkového stavu – odeznění kloubních bolestí, normalizaci tvorby slin a zlepšení chuti k jídlu. Došlo k nárůstu tělesné hmotnosti o 4 kg. Stále přetrvává mírná únava. Byla zahájena pozvolná detrakce kortikosteroidů. Při kontrolní gastrokopii je vřed zhojen, přetrvává pouze mírná refluxní ezofagitida. Pacientka je nadále pravidelně dispenzarizována revmatologem, gastroenterologem, plicním lékařem, do stabilizace renální funkce je zatím v nefrologické péči.

KOMENTÁŘ

MUDr. Mirko Bouda

Nefrologické oddělení, I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Kazuistika popisuje zajímavý a poměrně vzácný případ koincidence dvou autoimunitních chorob – Sjögrenova syndromu a sarkoidózy. V literatuře bylo dosud popsáno 59 případů. Impulzem k podrobnému vyšetření naší nemocné byly nepřilíš specifické klinické příznaky, jedním z projevů byla renální dysfunkce s nevýrazným nálezem v močovém sedimentu a bez významnější proteinurie. Obvyklý vyšetřovací program v regionální nefrologické ambulanci prokázal přítomnost autoprotilátek svědčících pro Sjögrenův syndrom. To bylo důvodem k revmatologickému vyšetření za hospitalizace. Nemocná splňovala klasifikační kritéria (ACR-EULAR 2016) pro Sjögrenův syndrom. Progredující renální dysfunkce a především těžká hyperkalcemie si vynutily předání na specializované nefrologické oddělení.

U nemocné jsme zpočátku uvažovali o renální manifestaci Sjögrenova syndromu. Po komplexním zhodnocení klinického obrazu, výsledku biopsie ledviny a grafických vyšetření (PET/CT) jsme případ uzavřeli jako koincenci sarkoidózy a Sjögrenova syndromu. Podstatný byl především výsledek biopsie ledviny s nálezem akutní intersticiální nefritidy s dominantní kulatobuněčnou infiltrací s mnohoadernými buňkami, tedy nález kompatibilní s diagnózou sarkoidózy. PET/CT nálezy podporovaly diagnózu sarkoidózy – mikronodulární postižení plic, zvětšené mízní uzliny, splenomegalie. Hyperkalcemie byla projevem nadměrné tvorby 1,25-OH dihydrocholecalciferolu v tkáních postižených sarkoidózou. Je třeba zmínit, že s hyperkalcemií jsme se setkali prakticky u všech našich pacientů s renální manifestací sarkoidózy.

Sjögrenův syndrom je systémové autoimunitní onemocnění postihující především exokrinní žlázy, nejčastěji slinné a slz-

né. Projevy Sjögrenova syndromu se rozdělují na glandulární a extraglandulární. Sjögrenův syndrom může být primární, tedy není asociovan s jinými chorobami, či sekundární – nejčastější je sdružení s revmatoidní artritidou a systémovým lupusem. K extraglandulárním projevům patří příznaky kožní (vaskulitida, Raynaudův fenomén, erythema annulare, erythema nodosum, vitiligo), muskuloskeletální (artralgie, artritidy, svalová slabost, myozitida – spíše lehčí forma, fibromyalgie), plicní (intersticiální plicní proces, cystické onemocnění plic), gastrointestinální (atrofická gastritida, celiakie, primární biliární cirhóza), hematologické (cytopenie, monoklonální gamapatie, kryoglobulinemie, non-Hodgkinovy lymfomy), časté jsou tyreopatie. Postižení ledvin při Sjögrenově syndromu má méně než 10 % nemocných. Nejčastější je intersticiální nefritida s infiltrací lymfocyty a plazmocytů. Intersticiální proces se může projevit renální dysfunkcí. Bývá přítomna také proximální či distální renální tubulární acidóza, Fanconioho syndrom, nefrokalcinóza, urolitiáza, nefrogenní diabetes insipidus. Velmi vzácné jsou glomerulonefritidy, obvykle jde o membranoproliferativní glomerulonefritidu. Literatura popisuje i další velmi vzácné se vyskytující typy glomerulárních lézí (IgA nefropatie, fokálně-segmentální glomerulonefritida).

