

# postgraduální nefrologie

číslo 4

nezávislý informační bulletin | ročník XXIII | prosinec 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

Prof. 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 Viklický, CSc.  
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

### 3 Poruchy koncentrace sodíku – nové informace

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

## AKTUALITY

### 8 Inhibitory komplementu v léčbě C3 glomerulopatie

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

## ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

### 10 Inhibitory SGLT2 pro všechny bez rozdílu renální funkce a albuminurie? Výsledky studie SMART-C

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

### 13 Nová doporučení EULAR pro léčbu systémového lupus erythematoses s postižením ledvin

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

### 16 Sibeprenlimab a atacept snižují proteinurii u pacientů s IgA nefropatií

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

### 19 Klinický průběh a prognóza atypické formy autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin způsobené mutacemi genu *IFT140*

Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

### 22 Jak vyřešit kalcifylaxi? Deset tipů z Bostonu

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

## KAZUISTIKY

### 26 Metanefrický adenom: Kazuistika s využitím ultrasonografie a histologického vyšetření

MUDr. Kristýna Michalíčková; MUDr. František Chmelík;  
MUDr. Tereza Vychodilová; MUDr. Šárka Lopatová;  
prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.; prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

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

**CKF** Česká nadace  
pro nemoci ledvin™  
Czech Kidney Foundation



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.

# Poruchy koncentrace sodíku – nové informace

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

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

## SOUHRN

Poruchy koncentrace sodíku, zejména hyponatremie, jsou časté především u hospitalizovaných pacientů. Při pomalé korekci panují obavy z edému mozku, při rychlé vzniká riziko osmotického demyelinizačního syndromu. Přestože jsou k dispozici doporučení pro diagnostiku a léčbu, v realitě se jimi lékaři často neřídí a velmi častá je příliš pomalá nebo příliš rychlá korekce. K většině navržených postupů navíc neexistují randomizované studie. Zůstává tedy hodně nevyřešených otázek a kontroverzí, které jsou předmětem článku.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** hypernatremie - hyponatremie - osmotický demyelinizační syndrom

## Úvod

Poruchy koncentrace sodíku jsou v populaci hospitalizovaných i ambulantních pacientů časté. Jejich příčiny bývají komplexní a léčba často komplikovaná. Rozsáhlejší doporučení americká i evropská<sup>1,2</sup> byla publikována již před více než deseti lety a byla založena z velké části na konsenzu expertů, protože data ze studií nebyla k dispozici. Otázkou je, zda nyní máme více důkazů, podle kterých by se mohla řídit diferenciální diagnostika a léčba.

Opakovat publikovaná doporučení není přínosné, jsou volně dostupná online a česky vyšel výtah nejdůležitějších informací v Aktualitách v nefrologii.<sup>3</sup> Tento článek bude tedy zaměřen na přetrvávající kontroverze nebo nové poznatky.

## Syndrom nadměrné sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), nebo syndrom centrálního plýtvání solí (CSWS)?

Syndrom centrálního plýtvání solí na podkladě zvýšené exkrece natriuretických peptidů byl dlouho považován za častou a důležitou příčinu hyponatremie u pacientů s postižením mozku. Po objevení nadměrné sekrece antidiuretického hormonu začal být CSWS považován za minoritní záležitost. Bohužel oba stavy se vyznačují podobnými nálezy – vedle hyponatremie je to moč koncentrovaná nad 100–200 mosmol/l s koncentrací sodíku nad 30 mmol/l. Teoreticky by pacienti s CSWS měli být hypovolemičtí a pacienti se SIADH normovolemičtí nebo hraničně hypervolemičtí. To je ovšem klinicky často obtíž-

né rozeznat. Rozlišení by bylo možné na podkladě frakční exkrece kyseliny močové (vysoká u obou, ale po korekci natremie se normalizuje u SIADH), případně frakční exkrece fosfátů (vysoká u CSWS, normální u SIADH). U CSWS může být i zvýšená koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP). Podání fyziologického roztoku zlepšit natremii u CSWS, ale paradoxně ji může zhoršit u SIADH.<sup>4</sup> Diskuse o existenci a neexistenci CSWS však stále pokračuje.<sup>5–7</sup>

Spor naštěstí neohrožuje výrazně iniciální péči o pacienta. Závažně symptomatictí pacienti potřebují hypertonický solný roztok v obou případech. Restrikce tekutin pak udrží zlepšení natremie u SIADH, zatímco ztráty sodíku u CSWS pokračují.

## Bolus 3% NaCl, nebo kontinuální infuze?

U symptomatické hyponatremie evropská doporučení nasazují bolusovou léčbu, zatímco americká u střední závažnosti doporučují kontinuální podávání 3% chloridu sodného (NaCl). V relativně malé korejské studii bolusové podávání prokázalo lepší účinek k dosažení cílové natremie za první hodinu a menší riziko terapie ke zpětnému snížení koncentrace sodíku, i když riziko překorigování se statisticky nelišilo.<sup>8</sup> K podobným závěrům dospěla také irská studie<sup>9</sup> u 50 pacientů s hyponatremií na podkladě syndromu nadměrné antidiurézy (SIAD). Pacienti dostali buď bolus 150 ml 3% NaCl, nebo kontinuální infuzi 20 ml/h stejného roztoku. Za 6 hodin bylo dosaženo zvýšení koncentrace Na o 6 mmol/l u bolusu a zlepšení skóre Glasgow Coma Scale (GCS) u pacientů s bolusem, zatímco

u pacientů, kteří dostali infuzi, došlo ke zvýšení pouze o 2 mmol/l a skóre GCS se zlepšovalo podstatně pomaleji. Po 24 hodinách se stupeň korekce už nelišil. U pěti pacientů z bolusové skupiny bylo nutno podat desmopresin a/nebo glukózu pro překorigování. Pokud jde o mortalitu, zemřeli čtyři pacienti ze skupiny s infuzí, což nebylo při daném počtu statisticky významné. Všichni zemřeli měli buď kraniotrauma, nebo edém mozku.

Přestože bolusové podávání je pracnější, zejména u pacientů s akutní hyponatremií a/nebo s edémem mozku je rychlost korekce v prvních hodinách zásadní a vede rychleji ke zlepšení stavu.

### Jiné možnosti léčby než chlorid sodný intravenózně?

Existují studie s perorálním (p.o.) příjmem hypertonickeho solného roztoku u vytrvalostních sportovců s hyponatremií a středně závažnými projevy, kde p.o. terapie zmírňuje projevy bez změny natremie, ale jde o velmi malá čísla a léčba není ideálně tolerována.<sup>10–12</sup>

U chronických pacientů je další možností podávání urey, která zajistí osmotickou diurézu. Tolerance je ale špatná kvůli nepříjemné chuti. Suplementace bílkovin ve formě proteinového prášku v množství 90 g za den zvýšila u mírné hyponatremie medián Na o 3 mmol/l,<sup>13</sup> což bylo podobné jako podávání 30 g urey u týchž pacientů. Pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin by ovšem taková suplementace bílkovin k běžné stravě jistě nebyla dlouhodobě vhodná.

U pacientů se SIAD se zlepšila natremie po empagliflozinu. V malé studii se zkříženým uspořádáním se po čtyřech týdnech<sup>14</sup> u 14 pacientů zvýšila natremie o 4,1 mmol/l oproti placebu.

Syndrom nadměrné antidiurézy vyžaduje primárně restrikcii tekutin. Ne vždy je toto opatření dostatečné. Malá thajská studie u 92 pacientů porovnávala v poměru 1 : 1 : 1 restrikcii vody, restrikcii vody + furosemid a kombinaci restrikce vody + furosemidu + NaCl. Korekce natremie nebyla statisticky rozdílná, ale podávání furosemidu bylo spojeno s vyšším rizikem hypokalemie.<sup>15</sup> Mortalita dosáhla 11 % v průběhu 28 dnů, což bylo pravděpodobně dáno tím, že polovina pacientů měla maligní onemocnění.

### Proaktivní, nebo retroaktivní desmopresin při hluboké hyponatremii se závažnými symptomy?

Další otázkou je, zda volit proaktivní podávání desmopresinu, nebo jeho reaktivní podání při překorigování. Pakchotanon a spol.<sup>16</sup> ve své studii u 49 pacientů s hlubokou hyponatremií a závažnými symptomy zjistili, že riziko překorigování se neliší, ale pacienti léčení proaktivním desmopresinem měli po 48 hodinách vyšší natremii, pravděpodobně proto, že nemocní v retroaktivním režimu dostávali i glukózu. V retroaktivním režimu dostalo desmopresin jen pět z 25 pacientů. Ve studii zemřeli tři pacienti z příčin nesouvisejících s hyponatremií a nebyl pozorován osmotický demyelinizační syndrom. Většina

pacientů tedy desmopresin nepotřebovala bez rizika horších výsledků.