Je málo studií zabývajících se výskytem postižení ledvin při sarkoidóze. Práce mají velmi rozdílnou metodiku, většina z nich je retrospektivních. Renální manifestace sarkoidózy je uváděna v širokém rozmezí 10–50 %. Nejčasnějšími projevy jsou hyperkalciurie a hyperkalcemie (až 50 %). V biopsii se nalézají intersticiální nefritida (10–20 %) jak bez granulomů, tak i s přítomností granulomů. Nefrokalcinóza je relativně vzácná

(5 %). Spíše raritní jsou glomerulózní léze. Intersticiální nefritidy způsobené sarkoidózou jsou obvykle (ve více než 60 %) spojeny v době manifestace s pokročilou renální dysfunkcí (CKD G4–5). Typický je normální či nevýrazný močový nález (malá proteinurie, sterilní leukocyturie). Nefrolitiáza může být někdy prvním projevem sarkoidózy. Litiáza je obvykle kalciumoxalátová, někdy s příměsí fosfátu. Hyperkalcemie a hyperkalciurie je způsobena zvýšenou aktivitou 1-alfa-hydroxylázy se současně porušenou negativní zpětnou vazbou. Hyperkalcemie vede k po-

lyurii, dehydrataci, ale také k vazokonstrikci renálních arteriol. Literatura uvádí, že sarkoidóza vede jen zřídka k terminálnímu selhání ledvin. Nejhorší prognózu mají nemocní s prokázanou nefrokalcinózou. Intersticiální nefritida při sarkoidóze je léčena nejčastěji kortikoidy, někdy v kombinaci s azathioprinem či mykofenolát mofetilem, eventuálně metotrexátem. Byli podáváni i antagonisté tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α). Důležitá je snaha o snížení kalciurie – prevence progresse nefrokalcinózy a nefrolitiázy.

LITERATURA

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, García-Carrasco M, Font J. Sarcoidosis or Sjögren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:85–95.
2. Rasmussen A, Radfar L, Lewis D, et al. Previous diagnosis of Sjögren's syndrome as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1195–1201.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, et al. Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:321–331.
4. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:82–93.
5. Casella FJ, Allon M. The kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1555–1562.
6. Lofgren S, Snellman, Lindgren AG. Renal complications in sarcoidosis; functional and biopsy studies. *Acta Med Scand* 1957; 159:295–305.
7. Bergner R, Hoffmann M, Waldherr R, Uppenkamp M. Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:126–132.
8. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist' perspective. *Am J Kidney Dis* 2006;48:856–870.
9. Mahévas M, Lescure FX, Boffa JJ, et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:98–106.
10. Singer FR, Adams JS. Abnormal calcium homeostasis in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1986;315:755–757.
11. Mahevas M, Audard V, Rousseau A, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone pulse followed by oral prednisone vs. oral prednisone alone in sarcoidosis tubulointerstitial nephritis: a randomized, open-label, controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:961–968.
12. Bergner R, Löffler C. Renal sarcoidosis: approach to diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2018;4:513–520.

Vzácný případ Goodpastureovy nemoci u batolete

MUDr. Eva Šváblová¹; MUDr. Naděžda Šimánková¹; MUDr. Martin Kment, Ph.D.²; doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.¹

¹Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha; ²Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: anti-GBM nemoc - děti - Goodpastureova nemoc - hematurie - chronické onemocnění ledvin

Kazuistika

V našem kazuistickém sdělení popisujeme vzácný případ Goodpastureovy nemoci u dosud zdravého batolete.

Sedmnáctiměsíční pacientka s třídní anamnézou intermitentní makroskopické hematurie byla vyšetřena praktickým lékařem pro děti, který stav uzavřel jako akutní infekci močových cest. Nasazení perorální antibiotické léčby však nevedlo ke zlepšení klinického stavu dítěte. Dívka byla subfebrilní až febrilní, začala opakovaně zvracet a rozvinuly se u ní průjemovité stolice. Pro intoleranci perorálních antibiotik a suspekci na akutní pyelonefritidu byla pacientka přijata na pediatrické oddělení lokální nemocnice. Při přijetí byla dívka febrilní, bledá, normotenzní, byl zjištěn systolický šelest dvě šestiny nad hrotem a mírné otoky dolních končetin, diuréza byla normální. Při laboratorním vyšetření byla patrná mikrocytární anémie

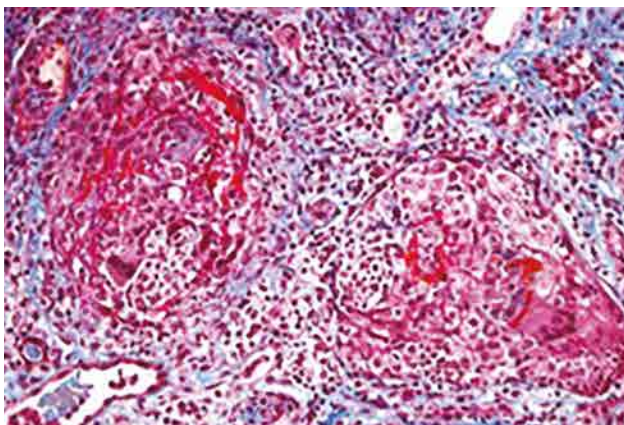
s tendencí k progresi, trombocytóza, snížená glomerulární filtrace, hypoalbuminemie a elevace hodnot renálních parametrů. Chemické vyšetření moči prokázalo hraniční leukocyturii a patologickou proteinurii i hematurii. Vzhledem ke zmíněným klinickým a laboratorním nálezům (**tab. 1**) bylo vysloveno podezření na akutní glomerulonefritidu a dívka byla přeložena na naše pracoviště.

Pro výraznou anémii jsme pacientce vstupně podali transfuzi erytrocytů. Při nálezů vysokých hodnot závažných parametrů a trvání febrilií jsme pokračovali v parenterální antibiotické léčbě. V rámci diferenciální diagnostiky možné infekční příčiny obtíží byla doplněna široká mikrobiologická vyšetření s negativním nálezem: výtěr z nazofaryngu na polymerázovou řetězovou reakci (PCR) respiračních virů, výtěr z krku, z rekta, PCR ze stolice, hemokultivace, PCR virů z plné krve – virus

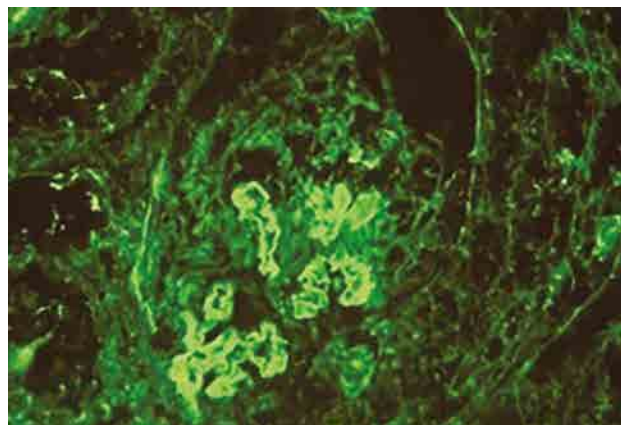
TAB. 1 Vývoj biochemických parametrů během hospitalizace ve FN Motol

Biochemické parametry – krev	Příjem k hospitalizaci FN Motol	Dimise po měsíční hospitalizaci
Urea	9,8 mmol/l	10,8 mmol/l
Kreatinin	152 μmol/l	65 μmol/l
Hemoglobin	56 g/l	74 g/l
Trombocyty	1 599 × 10 ⁹ /l	597 × 10 ⁹ /l
CRP	132 mg/l	< 0,5 mg/l
Biochemické parametry – moč		
Protein-kreatininový index	1 006 mg/mmol kreatininu	285 mg/mmol kreatininu
Albumin-kreatininový index	128 mg/mmol kreatininu	176 mg/mmol kreatininu
Alfa-1-mikroglobulin	142,09 mg/l	

CRP – C-reaktivní protein.



OBR. 1 Barvení AFOG (Acid Fuchsin Orange G) – glomeruly s nekrózou a srpkem. Fotodokumentace renální biopsie – MUDr. Martin Kment, Pracoviště klinické a transplantační patologie, IKEM, Praha.



OBR. 2 Imunofluorescence – IgG-lineární pozitivita GBM v glomerulu zanikajícím pod srpkem. GBM – glomerulární bazální membrána; IgG – imunoglobulin G.