### Rychlost korekce?

Doporučení zmíněná v úvodu varují před rychlou korekcí zejména u chronické nebo hluboké hyponatremie. Neměla by se překračovat dávka 8–10 mmol/l prvních 24 hodin a 8 mmol/l každých dalších 24 hodin s výjimkou akutní hyponatremie trvající několik hodin, kdy je riziko překorigování nízké. Ayus a spol.<sup>17</sup> publikovali metaanalýzu 16 studií,<sup>8,18–32</sup> které vyšly od roku 2015, tedy poté, co byla již k dispozici současná doporučení. Většina těchto studií byla retrospektivních s využitím počítačových databází. Metaanalýza používá kategorie velmi rychlé korekce s hodnotou > 12 mmol/l/den, rychlé korekce ≥ 8–10 mmol/l/den, pomalé korekce < 8 nebo 6–10 mmol/l/den a velmi pomalé korekce < 4–6 mmol/l/den. Je patrné, že kategorie se částečně překrývají, což bylo dáno rozdělením v jednotlivých zařazených studiích. Horní hranice pro velmi pomalou korekci byla v jednotlivých pracích většinou 6 mmol/l/den, ale i 5 mmol/l/den, nebo dokonce 4 mmol/l/den. Naopak dvě studie publikovaly rozdělení pouze na dvě kategorie s hranicí 12 mmol/l/den. Většina studií vylučovala pacienty s těžkou hyperglykemií, některé i pacienty s malignitami,<sup>21</sup> naproti tomu u jiných byla maligní onemocnění přítomna až v 50 %. Většina publikovaných studií i metaanalýza docházejí k závěru, že velmi pomalá korekce má nejhorší prognózu z hlediska mortality v nemocnici i třicetidenní mortality. Rychlá a velmi rychlá korekce se neliší. Pouze jedna studie<sup>31</sup> popisovala zvýšení mortality u pomalé i rychlé korekce proti normě 4–10 mmol/l/den. Další studie u pacientů z emergentního příjmu však nepotvrdila závislost mortality na rychlosti korekce.<sup>33</sup>

Celkem překvapivé je, jak hodně se korekce v jednotlivých studiích odlišuje od doporučené. Optimální postup, tedy v kategorii pomalé, představoval v různých studiích rozpětí od pouhých 30 % do 88 %, ale tato vysoká hodnota vyšla ve studii s rozdělením nad a pod 12 mmol/l/24 h, jinak se čísla pohybovala kolem 50 %. Rychlé překorigování může nastat při spontánní úpravě stavu, na kterou terapie včas nereaguje. Naopak pomalá korekce je buď při těžké komplikované nemoci, která na terapii dostatečně nereaguje, nesprávné diagnóze a nesprávně zvoleném postupu léčby, nebo při terapeutickém nihilismu u pacientů s velmi špatnou prognózou – v jedné ze studií měli zemřelí pacienti ve 47 % metastatické maligní onemocnění ve srovnání se 16 % u přeživších.<sup>32</sup> Horší prognózu má hyponatremie vzniklá v nemocnici.<sup>19</sup>

Adherence k doporučením se ovšem liší. Anonymní online průzkum Evropské endokrinologické společnosti zjistil, že pouze třetina respondentů používá bolusy hypertonickeho roztoku,<sup>34</sup> ostatní střídavě bolusy a infuze nebo jenom infuze, liší se i podané dávky. Podobná britská studie ukázala,<sup>35</sup> že sice většina lékařů podává bolus hypertonickeho sodíku, ale jen 21 % používalo 3% NaCl, ostatní 2,7% nebo 1,8% koncentraci, což je pravděpodobně

dáno dostupností příslušných roztoků. V obou studiích lékaři většinou čekají na kontrolní natremii před podáním dalšího bolusu.

### Incidence osmotické demyelinizace?

Osmotický demyelinizační syndrom (ODS) je obávanou komplikací léčby hyponatremie, zejména u hluboké hyponatremie. Popisný patologický název je centrální pontinní myelinolýza nebo extrapontinní myelinolýza a byl poprvé použit v roce 1959.<sup>36</sup> Metaanalýza autorů Ayus a spol.<sup>17</sup> však u téměř 12 000 pacientů ze 16 studií prokázala jen 31 případů osmotické demyelinizace, což odpovídá 0,3 % u velmi rychlé korekce, 0,5 % u rychlé korekce, 0,2 % u pomalé korekce a méně než 0,1 % u velmi pomalé korekce. V souhrnné tabulce je však uveden počet případů 33 (přibližně 0,28 % všech pacientů). V první řadě je potřeba zvážit, že v deseti zařazených studiích nebyl publikován žádný pacient s ODS. U některých to nebylo ani cílem, protože hodnotily jiné parametry, například bolusovou terapii oproti infuzní,<sup>8</sup> nebo jejich záměrem bylo vytvořit skóre pro výpočet rizika předávkování<sup>23</sup> a podobně.

Počet neadjustovaných neurologických komplikací (neoznačených přímo jako ODS) se plynule zvyšoval s rychlostí korekce podle jedné studie,<sup>27</sup> ale po adjustaci na věk a pohlaví nebyla korelace signifikantní.

Jiná metaanalýza,<sup>37</sup> která zařadila i studie podstatně starší a některé z výše zmíněné metaanalýzy, naopak prokázala korelaci výskytu ODS s rychlou korekcí. Není však jasné, proč některé studie nebyly zařazeny.

Studie Bursta a spol.<sup>35</sup> našla pouze čtyři pacienty se závažnými symptomy při přijetí, kteří měli prokazatelně edém mozku z důvodu hyponatremie, ale celkem 11 pacientů s osmotickým demyelinizačním syndromem. Při propočtení korekce sodíku během každých 24 hodin byla rychlá korekce asociována s ODS. Podobný výsledek představila i studie Mustajokiho<sup>30</sup> u pacientů s natremií < 116, kde měli pacienti s prokázaným ODS korekci sodíku po 24 hodinách 6–11 mmol/l. Protože ale kontroly byly časté (průměrně à 2 h), dala se spočítat korekce za jakýchkoliv průběžných 24 h do 72 h, přičemž nejvyšší hodnoty u stejných pacientů činily 11–14 mmol/l. To by sice naznačovalo, že byly včas podniknuty kroky k reverzi překorigování, ale potvrzuje to souvislost ODS s rychlejší korekcí natremie i tam, kde by podle standardních parametrů nebyla nalezena. Incidence ODS byla v této studii 1,4 %, tedy jedna z nejvyšších.

Incidence ODS závisí na diagnostice, tedy na provedení zobrazovacích metod u pacientů s podezřením na demyelinizaci, případně provedení pitvy u zemřelých. Indikace zobrazovacích metod se velmi liší. Ve starší malé prospektivní studii s pouhými 13 pacienty s rychlou korekcí měli všichni provedenu magnetickou rezonanci (MR). ODS byl zjištěn u tří (23 %) pacientů.<sup>38</sup> Ve studii autorů George a spol.<sup>22</sup> byla provedena MR u 20 % pacientů a incidence ODS zjištěna v 0,5 %. Ve velké studii<sup>28</sup> u pacientů s natremií < 130 podstoupilo 6 % postižených

vyšetření MR a incidence ODS v celé studii byla jen kolem 0,05 %. U pacientů s natremií < 120 mmol/l však dosahovala 0,3 %. Různá incidence je také způsobena kohortou zařazených pacientů. Závisí na vstupní hodnotě natria, zda jde o pacienty s neselektovanými, nebo se selektovanými příčinami hyponatremie, pacienty akutního příjmu, nebo o všechny hospitalizované apod.

### Prognóza osmotického demyelinizačního syndromu?

Centrální pontinní myelinolýza byla původně popsána z autoptických nálezů u pacientů s alkoholismem a malnutricí.<sup>36</sup> Je tedy jasné, že šlo o stav se stoprocentní mortalitou. Prognóza současných pacientů je rozhodně lepší. Americká studie<sup>39</sup> hodnotila 45 pacientů s diagnostikovaným ODS, přičemž posuzovala jejich neurologický stav před hospitalizací pomocí modifikované Rankinovy škály (modified Rankin Scale, mRS), dále při propuštění a poté po šesti měsících, kdy už byla ale k dispozici jen data od 35 pacientů. Šest pacientů zemřelo v nemocnici a další po propuštění, mortalita byla tedy 16 %. Medián mRS byl o na počátku, 3 při propuštění a 1 po šesti měsících, většina pacientů skončila bez zásadního funkčního omezení. Podobné výsledky byly doloženy i ve švédské studii, kde mortalita dosahovala 7,3 % po třech měsících a funkčně soběstačných bylo 60 % pacientů.<sup>40</sup>

### Příčiny osmotické demyelinizace u pacientů bez hyponatremie

Typický obraz osmotické demyelinizace byl prokázán i u pacientů bez hyponatremie. Většinou se jednalo o jiné stavy s velkými osmotickými fluktuacemi v krátké době, např. hypernatremie, hyperglykemie nebo kombinace výše zmíněných. Kazuistiky našly pacienty s hypoglykemií, hypokalemií, hypofosfatemii u alkoholismu a jaterních onemocnění, včetně pacientů s ortotopickou transplantací jater, u malnutrice, v těhotenství a po porodu nebo u sepse. Onemocnění může souviset i s hemofagocytickým syndromem, hypereozinofilním syndromem a Sjögrenovým syndromem. Dále byl podobný nález popsán u léčby kalcineurinovými inhibitory, lithiem nebo magnezíem.<sup>41</sup> Studie, které vycházejí z nálezu osmotické demyelinizace a poté u pacientů hodnotí natremii, prokazují sice často hyponatremii, ale rychlou korekci jen u části z nich.<sup>42</sup> Švédská studie našla mezi lety 1977–2011 celkem 83 pacientů s osmotickým demyelinizačním syndromem, z nichž mělo jen 72 dokumentovanou hyponatremii, ostatní měli normonatremii, hypernatremii nebo údaj nebyl dostupný.<sup>40</sup>

Nelze vyloučit, že někteří z těchto jedinců měli hyponatremii v předhospitalizačním období a nebyly o ní důkazy v podobě laboratorních výsledků.