Epsteina-Barrové (EBV), cytomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (HSV), virus varicella zoster (VZV), lidský humánní herpetický virus (HHV6), HHV7, parvovirus B19, adenovirus, sérologie *Toxoplasma gondii*, sérologie *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, brucelózy, tularemie, listeriózy, *Yersinia enterocolitica*, antigen rodů *Candida* a *Aspergillus*. Na ultrazvuku břicha byla popsána pouze difuzní parenchymová léze ledvin bez další patologie. Rentgen hrudníku ukázal pouze nevýrazný zánětlivý infiltrát vlevo parahilózně. Bylo doplněno základní imunologické vyšetření (imunoglobuliny, autoprotilátky: antinukleární protilátky [ANA], protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů [ANCA], protilátky proti dvouvláknové DNA [dsDNA], protilátky proti extrahovatelnému nukleárnímu antigenu [ENA], C3 a C4 složka komplementu) – vše v normě. V moči přetrvával nález nefrotické proteinurie smíšeného rázu. Šestý den hospitalizace byla provedena renální biopsie s překvapivým nálezem – anti-GBM floridní nekrotizující glomerulonefritidy s objemnými epitelovými srpkami s rozsáhlým postižením všech glomerulů ve vzorku (obr. 1). V intersticiu byl nález difuzního lymfocytárního infiltrátu s počínající fibroprodukcí. Imunofluorescenční vyšetření odhalilo lineární depozita imunoglobulinu G (IgG) podél glomerulární bazální membrány (obr. 2), složka C3 byla pozitivní pouze fokálně v cévách. V séru byl následně zjištěn vysoký titer anti-GBM protilátek 18887 CU. Pacientce byl zaveden akutní hemodialyzační katétr a byla zahájena agresivní imunosupresivní léčba rychle progredující glomerulonefritidy. Podali jsme tři pulzy methylprednisolonu

(700 mg/m²) a zároveň bylo zahájeno podávání intravenózního cyklofosfamidu (6 dávek 500 mg/m² à 3 týdny). Pacientka podstoupila sérii imunoabsorpce (IA), celkem 18 procedur. Kortikoidní terapie byla následně převedena na perorální formu s postupným snižováním dávky. Pro anemizaci dostávala dívka během hospitalizace opakovaně transfuze erytrocytů. Pro hypertenzi jsme pacientce nasadili kombinaci betablokátoru (propranolol) a blokátoru kalciového kanálu (amlodipin) s dobrým efektem. Diuréza byla po celou dobu hospitalizace dostatečná. Pacientka byla zcela bez plicní symptomatologie, v rámci dovyšetření jsme navíc vzhledem k diagnóze doplnili výpočetní tomografi (CT) plic, která byla bez průkazu alveolární hemoragie. Po měsíčním pobytu na našem pracovišti jsme dívku propouštěli s výraznou renální lézí (glomerulární filtrace [GFR] 40 ml/min/1,73 m²), zároveň došlo k významnému poklesu koncentrace anti-GBM protilátek k hodnotě 620 CU. Pro trvající anémii při poklesu GFR jsme zahájili podávání darbepoetinu v dávce 1 µg/kg/14 dní. Krevní tlak byl před dimisí korigován kombinovanou antihypertenzní terapií (amlodipin, propranolol, ramipril).

Aktuálně (15 měsíců od manifestace onemocnění) je dívka ve velmi dobrém klinickém stavu, prospívá, neprodělala žádnou závažnou infekci. Laboratorní hodnoty prokazují zlepšení funkce ledvin, GFR 70 ml/min/1,73 m² (odpovídá chronickému onemocnění ledvin [CKD] 2. stupně), krevní tlak je v mezích normy na zavedené terapii, v moči přetrvává mírná proteinurie (protein-kreatininový index 50 mg/mmol, avšak negativní albuminurie), koncentrace anti-GBM protilátek je nízká – méně než 2,9 CU.