### Závěr

Hyponatremie je velmi častou poruchou vnitřního prostředí, která nezdídká vzniká u polymorbidních pacientů pokročilého věku nebo s jinou život ohrožující diagnózou,

jako je poranění mozku apod. Přestože jsou k dispozici doporučení pro diagnostiku a léčbu, nejsou v praxi využívána tak, jak by se čekalo, což vede k vysokému procentu případů, kdy rychlost korekce neodpovídá navrženým standardům. Nedostatečná korekce je spojena s vyšší mortalitou, příliš rychlá korekce mortalitu pravděpodobně nezvyšuje, ale častěji vede k osmotickému demyelinizačnímu syndromu. Jak mortalita, tak ODS mohou být způsobeny jinými chorobami, které daní jedinci mají, což ztěžuje hodnocení

výsledků. Incidence ODS je ve všech studiích v řádu desítky procenta až nízkých jednotek procent. Množí se proto hlasy, aby byla kritéria pro správnou korekci rozvolněna směrem nahoru. Podle mého názoru pro tento postup nejsou úplně přesvědčivé důkazy, ovšem stejně tak nejsou dostatečné důkazy pro striktní dodržování doporučení. Co se nemění, je nutnost u léčených pacientů často kontrolovat natremii a zpočátku korigovat koncentrace tak, aby co nejrychleji vymizely závažné projevy hyponatremie.

## LITERATURA

- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126(10 Suppl 1):S1–S42.
- Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al.; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(Suppl 2):ii–i39.
- Čertíková Chábová V. Doporučení pro klinickou praxi – diagnostika a léčba hyponatremie. *Akt nefrol* 2014;20:142–147.
- Assadi F. Diagnostic Utility of Fractional Excretion of Urate, Urinary Phosphate and Brain Natriuretic Peptide in Distinguishing Cerebral/Renal Salt Wasting From SIADH in Neurologically Ill Children: A Systematic Review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2025 Oct 7. doi: 10.1111/cen.70049. Online ahead of print.
- Sterns RH, Rondon-Berrios H. Cerebral Salt Wasting Is a Real Cause of Hyponatremia: CON. *Kidney360* 2023;4:e441–e444.
- Maesaka JK, Imbriano LJ. Cerebral Salt Wasting Is a Real Cause of Hyponatremia: PRO. *Kidney360* 2023;4:e437–e440.
- Palmer BF, Clegg DJ. Cerebral Salt Wasting Is a Real Cause of Hyponatremia: COMMENTARY. *Kidney360* 2023;4:e445–e447.
- Baek SH, Jo YH, Ahn S, et al. Risk of Overcorrection in Rapid Intermittent Bolus vs Slow Continuous Infusion Therapies of Hypertonic Saline for Patients With Symptomatic Hyponatremia: The SALSA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:81–92.
- Garrahy A, Dineen R, Hannon AM, et al. Continuous Versus Bolus Infusion of Hypertonic Saline in the Treatment of Symptomatic Hyponatremia Caused by SIAD. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:3595–3602.
- Owen BE, Rogers IR, Hoffman MD, et al. Efficacy of oral versus intravenous hypertonic saline in runners with hyponatremia. *J Sci Med Sport* 2014;17:457–462.
- Rogers IR, Hook G, Stuempfle KJ, et al. An intervention study of oral versus intravenous hypertonic saline administration in ultramarathon runners with exercise-associated hyponatremia: a preliminary randomized trial. *Clin J Sport Med* 2011;21:200–203.
- Bridges E, Altherwi T, Correa JA, Hew-Butler T. Oral Hypertonic Saline Is Effective in Reversing Acute Mild-to-Moderate Symptomatic Exercise-Associated Hyponatremia. *Clin J Sport Med* 2020;30:8–13.
- Monnerat S, Atila C, Baur F, et al. Effect of protein supplementation on plasma sodium levels in the syndrome of inappropriate antidiuresis: a monocentric, open-label, proof-of-concept study – the TREASURE study. *Eur J Endocrinol* 2023;189:252–261.
- Refardt J, Imber C, Nobbenhuis R, et al. Treatment Effect of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Chronic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *J Am Soc Nephrol* 2023;34:322–332.
- Krisanapan P, Vongsanin S, Pin-On P, et al. Efficacy of Furosemide, Oral Sodium Chloride, and Fluid Restriction for Treatment of Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD): An Open-label Randomized Controlled Study (The EFFUSE-FLUID Trial). *Am J Kidney Dis* 2020;76:203–212.
- Pakhotanon K, Kanjanasuphak N, Chuasuwan A, et al. Safety and efficacy of proactive versus reactive administration of desmopressin in severe symptomatic hyponatremia: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2024;14:7487.
- Ayus JC, Moritz ML, Fuentes NA, et al. Correction Rates and Clinical Outcomes in Hospitalized Adults With Severe Hyponatremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Intern Med* 2025;185:38–51.
- Geoghegan P, Harrison AM, Thongprayoon C, et al. Sodium Correction Practice and Clinical Outcomes in Profound Hyponatremia. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1348–1355.
- Krummel T, Prinz E, Metten MA, et al. Prognosis of patients with severe hyponatraemia is related not only to hyponatraemia but also to comorbidities and to medical management: results of an observational retrospective study. *BMC Nephrol* 2016;17:159.
- Winzeler B, Jeanloz N, Nigro N, et al. Long-term outcome of profound hyponatremia: a prospective 12 months follow-up study. *Eur J Endocrinol* 2016;175:499–507.
- Giordano M, Ciarambino T, Priore EL, et al. Serum sodium correction rate and the outcome in severe hyponatremia. *Am J Emerg Med* 2017;35:1691–1694.
- George JC, Zafar W, Bucaloiu ID, Chang AR. Risk Factors and Outcomes of Rapid Correction of Severe Hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:984–992.
- Woodfine JD, Sood MM, MacMillan TE, et al. Derivation and Validation of a Novel Risk Score to Predict Overcorrection of Severe Hyponatremia: The Severe Hyponatremia Overcorrection Risk (SHOR) Score. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:975–982.
- Grim CCA, Termorshuizen F, Bosman RJ, et al. Association Between an Increase in Serum Sodium and In-Hospital Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med* 2021;49:2070–2079.
- Arshad MF, Iqbal A, Weeks J, et al. Hypertonic saline for severe symptomatic hyponatraemia: real-world findings from the UK. *Endocr Connect* 2022;11:e220007.
- Turkmen E, Karatas A, Altindal M. Factors affecting prognosis of the patients with severe hyponatremia. *Nefrologia (Engl Ed)* 2022;42:196–202.
- Kinoshita T, Mlodzinski E, Xiao Q, et al. Effects of correction rate for severe hyponatremia in the intensive care unit on patient outcomes. *J Crit Care* 2023;77:154325.
- MacMillan TE, Shin S, Topf J, et al. Osmotic Demyelination Syndrome in Patients Hospitalized with Hyponatremia. *NEJM Evid* 2023;2:EVID0a2200215.
- Massop K, Haverkort DA, Bech AP, de Boer H. NaCl 3% Bolus Therapy as Emergency Treatment for Severe Hyponatremia: Comparison of 100 mL vs 250 mL. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:e521–e526.
- Mustajoki S. Severe hyponatraemia (P-Na <116 mmol/l) in the emergency department: a series of 394 cases. *Intern Emerg Med* 2023;18:781–789.
- Nagase K, Watanabe T, Nomura A, et al. Predictive correction of serum sodium concentration with formulas derived from the Edelman equation in patients with severe hyponatremia. *Sci Rep* 2023;13:1783.
- Seethapathy H, Zhao S, Ouyang T, et al. Severe Hyponatremia Correction, Mortality, and Central Pontine Myelinolysis. *NEJM Evid* 2023;2:EVID0a2300107.
- Burst V, Rabii R, Peto-Madew J, et al. Severe Hyponatremia in the Emergency Department Incidence of Cerebral Edema and Risk of Osmotic Demyelination Syndrome. *Acad Emerg Med* 2025 Oct 9. doi: 10.1111/acem.70158. Epub ahead of print.
- Beck J, Arshad MF, Iqbal A, Christ-Crain M. Severe symptomatic hyponatremia in Europe: insights into current clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2025;192:754–762.
- Arshad MF, Iqbal A. Use of hypertonic saline in severe symptomatic hyponatraemia; results from a national survey of endocrinologists in the United Kingdom. *Endocrine* 2024;86:1199–1201.

36. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1959;81:154–172.
37. Suppadungsuk S, Krisanapan P, Kazeminia S, et al. Hyponatremia Correction and Osmotic Demyelination Syndrome Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Med* 2024;7:100953.
38. Brunner JE, Redmond JM, Haggar AM, et al. Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 1990;27:61–66.
39. Fitts W, Vogel AC, Mateen FJ. The Changing Face of Osmotic Demyelination Syndrome: A Retrospective, Observational Cohort Study. *Neurol Clin Pract* 2021;11:304–310.
40. Aegisdottir H, Cooray C, Wirdefeldt K, et al. Incidence of osmotic demyelination syndrome in Sweden: A nationwide study. *Acta Neurol Scand* 2019;140:342–349.
41. Shah MK, Mandayam S, Adrogué HJ. Osmotic Demyelination Unrelated to Hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2018;71:436–440.
42. Anahi AA, Olynka VV, Rodolfo RP, del Toro-Cisneros N. Pontine and Extrapontine Myelinolysis: Risk Factors and Characterization of Patients Diagnosed in Three Decades in a Tertiary Center. *Rev Invest Clin* 2025;77:1–5.

# Inhibitory komplementu v léčbě C3 glomerulopatie

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

**KLÍČOVÁ SLOVA:** C3 nefropatie – komplement – membranoproliferativní glomerulonefritida – terapie

C3 glomerulopatie představuje vzácnou diagnózu, která vždy znamenala pro nefrology diagnostickou a terapeutickou výzvu, protože se její klasifikace v posledních letech často měnila a dosavadní terapie nebyvala účinná. Morfologickým podkladem je vždy membranoproliferativní glomerulonefritida (MPGN), která se podle dominance barvení komplementu C3 v imunofluorescenci rozděluje na C3 glomerulonefritidu a primární imunokomplexovou MPGN. Onemocnění je vzácné s incidencí 1–4 případy na milion obyvatel a rok.<sup>1</sup> Klinicky se onemocnění manifestuje někdy až nefrotickou proteinurií, hematurií a sníženou renální funkcí. Močový nález proto může být jak nefrotický, tak i nefritický. V laboratoři bývá koncentrace C3 v séru snížena. Progrese onemocnění do selhání může být rychlá, takže může připomínat rychle progredující glomerulonefritidu. V polovině případů se onemocnění manifestuje v dětském věku, v druhé polovině případů v rané dospělosti, což předpokládá hereditární podklad nemoci. Po transplantaci ledviny onemocnění rekuruje velmi často a velmi časně, zachytí se v biopsiích provedených během prvního měsíce po transplantaci, kdy ještě není vyvinutý močový nález.<sup>2</sup>

Po vyloučení sekundárních forem onemocnění (nejčastěji infekční a monoklonální gamapatie), kdy jako v jiných případech zbývá jen renoprotekce, je nyní k dispozici terapie, která prokazatelně zpomaluje průběh nemoci a její klinické projevy. Kromě imunosuprese založené na steroidech a mykofenolát mofetilu (doporučení KDIGO) jsou to inhibitory komplementu.

Protože je na počátku patogeneze C3 glomerulopatií pravděpodobně hereditární dysregulace komplementu, byla zpočátku jako *ultimum refugium* léčby použita blokáda C5 komplementu dostupným ekulizumabem. Nejzvěrubnější informace poskytuje publikace vycházející z francouzského registru.<sup>3</sup> Ekulizumab byl účinný jen v méně než polovině případů, úplná remise a částečná remise byly navozeny shodně jen u 23 % případů. Efekt terapie s eku-

lizumabem byl pozorován převážně u rychle progredující formy onemocnění, kdy byla použita vedle imunosuprese také plazmaferéza.

Kromě ekulizumabu byly a stále jsou testovány ostatní inhibitory komplementu v klinických studiích fází 1–3. Avakopan, perorální antagonist receptoru pro C5a, ve studii s C3 glomerulopatií a nemocí denzních depozit (NCT03301467) neuspěl. Během 26 týdnů nedošlo ke změně indexu histologické aktivity onemocnění, v podskupině pacientů ale došlo k poklesu proteinurie.<sup>4</sup> Podobně neúspěšná byla fáze 2 klinické studie s inhibitorem faktoru D danikoplanem v indikaci C3G.<sup>5</sup> Do 3. fáze klinických studií pokročil inhibitor faktoru B iptakopan a inhibitor C3 pegcetakoplan. Oba přípravky ve studiích s C3 anebo C3/MPGN uspěly, a proto jsou nyní zaváděny do klinické praxe.

Pegcetakoplan (Aspaveli, Empaveli, Apelis) je malý peptid, který blokuje C3 složku komplementu a aktivaci C3b, takže zabrání štěpení C3, a tak dojde k inhibici aktivace komplementu. Používá se v subkutánní infuzi, která se podává dvakrát týdně ve fixní dávce. Přípravek je již registrován pro léčbu paroxysmální noční hemoglobinurie, makulární degenerace sítnice a je dokončena studie 3. fáze v indikaci C3/IK-MPGN.

Ve studii 2. fáze klinického zkoušení<sup>6</sup> s názvem DISCOVERY byl pegcetakoplan podáván u osmi pacientů s C3 glomerulopatií. Pacienti měli odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a proteinurii > 750 mg/g, lék byl podáván po dobu 48 týdnů, primárním cílem byl pokles proteinurie: oproti začátku studie bylo dosaženo jejího snížení o 48 %. Došlo k šestinásobnému poklesu koncentrace C3 v séru. Další dokončenou studií fáze 2 byla NOBLE.<sup>7</sup> V této otevřené studii byl pegcetakoplan podáván deseti pacientům po transplantaci ledviny, u kterých byla biopsií prokázána rekurence C3/IK-MPGN. Již po 12 týdnech došlo v protokolárních biopsiích ke snížení histologických známek aktivity onemocnění o 70 %, úplná

eliminace histologických známek aktivity byla pozorována u šesti z devíti pacientů, u kterých byla provedena biopsie rok po začátku terapie. VALIANT (NCT05067127) byla studie fáze 3 u pacientů s C3G nebo primární IK-MPGN, která byla randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená, porovnávající 63 pacientů léčených pegcetaplanem oproti 61, kteří dostávali placebo. Primárním cílem byl pokles proteinurie po 26 týdnech, následovala otevřená část studie, kdy všichni pacienti dostávali po dalších 26 týdnů účinnou látku 1 080 mg dvakrát týdně v subkutánní infuzi. Léčba pokračuje i po ukončení studie a pacienti jsou sledováni v rámci observační studie VALE do doby, než bude přípravek komerčně dostupný. V této studii bylo 55 adolescentů, 69 dospělých, 9 pacientů mělo rekurenci v transplantované ledvině, C3G byla zastoupena u 96 pacientů, IK-MPGN u 28 nemocných. Kontrolní biopsie byly provedeny po 26 týdnech a po 52 týdnech. Při hodnocení primárního cíle bylo zjištěno, že pegcetaplan snížil proteinurii o 67,2 % v léčebném rameni, kdežto v kontrolním rameni došlo k nárůstu proteinurie o 2,9 %. K signifikantnímu snížení proteinurie došlo u všech podskupin včetně skupiny s rekurencí po transplantaci ledviny. Během 26 týdnů došlo ke stabilizaci renálních funkcí, kdy v kontrolním rameni poklesla eGFR o 7,8 ml/min/1,73 m<sup>3</sup>, kdežto pouze o 1,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacientů léčených s pegcetaplanem. Po 26 týdnech došlo k významnému poklesu intenzity barvení C3 v biopsiích a 71 % nemocných nemělo detekováno C3 v biopsii. Tyto informace zatím byly prezentovány na kongresech ve Spojených státech amerických a v Evropě. Přípravek již byl v červenci 2025 registrován americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu C3G a IK-MPGN. V prosinci 2025 pak vyšla finální publikace v *New England Journal of Medicine*.<sup>8</sup>

Do klinické praxe míří také iptakopan. Iptakopan (Fabhalta, Novartis) již byl registrován FDA pro léčbu

C3 glomerulopatie v březnu 2025 a v květnu jej schválila Evropská léková agentura (EMA). Iptakopan je perorální inhibitor faktoru B, čímž dochází k inhibici alternativní cesty aktivace komplementu. Již byl schválen také pro léčbu paroxysmální noční hemoglobinurie a je dále úspěšně testován i pro léčbu IgA nefropatie (viz výše).

V indikaci C3 glomerulopatie byl iptakopan testován v několika studiích u pacientů jak s onemocněním nativních ledvin, tak i s rekurencí po transplantaci ledviny. Ve studii fáze 2,<sup>9</sup> která byla otevřená a jednoramenná, byl iptakopan podáván dvakrát denně u 16 pacientů s C3G v nativních ledvinách a u 11 pacientů s rekurujícím onemocněním. Primárním cílem bylo opět snížení proteinurie, u nativních ledvin se proteinurie snížila o 45 % oproti výchozím hodnotám a u rekurencí po transplantaci byly prováděny biopsie, ve kterých bylo patrné 2,5násobné snížení koncentrace depozit C3 ve štěpu. V extenzi této studie<sup>10</sup> byly analyzovány výsledky po 12 měsících léčby, proteinurie poklesla o 57 % a renální funkce se oproti výchozím hodnotám zlepšila o 6,83 ml/min. U pacientů s rekurencí se funkce štěpu nezměnila a došlo ke zvýšení koncentrací C3 v séru. V současnosti stále probíhá studie fáze III APPEAR-C3G, která je randomizovaná a placebem kontrolovaná. Po šesti měsících byli v této studii všichni nemocní převedeni na aktivní léčbu s iptakopanem 200 mg dvakrát denně *per os*.<sup>11</sup> Výsledky studie jsou očekávány v roce 2026.

Inhibitory komplementu tak vstupují do další oblasti nefrologie a je jisté, že pro pacienty se vzácnými nemocemi – C3 glomerulopatií a primární imunokomplexovou membranoproliferativní glomerulonefritidou – budou představovat naději na plnohodnotný život bez dialýzy či transplantace.

Článek vyšel jako část článku Petr V, Viklický O. Moderní léčba IgA nefropatie a C3 glomerulopatie v *Med Prom* 2025;26:2–7.

#### LITERATURA

- Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy – understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:129–143.
- Tarragón B, Peleg Y, Jagannathan G, et al. C3 Glomerulopathy Recurs Early after Kidney Transplantation in Serial Biopsies Performed within the First 2 Years after Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024;19:1005–1015.
- Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, et al. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2015;65:484–489.
- Bomback AS, Herlitz LC, Kedia PP, et al.; ACCOLADE Study Group. Safety and Efficacy of Avacopan in Patients with Complement 3 Glomerulopathy: Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol* 2025;36:487–499.
- Nester C, Appel GB, Bomback AS, et al. Clinical Outcomes of Patients with C3G or IC-MPGN Treated with the Factor D Inhibitor Danicopan: Final Results from Two Phase 2 Studies. *Am J Nephrol* 2022;53:687–700.
- Dixon BP, Greenbaum LA, Huang L, et al. Clinical Safety and Efficacy of Pegcetaplan in a Phase 2 Study of Patients with C3 Glomerulopathy and Other Complement-Mediated Glomerular Diseases. *Kidney Int Rep* 2023;8:2284–2293.
- Bomback AS, Daina E, Remuzzi G, et al. Efficacy and Safety of Pegcetaplan in Kidney Transplant Recipients With Recurrent Complement 3 Glomerulopathy or Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2024;10:87–98.
- Fakhouri F, Bomback AS, Ariceta G, et al.; VALIANT Trial Investigators Group. Trial of Pegcetaplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN. *N Engl J Med* 2025;393:2210–2220.
- Wong E, Nester C, Cavero T, et al. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep* 2023;8:2754–2764.
- Nester CM, Eisenberger U, Karras A, et al. Iptacopan Reduces Proteinuria and Stabilizes Kidney Function in C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep* 2024;10:432–446.
- Bomback AS, Kavanagh D, Vivarelli M, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition With Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy – Study Design of the APPEAR-C3G Trial. *Kidney Int Rep* 2022;7:2150–2159.