KOMENTÁŘ

Goodpastureova nemoc (GN), jinak také nazývaná anti-GBM nemoc, je vzácná vaskulitida postihující malé cévy. Onemocnění je způsobeno v krvi cirkulujícími protilátkami namířenými proti bazální membráně glomerulů a plicních alveolů. V ledvi-

nách se nemoc projeví jako rychle progredující glomerulonefritida (RPGN), v plicích vzniká alveolární krvácení, to však nemusí být přítomno u všech pacientů. Uváděná incidence GN je < 2/1 000 000 obyvatel.¹ GN se typicky vyskytuje ve dvou

věkových kategoriích – ve třetí dekádě a poté v šesté až sedmé dekádě života. Výskyt GN v dětském věku je extrémně vzácný, představuje pouze asi 3 % všech případů RPGN.² Onemocnění často předchází plicní nebo renální inzult. Mezi nejčastější patří respirační infekce, kouření cigaret, litotrypse, ANCA asociovaná vaskulitida. Je popisována i léky indukovaná anti-GBM nemoc (tab. 2).³ Pacienti udávají často v předchorobí nespecifické symptomy, jako je únava, bolesti kloubů, úbytek hmotnosti, horečky.

Manifestace GN probíhá pod obrazem RPGN v 80–90 %, plicní hemoragie různé závažnosti se rozvine u 25–60 % případů. Výjimečně se může GN projevit izolovaným plicním nálezem. Symptomatologie je variabilní a je závislá na závažnosti celkového stavu – dušnost, hemoptýza, bolesti na hrudi, hypertenze, otoky, hematurie a další. Postižen může být i centrální nervový systém, což se projeví nejčastěji vznikem křečí.⁴

V patogenezi nemoci hrají zásadní roli anti-GBM protilátky třídy IgG, které se váží na α_3 -řetězec kolagenu IV v glomerulární bazální membráně, který je zároveň přítomen i v alveolární bazální membráně. Tvorba protilátek může předcházet manifestaci choroby o mnoho měsíců. Následně dochází k aktivaci komplementu a k zánětlivé odpovědi neutrofilů.⁵ Předpokládá se, že spouštěč (infekce, environmentální faktor) iniciálně způsobí odkrytí antigenního epitopu kolagenu s následnou tvorbou anti-GBM protilátek.⁶ U části pacientů pozorujeme duální pozitivitu anti-GBM protilátek s protilátkami ANCA.

V rámci diagnostiky GN pátráme po přítomnosti anti-GBM protilátek v séru či v biotickém vzorku ledviny. Zvýšený titr sérových anti-GBM protilátek zjišťujeme u 90 % pacientů. V renální biopsii typicky nacházíme RPGN a přítomnost IgG podél glomerulárních kapilár, někdy též podél distálních tubulů. Vzácně může být namísto IgG zjištěna pozitivita IgA či IgM.

Terapie dětí s GN vychází z léčebných schémat pro dospělé pacienty. Podáváme intenzivní kombinovanou imunosupresi – kortikoidy (iniciálně tři pulzy methylprednisolonu, dále prednison), cyklofosfamid, zároveň zahajujeme eliminační léčbu – plazmaferézu nebo imunoabsorpci s cílem zastavit tvorbu anti-GBM protilátek, potlačit zánět a současně eliminovat již

TAB. 2 Léky indukovaná Goodpastureova nemoc

Monoklonální protilátky	alemtuzumab (anti-CD52), etanercept, adalimumab (anti-TNF α)
Inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce	nivolumab, pembrolizumab, tremelimumab, dabrafenib, trametinib
Vakcíny proti SARS-CoV-2	všechny typy

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TNF α – tumor nekrotizující faktor alfa.

vytvořené protilátky a imunitní působky. Eliminační léčba je indikována do poklesu titru anti-GBM protilátek pod detekční mez či alespoň po dobu 14 dní.⁷ V případě, že je podání cyklofosfamidů kontraindikováno, lze podat rituximab, monoklonální anti-CD20 protilátku, kterou někteří autoři doporučují i jako přídatnou terapii u velmi závažných případů.⁸ Provedení transplantace ledviny je vhodné u jedinců v konečné fázi CKD, u kterých šest měsíců nedetekujeme anti-GBM protilátky, jelikož jejich přítomnost zvyšuje významně riziko rekurence onemocnění. De novo anti-GBM nemoc se může rozvinout u pacientů s X-vázaným Alportovým syndromem. Mezi experimentální léčbu GN řadíme imlifidázu – IgG degradující enzym *Streptococcus pyogenes* či léky cílící na cytokiny tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α) nebo interleukin 11. Prognóza onemocnění závisí na časnosti stanovení diagnózy, většina pacientů dosáhne sérologické remise, jednorocní mortalita dospělých pacientů dosahuje < 40 %, roční přežití ledvin je 25–30 %.³ Vzhledem k minimálnímu výskytu GN v dětském věku však nemáme k dispozici pediatriká data.