# Inhibitory SGLT2 pro všechny bez rozdílu renální funkce a albuminurie? Výsledky studie SMART-C

Neuen BL, Fletcher RA, Anker SD, et al. SGLT2 Inhibitors and Kidney Outcomes by Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Meta-Analysis.

*JAMA 2025 Nov 7:e2520834. Doi:10.1001/jama.2025.20834. Online ahead of print.*

**KLÍČOVÁ SLOVA:** albuminurie - inhibitory SGLT2 - chronické onemocnění ledvin - odhadovaná glomerulární filtrace

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2) zpomalují progresi chronického onemocnění ledvin (CKD) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2), CKD či srdečním selháním. Proto je užívání inhibitorů SGLT2 u těchto skupin pacientů součástí doporučených léčebných postupů.<sup>1</sup> U nemocných s CKD stadia 4 a u nemocných s nízkou albuminurií či bez ní se však účinek inhibitorů SGLT2 poměrně často považuje za nejistý a výsledky řady studií celosvětově potvrzují, že u pacientů s nízkou odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) je nižší pravděpodobnost léčby těmito léky.<sup>2</sup> Mezi důvody této určité restrikce patřila zejména obava ze zvýšeného rizika vzniku akutního poškození ledvin (AKI) u nemocných s CKD a dále snižující se účinnost inhibitorů SGLT2 na kontrolu glykemie při nižších hodnotách eGFR.<sup>3</sup>

Cílem práce bylo objasnit, zda eGFR či stupeň albuminurie, měřený poměrem koncentrace albuminu a kreatininu v moči (UACR), ovlivňuje účinek inhibitorů SGLT2 na progresi ledvinného onemocnění.

Potřebná data do studie byla získána z údajů nashromážděných v rámci studií zahrnutých do práce konsorcia SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium (SMART-C). Do metaanalýzy byly zařazeny randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie podílející se na posouzení účinnosti inhibitorů SGLT2 na zpomalení progresu CKD, které zahrnovaly nejméně 500 účastníků v každé skupině po dobu sledování nejméně šest měsíců. Výsledky léčby v jednotlivých studiích byly shromážděny a jejich souhrnný účinek byl zpracován metodou metaanalýzy vážené inverzním rozptylem. Primární cílový ukazatel k posouzení progresu CKD byl stanoven jako kompozitní cílový ukazatel zahrnující: selhání ledvin, pokles eGFR o nejméně 50 % či úmrtí

v důsledku selhání ledvin. Jako sekundární cílové ukazatele byly stanoveny: 1) selhání ledvin,  $\geq 50\%$  redukce eGFR či úmrtí z kardiovaskulárních příčin či z důvodu selhání ledvin; 2) selhání ledvin; 3) selhání ledvin či mortalita ze všech příčin; 4) závažné AKI. Navíc byla k sekundárním cílovým ukazatelům zařazena vypočtená hodnota ročního poklesu eGFR.

V souboru 70 361 pacientů (průměr [SD] věk 64,8 [8,7] roku; 24 595 [35,0 %] žen) z deseti randomizovaných studií došlo k progresi CKD u 2 314 (3,3 %) a k vývoji selhání ledvin u 988 (1,4 %) pacientů. Inhibitory SGLT2 významně snížily riziko progresu CKD (25,4 příhody vs. 40,3 příhody na 1 000 pacientoroků v porovnání s pacienty bez inhibitorů SGLT2; poměr rizik [HR] v průměru napříč všemi kategoriemi základní/vstupní eGFR byl 0,62; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,57–0,68). V kategorii základní eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla hodnota HR = 0,61 (95% CI 0,52–0,71); v kategorii eGFR 45 až  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla hodnota HR = 0,64 (95% CI 0,52–0,71) a v kategorii nejnižší základní eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla hodnota HR = 0,71 (95% CI 0,52–0,71). Ve vztahu k základní albuminurii byla hodnota HR v průměru napříč všemi kategoriemi základní albuminurie rovna 0,60 (95% CI 0,44–0,76). V kategorii základní albuminurie  $\leq 30$  mg/g byla hodnota HR = 0,58 (95% CI 0,55–0,65); v kategorii albuminurie  $> 30$ –300 mg/g byla hodnota HR = 0,74 (95% CI 0,57–0,96) a v kategorii nejvyšší albuminurie  $> 300$  mg/g byla hodnota HR = 0,57 (95% CI 0,52–0,64). Trend pozorovaný ve vztahu vstupní eGFR a účinku inhibitorů SGLT2 na eGFR ani trend pozorovaný ve vztahu vstupní albuminurie a účinku inhibitorů SGLT2 na UACR nedosáhly statistické významnosti (hodnoty *p* pro tyto trendy byly 0,16 pro vstupní eGFR a *p* = 0,49 pro vstupní albuminurii).

Užití inhibitorů SGLT2 vedlo také k poklesu rizika všech sledovaných sekundárních cílových ukazatelů. Ačkoli rozsah protekce dosahoval různé úrovně, vedlo užití inhibitorů SGLT2 ke snížení ročního poklesu eGFR napříč všemi podskupinami eGFR a UACR, a to i v případě, že pacienti s DM a bez DM byli analyzováni odděleně; v absolutních číslech šlo o snížení poklesu eGFR za rok o 1,26 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Užití inhibitorů SGLT2 také vedlo ke snížení samotného rizika selhání ledvin (HR 0,66 [95% CI 0,58–0,75]). Akutní změny eGFR po nasazení léčby byly zaznamenány ve všech sledovaných podskupinách pacientů, nejčastěji u pacientů s nejnižší vstupní eGFR a nejvyšší vstupní UACR, avšak v naprosté většině byly tyto změny

relativně malé (v průměru kolem 5 %, což představovalo pokles eGFR kolem –2,19 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a nedosahovaly 20–30% redukce eGFR, rozmezí, které bylo v rámci doporučených postupů pro léčbu inhibitory SGLT2 obvykle považováno za důvod pro přerušeni či ukončení léčby.

Závěrem autoři konstatovali, že v této metaanalýze bylo prokázáno, že užití inhibitorů SGLT2 vede ke snížení progresu CKD bez ohledu na základní eGFR či albuminurii, počítaje v to pacienty s CKD stadia 4 či pacienty s malou či žádnou albuminurií. Tyto nálezy podporují představu rutinního užití inhibitorů SGLT2 u celého spektra pacientů s CKD a DM2, CKD jiné etiologie či se srdečním selháním.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Detailnímu rozboru metaanalýzy a širším dopadům jejích výsledků pro klinickou praxi se v editorialech časopisu JAMA věnovali Gregg a spol.<sup>4</sup> Zdůraznili, že užití inhibitorů SGLT2 je v převážné většině současných doporučených postupů pro praxi navrženo pro pacienty s CKD s eGFR  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kteří mají současně DM2, srdeční selhání či UACR větší než 200 mg/g.<sup>1</sup> Hlavní nezodpovězenou otázkou doposud zůstávalo, zda užití inhibitorů SGLT2 příznivě ovlivňuje progresi CKD i v případě užití u pacientů s nižšími hodnotami albuminurie či v případě nižší eGFR, než doposud specifikovaly platné doporučené postupy. Komentovaná metaanalýza na podkladě reprezentativního souboru pacientů jednoznačně prokázala, že užití inhibitorů SGLT2 účinně zpomaluje progresi CKD bez ohledu na základní hodnotu eGFR, UACR a přítomnost či nepřítomnost DM. Je zřejmé, že dosažený benefit při léčbě inhibitory SGLT2 výrazně převyšuje absolutní riziko vzniku relativně vzácných nežádoucích účinků spojených s léčbou. Tyto závěry se zvláště týkají kategorie pacientů s velmi nízkou vstupní eGFR (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), u kterých lze v souladu s jinými studiemi<sup>5</sup> prokázat zřetelně převažující příznivý účinek léčby. Lze očekávat, že poznatky o účincích léčby inhibitory SGLT2 u pacientů s velmi nízkou eGFR v budoucnu prohloubí nově koncipovaná studie RENAL LIFECYCLE, zaměřená na porovnání účinku léčby dapagliflozinem vs. placebem v souboru 1 500 pacientů s eGFR  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>6</sup>

Další početně relativně nejméně zastoupenou podskupinou pacientů, která byla do metaanalýzy zahrnuta, byla podskupina pacientů s velmi nízkou či normální UACR bez přítomnosti DM (UACR  $< 30$  mg/g). Lze předpokládat, že většina těchto pacientů se rekrutovala z některé ze tří primárně renálních studií zařazených do metaanalýzy (tzn. studií CREDENCE,

DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY) a tvořila ji patrně poněkud nehomogenní skupina pacientů s různorodou základní diagnózou onemocnění ledvin.<sup>7–9</sup> Statistické hodnocení účinku inhibitorů SGLT2 u této podskupiny je proto problematické a lze jen obtížně na jejich podkladě vyvozovat závěry pro klinická doporučení.

Výsledky metaanalýzy nepochybně ovlivní nejen tvorbu nových doporučení týkajících se léčby inhibitory SGLT2 (a rozšíření indikací léčby na podskupiny s velmi nízkou eGFR a nižší albuminurií), ale také skutečnou implementaci doporučených postupů do klinické praxe. Pokud se jedná o využití potenciálu inhibitorů SGLT2 v nefroprotektci, lze je stále ještě považovat za nedostatečné. Údaje ze Spojených států amerických např. ukazují, že necelých 12 % pacientů s DM, kteří splňují současná kritéria pro léčbu inhibitory SGLT2 (přítomnost CKD či srdečního selhání), tuto léčbu skutečně obdrží.<sup>10</sup> Příčin tohoto suboptimálního využití potenciálu inhibitorů SGLT2 je v současnosti větší množství – terapeutická setrvačnost/netečnost, obava z nežádoucích účinků, jako jsou diabetická ketoacidóza, močové infekce, akutní selhání ledvin, vedou k tomu, že léčba inhibitory SGLT2 není u řady pacientů zahájena vůbec či je předčasně přerušena či ukončena. Údaje z této i další recentní metaanalýzy<sup>11</sup> ukazují, že výskyt nežádoucích účinků vázaných na léčbu inhibitory SGLT2 je relativně nízký a že léčebné přímé účinky na onemocnění ledvin i pozitivní účinky nepřímé, resp. účinky na jiné než ledvinné parametry (hospitalizace, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, úmrtí ze všech příčin) zřetelně převažují. Je velmi pravděpodobné, že řada poznatků získaných v rámci komentované analýzy je relevantních i pro současnou situaci v léčbě inhibitory SGLT2 v České republice, a vytvoří tak racionální podklad pro další uplatnění potenciálu inhibitorů SGLT2 v léčbě pacientů s CKD.

## LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and

management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105(4S):S117–S314.

- Lamprea-Montealegre JA, Madden E, Tummalapalli SL, et al. Prescription patterns of cardiovascular- and kidney-protective therapies among patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2022;45:2900–2906.
- Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752–772.
- Gregg LP, Bozkurt B, Navaneethan SD. Time to Broader Adoption of SGLT2 inhibitors in Clinical Practice? *JAMA* 2025 Nov 7. doi: 10.1001/jama.2025.21336. Online ahead of print.
- Yen FS, Hwu CM, Liu JS, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for dialysis and cardiovascular disease in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2024;177:693–700.
- Bakker WM, Heerspink HJL, Berger SP, et al.; Renal Lifecycle Trial Investigators. Rationale and design of the Renal Lifecycle Trial assessing the effect of dapagliflozin on cardiorenal outcomes in severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2025;40:1746–1755.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
- Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–127.
- Shin JI, Xu Y, Chang AR, et al. Prescription patterns for sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in US health systems. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:683–693.
- Staplin N, Roddick AJ, Neuen BL, et al.; SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium (SMART-C). Effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors by diabetes status and level of albuminuria: a meta-analysis. *JAMA* 2025 Nov 7:e2520835. doi: 10.1001/jama.2025.20835. Online ahead of print.

# Nová doporučení EULAR pro léčbu systémového lupus erythematoses s postižením ledvin

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update.

*Ann Rheum Dis* 2025 Oct 16;S0003-4967(25)04412-7. doi: 10.1016/j.ard.2025.09.007. Epub ahead of print.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** biologická terapie - cíle léčby - imunosupresivní terapie - lupusová nefritida - renální biopsie

Postižení ledvin se vyskytuje u 20–60 % pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) a má zásadní vliv na jejich prognózu. Přes všechny pokroky v terapii stále významná část pacientů s lupusovou nefritidou (LN) dospěje k selhání ledvin s nutností náhrady jejich funkce. Přetrvávající chronické onemocnění ledvin (CKD) je pak asociováno s dalšími možnými komplikacemi.

Evropská aliance revmatologických asociací (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) vydává doporučení pro léčbu SLE/LN pravidelně. Vzhledem k nedávným novým zjištěním a posunům v léčebných možnostech byla nyní aktualizována původní doporučení pro SLE s postižením ledvin z roku 2019. Skupina expertů postupovala podle standardních postupů EULAR a definovala čtyři zastřešující principy a 13 vlastních doporučení.

Zastřešující principy se dotýkají celkového přístupu k diagnostice a léčbě SLE/LN a zdůrazňují důležitost multidisciplinárního hodnocení i zapojení pacienta do procesu rozhodování. U pacientů se SLE je podle nich zásadní pravidelné sledování známek a symptomů postižení ledvin, posouzení odborníky a časná provedení biopsie. Přístup k pacientům s postižením ledvin by měl být v souladu s obecnými doporučeními pro SLE, včetně léčby hydroxychlorochinem. Zmiňují také riziko vzniku progresivního CKD v kontextu LN s důrazem na snahu o zpomalení progresu. Cílem péče by měla být prevence progresu CKD a vzplanutí LN, řešení komorbidit i zlepšení kvality života, a to za využití imunosupresivní i neimunitní terapie.

Z vlastních doporučení pak vybíráme tyto body (mírně zkráceno):

■ Biopsie ledvin se doporučuje zejména u pacientů s přetrvávající proteinurií ( $\geq 0,5$  g/24 h nebo poměr protein-kreatinin [PCR] v moči  $\geq 500$  mg/g), s glomerulární

hematurií a/nebo s neobjasněným poklesem glomerulární filtrace.

- Cílem léčby by mělo být zachování nebo zlepšení funkce ledvin do tří měsíců doprovázené snížením proteinurie o alespoň 25 % do tří měsíců, o 50 % do šesti měsíců a dosažením PCR  $< 700$  mg/g do 12 měsíců a následně s udržováním co nejnižší hodnoty.
- U pacientů s aktivní LN jsou doporučeny intravenózní pulzy metylprednisolonu následované perorálními glukokortikoidy (obvykle v dávce 0,3–0,7 mg ekvivalentu prednisonu/kg/den)) s postupným snižováním na hodnotu  $\leq 5$  mg/den po 4–6 měsících a při trvající renální odpovědi s dalším snižováním až vysazením.
- U pacientů s aktivní LN, zejména u pacientů se špatnými prognostickými faktory, je doporučena kombinovaná terapie: (a) mykofenolátem nebo nízkodávkovaným intravenózním cyklofosfamidem s belimumabem nebo (b) mykofenolátem s inhibítorem kalcineurinu (voklosporin nebo takrolimus) nebo (c) mykofenolátem s obinutuzumabem. Alternativní možností je terapie pouze jedním lékem, a to buď mykofenolátem, nebo nízkodávkovaným intravenózním cyklofosfamidem.
- U pacientů s rychle progredující glomerulonefritidou lze zvážit i krátkodobý cyklus vysokodávkovaného intravenózního cyklofosfamidu (6–7 pulzů).
- Po dosažení renální odpovědi by léčba měla pokračovat nejméně tři roky; pacienti léčení v úvodu mykofenolátem samotným nebo v kombinaci (s belimumabem, inhibítorem kalcineurinu nebo obinutuzumabem) by měli pokračovat v zavedené terapii, cyklofosfamid by měl být nahrazen mykofenolátem nebo azathioprinem.
- U pacientů s trvalou kompletní renální odpovědí by mělo být po třech letech od dosažení odpovědi zváženo po-

stupné vysazení imunosupresivní a/nebo biologické léčby (s přihlédnutím k riziku vzplanutí u daného pacienta).

- U pacientů s přetrvávající aktivitou či relapsem se doporučuje výměna za jinou imunosupresivní a/nebo biologickou terapii a odeslání pacienta do expertního centra.
- Rebiopsie ledvin by měla být zvážena zejména v případech klinických pochybností ke zhodnocení odpovědi na léčbu, při zhoršení renální funkce nebo močových nálezů nebo při uvažovaném ukončení imunosupresivní léčby.

### KOMENTÁŘ

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

Postižení ledvin je častou a závažnou komplikací SLE. Dlouhou dobu byl přístup k léčbě LN poměrně konzervativní a naše léčebné možnosti zahrnovaly pouze standardní kombinovanou imunosupresivní terapii kortikosteroidy a cyklofosfamidem, eventuálně později mykofenolátem.<sup>1</sup> Mnoho studií s novými léky, které byly u LN provedeny, nesplnilo své primární cíle (včetně např. studie s rituximabem),<sup>2,3</sup> a doporučení pro léčbu se tak v podstatě významně neměnila. V posledních letech byla ale postupně publikována data ze studií, jež efekt nových léčebných možností (konkrétně belimumabu, voklosporinu a obinutuzumabu) prokazovaly,<sup>4-6</sup> a ty pak byly následně zařazeny mezi doporučené postupy v léčbě LN.

Navíc se změnilo také tradiční chápání pohledu na léčbu LN, kdy bylo upuštěno od původně vžitého dělení na „indukční“ a „udržovací“ terapii LN.<sup>7</sup> Bylo známo, že doba do zklidnění onemocnění je u pacientů s LN dlouhá, a v době převedení na tzv. udržovací terapii zdaleka neplatilo, že by byli všichni pacienti v remisi. Zároveň mohly být nové terapeutické možnosti ve výše zmíněných nedávných studiích kontinuálně využívány po celé období studie a (s výjimkou využití cyklofosfamidu v kombinaci s belimumabem) nebylo nutné pacienty převádět na jinou terapii a nebyl rozdíl mezi „úvodní“ a „pokračovací“ fází terapie.

Není proto divu, že významné recentní pokroky v možnostech léčby LN vedly i k formulaci nových doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes),<sup>8</sup> ACR (American College of Rheumatology)<sup>9</sup> a nyní i EULAR. Jednotlivá doporučení se v zásadních bodech vyplývajících z publikovaných studií pochopitelně hodně překrývají, ale existují mezi nimi i rozdíly dané jednak tím, že přece jen nebyla publikována úplně současně, jednak ovšem asi i trochu jiným postojem expertů k doporučenému postupu.