Prezentujeme vzácný případ GN u batolete. Naše kazuistika dokládá, že je potřeba v diferenciální diagnostice glomerulonefritid u dětí myslet i na onemocnění, která se typicky vyskytují v dospělé populaci. Opoždění stanovení diagnózy GN u naší pacientky bylo dáno méně dramatickou manifestací nemoci i velmi raritním výskytem GN v takto časném věku.

LITERATURA

- McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1162–1172.
- Maliakkal JG, Hicks MJ, Michael M, et al. Renal Survival in Children with Glomerulonephritis with Crescents: A Pediatric Nephrology Research Consortium Cohort Study. *J Clin Med* 2020;9:2385.
- Bharati J, Jhaveri KD, Salama AD, Oni L. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease: Recent Updates. *Adv Kidney Dis Health* 2024;31:206–215.
- Gittins N, Basu A, Eyre J, et al. Cerebral vasculitis in a teenager with Goodpasture's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3168–3171.
- Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014;48:108–112.
- Yang R, Hellmark T, Zhao J, et al. Levels of epitope-specific autoantibodies correlate with renal damage in anti-GBM disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1838–1844.
- de Graeff N, Groot N, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative. *Rheumatology* 2019;58:656–671.
- Yang XF, Jia XY, Yu XJ, et al. Rituximab for the treatment of refractory anti-glomerular basement membrane disease. *Ren Fail* 2022;44:1123–1129.

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-7684 | Datum přípravy: 6/2025

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 seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Ultomiris (ravulizumabum) 300 mg/3 ml, 1 100 mg/11 ml a 300 mg/30 ml koncentráty pro infuzní roztok. Složení: Jedna injekční lahvička o objemu 3 ml obsahuje 300 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. Jedna injekční lahvička o objemu 11 ml obsahuje 1 100 mg (100 mg/ml) ravulizumabu. Jedna injekční lahvička o objemu 30 ml obsahuje 300 mg (10 mg/ml) ravulizumabu. **Terapeutické indikace:** Ultomiris je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH): u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem (klinickými příznaky) svědčícím (svědčícími) o vysoké aktivitě onemocnění; u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem. Ultomiris je indikován k léčbě pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS), kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázána odpověď na ekulizumab. Ultomiris je, jako přídatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenii gravis (gMG), kteří vykazují pozitivitu na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). Ultomiris je indikován k léčbě dospělých pacientů s Neuromyelitis optica a poruch jejího širšího spektra (NMOSD), kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4). **Dávkování a způsob podávání:** Dospělí pacienti s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD: Nasycovací dávka a následně udržovací dávky, podávané intravenózní infuzí, vycházejí z tělesné hmotnosti pacienta. Udržovací dávky podávané jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Informace o dávkovacím režimu ravulizumabu založeném na tělesné hmotnosti jsou uvedeny v SPC. Se souběžným používáním PE/PI (plazmaferézy nebo výměny plazmy nebo infuze čerstvé zmrazené plazmy) a ravulizumabu nejsou zkušenosti. Podávání PE/PI může snížit sérové hladiny ravulizumabu. **Zvláštní populace:** Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg jsou léčeni dle doporučeného dávkování pro dospělé. Dávkování a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až 20 kg je jednou za 4 týdny, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až 40 kg je jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost ravulizumabu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg jsou omezené. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností < 30 kg. Dávkování ravulizumabu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg je založeno na dávkování 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 Příručku pro pacienty, rodiče a pečovatele a Kartu pacienta. Imunizace: Očkování může dále aktivovat komplement. V důsledku toho se mohou u pacientů s onemocněními zprostředkovanými komplementem vyskytovat ve zvýšené míře známky a příznaky základního onemocnění. Proto se u pacientů musí po doporučeném očkování pečlivě sledovat příznaky onemocnění. Pacienti mladší 18 let musí být očkováni proti Haemophilus influenzae a pneumokokovým infekcím. Další systémové infekce: viz SPC. Reakce na infuzi: Podávání ravulizumabu může vyvolat reakce na infuzi (včetně anafylaxe). V případě reakce na infuzi se má infuze ravulizumabu přerušit a pokud se vyskytnou známky kardiovaskulární nestability nebo respirační tísně, mají se zavést vhodná podpůrná opatření. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné intravaskulární hemolýzy (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, nauzea, 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, nauzea, 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, nauzea, 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 uchování:** 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/1/19/1371/001-003. **Datum první registrace:** 2. července 2019. **Datum poslední revize textu:** 10. dubna 2025.