Hlavní změna v doporučeních z posledních let se dotýká samotné volby terapie aktivní LN. Zatímco doporučení KDIGO dávají pro léčbu LN na výběr ze čtyř srovnatelných možností (cyklofosfamid; mykofenolát; mykofenolát nebo cyklofosfamid + belimumab; mykofenolát + voklosporin), doporučení ACR i EULAR už jednoznačně stavějí na první místo kombinální terapie, v případě (nejnověji publikovaných) guidelineů EULAR včetně možného využití obinutuzumabu. V čem se

- Doporučuje se také neimunitní léčba k ovlivnění progresu CKD a jiných komplikací onemocnění i léčby (blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron, inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru typu 2 [SGLT2], statiny, prevence infekce a osteoporózy).

Poslední tři doporučení se týkají specifických situací, jako jsou příznaky trombotické mikroangiopatie (TMA), (plánovaní) těhotenství a možnosti náhrady funkce ledvin včetně transplantace ledvin, a nebudou zde podrobně zmíněna.

doporučení EULAR odlišují od ostatních, je fakt, že nerozlišují postup podle třídy LN (tedy platí i pro léčbu LN třídy V, tj. membranózní formy). EULAR také (na rozdíl od ACR a KDIGO) explicitně neuvádí, pro který typ pacientů může být daný postup vhodný, a spíše se kloní k individuálnímu přístupu ke každému pacientovi. Doporučení zdůrazňují nutnost dlouhodobé terapie (minimálně tři roky od dosažení odpovědi) a diskutují i otázku indikace k rebiopsii ledviny. Definice cílů terapie s hlavním, univerzálně přijímaným doporučením dosáhnout proteinurie < 0,7 g/den po 12 měsících léčby se sice příliš nezměnila, ale i s ohledem na dostupnost více možností terapie je kladen důraz na průběžnou kontrolu odpovědi a po případech časnou změnu zvoleného terapeutického postupu. Samozřejmostí zůstává využití hydroxychlorochinu a kortikosteroidů, jejichž dávku je možné volit v poměrně širokém rozmezí s přihlédnutím k tíži onemocnění, ale i preferenci pacienta.

Druhou větší změnou a nedílnou součástí terapie LN je dle současných doporučení EULAR kromě imunosupresivní a biologické terapie také terapie neimunitní, zahrnující obecně renoprotektivní postupy (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] nebo sartany, glifloziny), ale i prevenci dalších komplikací samotného onemocnění i podané terapie, které mají význam zejména pro dlouhodobou prognózu a zamezení vzniku a progresu CKD.

Otázkou, na kterou odpoví spíše až čas, samozřejmě zůstává, jak rychle a do jaké míry se tato nově publikovaná doporučení promítnou do běžné klinické praxe. I doporučení EULAR připouštějí, že (zejména u pacientů s nízkým rizikem progresu či v případě obtížné dostupnosti terapie) je možné zahájit terapii LN samotným mykofenolátem nebo cyklofosfamidem a terapii pak akcentovat v případě nedostatečné odpovědi. Kromě přihlédnutí k nákladnosti terapie nám pro obecné doporučení zahájit i všech pacientů s LN léčbu kombinací léčiv také chybějí důkazy o dlouhodobém (např. desetiletém) přínosu této terapie pro přežití bez nutnosti náhrady funkce ledvin, neboť takto dlouhé sledování zatím není dostupné, i když kombinační terapie příznivě (a více než standardní terapie) ovlivnila různé (náhradní) cílové parametry ve všech třech provedených studiích.

Přesto je třeba vnímat nová doporučení jako velkou změnu zažitého přístupu a je jistě vhodné u každého pacienta již

*v době vstupní renální biopsie pečlivě posoudit riziko progresse onemocnění, zvážit charakteristiky pacienta, tíži extrarenál-*

*ních projevů SLE, komorbiditů i přání pacienta a dle toho individuálně volit optimální léčebný postup.*

#### LITERATURA

1. Tesar V, Hruskova Z. Treatment of proliferative lupus nephritis: a slowly changing landscape. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:96–109.
2. Isenberg DA, Merrill JT. Why, why, why de-lupus (does so badly in clinical trials). *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:95–98.
3. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215–1226.
4. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117–1128.
5. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2070–2080.
6. Furie RA, Rovin BH, Garg JP, et al; REGENCY Trial Investigators. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2025;392:1471–1483.
7. Anders HJ, Lei Y, Rovin BH. Induction and maintenance therapy of lupus nephritis: an obituary. *Kidney Int* 2021;99:288–291.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int* 2024;105(1S):S1–S69.
9. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol* 2025;77:1115–1135.

# Sibeprenlimab a atacicept snižují proteinurii u pacientů s IgA nefropatií

Perkovic V, Trimarchi H, Tesar V, et al. Sibeprenlimab in IgA nephropathy – interim analysis of a phase 3 trial.

*N Engl J Med* 2025 Nov 8. doi: 10.1056/NEJMoa2512133. Online ahead of print.

Lafayette R, Barbour SJ, Brenner RM, et al. A phase 3 trial of atacicept in patients with IgA nephropathy.

*N Engl J Med* 2025 Nov 6. doi: 10.1056/NEJMoa251098. Online ahead of print.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** APRIL – atacicept – BAFF – IgA nefropatie – progresse chronického onemocnění ledvin – sibeprenlimab

IgA nefropatie je spojena přes současnou podpůrnou léčbu a eventuálně léčbu systémovými kortikosteroidy s vysokým (více než 50%) rizikem vývoje chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin během dvaceti let od diagnózy.<sup>1</sup>

V patogenezi IgA nefropatie hraje důležitou roli zvýšená produkce hypogalaktosylovaného IgA plazmatickými buňkami. Imunokomplexy tvořené hypogalaktosylovaným imunoglobulinem A (IgA), protilátkami proti hypogalaktosylovanému IgA a komplementem se ukládají v ledvinách s následným vývojem mezangiální (a endokapilární) proliferace, segmentální sklerotizace a tubulointersticiální fibrózy.

Zásadní roli v produkci hypogalaktosylovaného IgA (gd-IgA<sub>1</sub>) hrají u IgA nefropatie cytokiny BAFF (B-cell activating factor) a APRIL (A proliferation-inducing ligand), které působí jako růstové faktory B lymfocytů a plazmatických buněk<sup>2</sup> a současně stimulují tvorbu patogenního gd-IgA<sub>1</sub>.<sup>3</sup>

Sibeprenlimab je plně humanizovaná IgG<sub>2</sub> monoklonální protilátka, která selektivně inhibuje vazbu cytokinu APRIL k receptorům.

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 IgG<sub>1</sub>, 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-IgA<sub>1</sub>.

Sibeprenlimab snížil ve studii fáze 2<sup>4</sup> ve třech různých dávkách poměr protein/kreatinin o 47 %, 59 % a 62 %, zatímco v placebové větvi klesla proteinurie jen o 20 %. Podobně byla u pacientů léčených různými dávkami sibeprenlimabu roční rychlost ztráty odhado-

vané glomerulární filtrace (eGFR) významně nižší (2,8; resp. 0,2, resp. 1,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) než v placebové větvi (7,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Atacicept snížil ve studii fáze 2b<sup>5</sup> ve srovnání s placebem u pacientů s IgA nefropatií statisticky významně proteinurii po 24 (31 % vs. 8 %) i 36 týdnech (34 % vs. 2 %) léčby. Atacicept v této studii také významně snížil sérové koncentrace gd-IgA<sub>1</sub>, navodil vymizení hematurie a stabilizoval eGFR.

Všichni pacienti, kteří ukončili 36 týdnů této randomizované studie fáze 2 s ataciceptem, pak mohli být převedeni do otevřené prodloužené části studie, ve které byli všichni pacienti léčeni ataciceptem dalších 60 týdnů. Na konci této otevřené části studie,<sup>6</sup> kterou jsem komentoval ve 2. čísle letošní *Postgraduální nefrologie*, klesla po 96 týdnech léčby koncentrace Gd-IgA<sub>1</sub> o 66 %, procento pacientů s hematurií o 75 %, poměr protein/kreatinin o 52 % a rychlost ztráty glomerulární filtrace klesla na  $-0,6 \pm 0,5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok, což se neliší od fyziologické ztráty eGFR, ke které dochází zhruba od 36. roku věku.<sup>7</sup>

Před několika týdny byly na kongresu Americké nefrologické společnosti v Houstonu prezentovány výsledky interim analýzy studií fáze 3 jak se sibeprenlimabem, tak s ataciceptem. Tyto výsledky byly také tentýž den publikovány v časopise *New England Journal of Medicine*. Obě studie probíhaly (a dále probíhají) i v České republice.

Do multicentrické dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie fáze 3 nazvané VISIONARY bylo v poměru 1 : 1 randomizováno 510 dospělých pacientů s IgA nefropatií k léčbě subkutánním (s.c.) sibeprenlimabem v dávce 400 mg jednou za čtyři týdny nebo placebem (Perkovic et al., 2025). Primárním cílovým parametrem byl pokles poměru protein/kreatinin v moči po 9 měsících

léčby. Hlavním sekundárním cílovým parametrem, který ale bude publikován až po skončení studie po 24 měsících léčby, je roční rychlost ztráty odhadované glomerulární filtrace. Dále jsou ve studii sledovány kromě bezpečnosti koncentrace imunoglobulinů v séru rovněž koncentrace gd-IgA<sub>1</sub> v séru a hodnoty cytokinu APRIL v séru, poměr protein/kreatinin ve vzorku z 24hodinového sběru moči, hematurie a remise proteinurie.