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

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

CZ-7684 | Datum přípravy: 6/2025

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:

KVO+DM2 – KV úmrtí^{1,2*}

HF – KV úmrtí nebo hospitalizace pro HF^{1,3,4}

CKD – KV úmrtí nebo progresse onemocnění ledvin^{1,5}

Zkrácená informace o léčivém přípravku Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10mg: jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg. **Indikace:** K léčbě diabetu 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 10 mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg. 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 10 mg empagliflozinu jednou denně. *Chronické onemocnění ledvin: doporučená dávka je 10 mg 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 může způsobit dehydrataci a zvýšenou hladinu glukózy. Ketoacidóza může přetrvávat i po vysazení léku déle, než se očekává podle plazmatického poločasu. Na prodloužené ketoacidóze se mohou podílet i jiné faktory, například nedostatek inzulínu. Empagliflozin se nemá používat u pacientů s diabetem I. typu. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolémie. 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 užívajících inhibitory SGLT2 včetně empagliflozinu byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. Empagliflozin může zvýšit hematokrit. Pacienti s výrazným zvýšením hematokritu by měli být sledováni a vyšetřeni na možné hematologické onemocnění. **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 hypoglykémie zvážit nižší dávku inzulínu nebo inzulínového sekretagoga. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních na diabetu mellitus II. typu byly hypoglykémie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem). *Nejčastějším nežádoucím účinkem léčiva u dětí byla hypoglykémie. Celkový bezpečnostní profil u dětí podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých s onemocněním diabetu mellitus II. typu. U dospělých se dále vyskytovala vaginální monilíáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolémie, 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 hypovolémie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetu mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. *Nejčastějším nežádoucím účinkem v klinickém hodnocení u chronického onemocnění ledvin byla hypovolémie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetu mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. **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:** 10. 2. 2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. **Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku.** Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.gov.cz.

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

Reference:

1. SPC přípravku Jardiance® 2. Zinman, B et al. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 3. Anker, SD et al. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. 4. Packer, M et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. 5. Herrington, WG et al. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127.

*Primárním kompozitním cílovým parametrem ve studii EMPA-REG OUTCOME byl 3bodový ukazatel MACE definovaný jako doba do KV úmrtí, nefatálního IM nebo nefatální CMP podle analýzy společné skupiny užívající přípravek JARDIANCE® ve srovnání s placebem. (RRR pro: MACE 14%, HR = 0,86; 95% CI 0,74–0,99, p = 0,04 pro superioritu a KV úmrtí 38%, HR = 0,62; 95% CI 0,49–0,77. Riziko nefatálního IM ani nefatální CMP nebylo signifikantně ovlivněno).^{1,2}

Zkratky:

KV/O – kardiovaskulární/onemocnění, **DM2** – diabetes mellitus 2. typu, **HF** – srdeční selhání, **CKD** – chronické onemocnění ledvin, **IM** – infarkt myokardu, **CMP** – cévní mozková příhoda, **MACE** – závažné nežádoucí kardiovaskulární události, **RRR** – redukce relativního rizika, **HR** – poměr rizik, **CI** – konfidenční interval

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 známým 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 dávky podle eGFR:** Před zahájením léčby voklosporinem se doporučuje stanovit výchozí odhadovanou rychlost glomerulární filtrace (eGFR) a tuto kontrolovat každé dva týdny v prvním měsíci a dále vždy po čtyřech týdnech. Pokud eGFR zůstává ≥ 60 ml/min/1,73 m², žádná úprava dávky není nutná. Úprava dávky je nutná při ověřeném poklesu eGFR (tj. ve dvou měřeních po sobě během 48 hodin) a při snížení pod 60 ml/min/1,73 m². Při $\geq 30\%$ poklesu eGFR proti výchozímu stavu zastavte podávání voklosporinu. Po regeneraci eGFR pokračujte v léčbě dávkou 79 mg (1 tobolka) dvakrát denně a podle tolerance (dle funkce ledvin) ji zvyšte. Při poklesu $> 20\%$ a $< 30\%$ snižte dávku voklosporinu o 7,9 mg (1 tobolku) dvakrát denně. Měření během dvou týdnů opakujte; pokud se hodnota eGFR nezvyší zpět, snižte dávku o dalších 7,9 mg (1 tobolku) dvakrát denně. Při $\leq 20\%$ poklesu udržujte aktuální dávku a sledujte pacienta. U pacientů vyžadujících snížení dávky se doporučuje provedení další kontroly eGFR do dvou týdnů. Pokud dojde ke snížení dávky po poklesu eGFR, zvažte její opětovné zvýšení o 7,9 mg dvakrát denně po každém měření eGFR, které je $\geq 80\%$ výchozí hodnoty; počáteční dávka však nemá být překročena. **Současné podávání se středně silnými inhibitory cytochromu CYP3A4:** (např. verapamil, flukonazol, diltiazem) denní dávku je nutno snížit na 15,8 mg ráno a 7,9 mg večer. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (třída A, resp. B dle Childa-Pugha) je doporučená počáteční dávka 15,8 mg dvakrát denně. Účinek voklosporinu nebyl ověřen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) a jeho podávání se v této populaci nedoporučuje. **Porucha funkce ledvin:** Doporučuje se 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 tiito pacienti měli rizikové faktory vzniku PRCA, jako jsou infekce parvovirem B19, primární onemocnění nebo souběžně užívané léky způsobující PRCA. Při zjištění PRCA je třeba zvážit vysazení přípravku Lupkynis. Při podávání inhibitorů 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 lecitin (potenciální rezidua z výrobního procesu):** Tento léčivý přípravek může obsahovat stopová množství sójového lecitinu. Pacienti, u kterých se vyskytl anafylaktické reakce na sóju nebo arašidy, nesmí tento léčivý přípravek užívat. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Lupkynis je metabolizován cytochromem CYP3A4 a je inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp) a polypeptidů transportujících organické anionty OATP1B1 a OATP1B3. **Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit expozici voklosporinu:** **Inhibitory CYP3A4:** Současné podávání voklosporinu se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) je kontraindikováno. Pokud je voklosporin podáván současně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. verapamil, flukonazol, erythromycin, diltiazem, grapefruit a grapefruitová šťáva), snižte jeho dávku na 15,8 mg ráno a 7,9 mg večer. Slabší inhibitory CYP3A4 mohou expozici voklosporinu také zvýšit, ale nebyla u nich provedena žádná studie in vivo. Při současném podávání voklosporinu se slabšími inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky, doporučuje se však monitorování eGFR po zahájení léčby slabším inhibitorem CYP3A4. **Induktory CYP3A4:** Silné a středně silné induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, rifampicin, třezalka tečkovaná, efavirenz) se nedoporučuje podávat současně s voklosporinem. Slabší induktory CYP3A4 mohou způsobit snížení expozice a možná i účinku, klinický význam však není znám. **Potenciál voklosporinu ovlivnit expozici jiným léčivým přípravkům:** **Substráty P-gp:** Voklosporin je inhibitor P-glykoproteinu (P-gp). Současné podávání voklosporinu s opakovanými dávkami digoxinu zvýšilo expozici digoxinu. Opatrnosti je třeba v případě současného podávání voklosporinu s citlivými substráty P-gp, zejména pokud mají úzký terapeutický index (např. digoxin, dabigatran-etexilat, fexofenadin); v takovém případě je třeba zajistit 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 veřejně na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nejzadouci-ucinek> nebo firmě Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixxbiopharma.com

IE-LUP-2300001



**zpravodajský portál
pro lékaře, zdravotní sestry,
farmaceuty, pracovníky nemocnic,
farmaceutické společnosti, studenty
a další zdravotnické profesionály**

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

**web tribune.cz má průměrně
přes 100 000 návštěvníků
měsíčně**

**MEDICAL
TRIBUNE.cz**



Navštivte nás na **WWW.TRIBUNE.CZ**