Prespecifikovaná právě publikovaná interim analýza zahrnuje data celkem 320 pacientů (152 pacientů léčených sibeprnilimabem a 168 pacientů na placebo), u kterých mohl být po 9 měsících léčby zhodnocen poměr protein/kreatinin v moči. Poměr protein/kreatinin ve vzorku moči z 24hodinového sběru moči klesl u pacientů léčených sibeprnilimabem o 50,2 %, zatímco u pacientů na placebo poměr protein/kreatinin v moči stoupl o 2,1 %. Pacienti léčení sibeprnilimabem měli po adjustaci o 51,2 % nižší proteinurii než pacienti na placebo ( $p < 0,001$ ). Koncentrace APRIL klesla po 48 týdnech léčby u pacientů léčených sibeprnilimabem ve srovnání s pacienty na placebo o 95,8 % a koncentrace gd-IgA<sub>1</sub> o 67,1 %. Léčba sibeprnilimabem byla srovnatelně bezpečná jako léčba placebem (závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 3,5 % pacientů léčených sibeprnilimabem a u 4,4 % pacientů užívajících placebo).

Ve druhé komentované dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii fáze 3 byli dospělí pacienti s IgA nefropatií randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání ataceptu v dávce 150 mg jednou týdně s.c. (aplikované doma) nebo placebo. Primárním cílovým parametrem byl podobně jako ve výše zmíněné studii pokles poměru protein/kreatinin ve vzorku z 24hodinového sběru moči po devíti měsících (36 týdnech) léčby. Pro tuto předem specifikovanou interim analýzu byla k dispozici data od 203 pacientů (106 pacientů léčených ataceptem a 97 pacientů v placebové větvi). V 36. týdně klesl poměr protein/kreatinin v moči u pacientů léčených ataceptem o 45,7 % a u pacientů na placebo o 6,8 %, což znamenalo adjustovaný rozdíl 41,8 % ( $p < 0,001$ ). Nežádoucí účinky byly pozorovány u 59,3 % pacientů na ataceptu a 50 % na placebo, většina z nich byla mírné nebo střední intenzity.

## KOMENTÁŘ

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

*Recentní studie ukázaly, že prognóza pacientů s IgA nefropatií je výrazně horší, než se dříve předpokládalo. U více než 50 % pacientů s IgA nefropatií dochází během 10–20 let k rozvoji chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin i přes podpůrnou léčbu dostupnou v současné době a eventuálně léčbu systémovými kortikosteroidy.<sup>8</sup> Pacienti s IgA nefropatií mají také ve srovnání s osobami stejného věku o více než 50 % vyšší mortalitu.<sup>7</sup> Zastavení progresu chronického onemocnění ledvin lze u pacientů s IgA nefropatií dosáhnout jen snížením*

Populace pacientů studovaná v obou komentovaných studiích byla podobná.

Do studie se sibeprnilimabem byli zařazeni dospělí pacienti s biopticky potvrzenou IgA nefropatií a 24hodinovým poměrem protein/kreatinin více než 0,75 g/g nebo s proteinurií 1 g/24 h a eGFR alespoň 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na stabilní maximálně tolerované dávce inhibitoru systému renin-angiotenzin (RAS) po dobu tří měsíců. Zařazení mohli být i pacienti, kteří léčbu inhibitory RAS netolerovali. Do studie mohli být zařazení také pacienti, kteří byli alespoň 12 týdnů na stabilní dávce inhibitoru sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2) a zůstali na stabilní dávce inhibitoru SGLT2 během studie.

Pacienti randomizovaní do studie se sibeprnilimabem byli v 62,5 % muži, 59,1 % pacientů tvořili Asiaté, 97,5 % pacientů bylo předléčeno inhibitory RAS a 40 % inhibitory SGLT2. Střední věk pacientů byl 42 let, průměrná eGFR dosahovala 63,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a střední poměr protein/kreatinin byl 1,25 g/g, střední doba od biopsie k randomizaci činila 1,5 roku.

Do studie s ataceptem byli zařazení pacienti s biopticky ověřenou IgA nefropatií starší 18 let s 24hodinovým poměrem protein/kreatinin v moči vyšším než 1 g/g nebo s proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin a eGFR alespoň 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na stabilní maximálně tolerované dávce inhibitoru RAS po dobu alespoň 12 týdnů a s krevním tlakem nižším než 150/90 mm Hg. Do studie mohli být zařazení i pacienti, kteří byli alespoň 12 týdnů na stabilní dávce inhibitoru SGLT2 a zůstali na stabilní dávce inhibitoru SGLT2 během studie. Do studie nebyli zařazení pacienti se sekundární IgA nefropatií, nefrotickým syndromem nebo rychle progredující glomerulonefritidou.

Ve studii s ataceptem bylo 57 % mužů, střední věk pacientů činil 40,5 roku, 55 % pacientů byli Asiaté, střední poměr protein/kreatinin byl 1,75, průměrná eGFR dosahovala 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 99 % pacientů bylo na stabilní optimalizované dávce inhibitoru RAS a 55 % pacientů bylo léčeno inhibitory SGLT2.

Účinnost sibeprnilimabu i ataceptu byla ve všech předem definovaných dostatečně velkých skupinách srovnatelná, včetně pacientů, kteří užívali inhibitory SGLT2.

*rychlosti ztráty glomerulární filtrace na úroveň fyziologické ztráty glomerulární filtrace u pacientů starších 35 let, tedy na maximálně cca 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok, čehož bylo donedávna dostupnými léčebnými postupy nemožné dosáhnout.*

*Sibeprnilimab i atacept dosáhly dle interim analýzy studií fáze 3 (konzistentně ve všech sledovaných podskupinách) velmi významného efektu na proteinurii s šancí na dříve zcela výjimečné dosažení proteinurie pod 0,5 g/24 hodin, které by mělo významně snížit (i když ne zcela eliminovat) riziko dlouhodobé*

progrese onemocnění. Oba léky také ve srovnání s placebem dosáhly podstatně častěji vymizení hematurie a výrazně snížily hodnoty patogenního gd-IgA. Cíleným působením na hlavní patogenní faktor tak významně ovlivnily průběh onemocnění (disease-modifying effect).

V komentovaných studiích fáze 3 ORIGIN a VISIONARY jde o interim analýzu a regulační orgány nedovolily prezentovat vliv léčby na vývoj eGFR, takže srovnání sibeprnilimabu a ataciceptu v tomto směru není možné. Data budou k dispozici až po úplném skončení obou studií v průběhu roku 2027.

Cílené působení na APRIL (a ev. i BAFF) by mělo být spojeno s podstatně nižším rizikem nežádoucích účinků než širokospektrá nescifická imunosuprese, jako jsou systémové kortikosteroidy, a to přes výrazný pokles sérových koncentrací IgA a IgM. Sibeprnilimab ani atacicept nepůsobí deplecí B lymfocytů a imunitní odpověď na běžné infekce a vakcinaci zůstává zachována. Závažné nežádoucí účinky se skutečně v obou studiích u pacientů na aktivní léčbě nevyskytovaly častěji než u pacientů na placebo. Je ale třeba zdůraznit, že data o dlouhodobé bezpečnosti obou léků u pacientů s IgA nefropatií zatím chybějí a budeme si na ně také muset počkat do konce obou studií v roce 2027.

Ve srovnání se staršími studii bylo v obou komentovaných studiích významné zastoupení pacientů léčených inhibitory SGLT2. Srovnatelná účinnost sibeprnilimabu i ataciceptu u pacientů na inhibici systému renin-angiotenzin a kombinaci inhibitoru RAS i SGLT2 ukazuje na význam kombináční léčby

zaměřené cíleně na patogenezi IgA nefropatie a renoprotektivních léků s převážně hemodynamickým mechanismem účinku.

V obou studiích bylo významné (přibližně 60%) zastoupení pacientů z Asie, kde je IgA nefropatie častější a kde má také (neléčená) agresivnější průběh. Je ale nutno zdůraznit, že efekt obou léků byl u asijských a bělošských pacientů srovnatelný.

Komentované studie tedy ukázaly významný efekt sibeprnilimabu i ataciceptu na proteinurii i hematurii a velmi dobrou bezpečnost léčby. Zásadním omezením obou průběžných analýz je absence dat o vlivu léčby na vývoj glomerulární filtrace (prezentace těchto dat nebyla dovolena regulačními orgány, protože obě zaslepené studie dále pokračují) a také dat o dlouhodobé bezpečnosti léčby.

V současné době probíhá bioptická substudie (zahrnující pacienty ze studie 2b i 3), která by měla zhodnotit efekt sibeprnilimabu na úrovni histopatologických změn v ledvinách.

Sibeprnilimab i atacicept tedy významně ovlivňují vývoj IgA nefropatie (mají „disease-modifying effect“). Sibeprnilimab i atacicept moduluje aktivitu B lymfocytů inhibicí BAFF a APRIL. Důsledkem je snížená tvorba gd-IgA, a depozice patogenních imunokomplexů v ledvinách. Dobrá tolerance sibeprnilimabu i ataciceptu související zřejmě s tím, že nevyvolávají depleci B lymfocytů a jejich imunosupresivní efekt je přes pokles koncentrace sérového IgG mírný, umožňuje jejich bezpečné dlouhodobé podávání. Pokud se potvrdí příznivý efekt obou léků na vývoj glomerulární filtrace, mohly by významně přispět ke zlepšení zatím nepříznivé prognózy pacientů s IgA nefropatií.

### 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. Mathur M, Barratt J, Chacko B, et al. A phase 2 trial of sibeprnilimab in patients with IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2024;390:20–31.
5. 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.
6. 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.
7. Baba MST, Horio M, Ando M, et al. Longitudinal study of the decline in renal function in healthy subjects. *PLoS One* 2015;10:e0129056.
8. Jarrick S, Lundberg S, Welander A, et al. Mortality in IgA nephropathy: a nationwide population-based cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:866–876.

# Klinický průběh a prognóza atypické formy autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin způsobené mutacemi genu *IFT140*

Zagorec N. Clinical spectrum and prognosis of atypical autosomal dominant polycystic kidney disease caused by monoallelic pathogenic variants of *IFT140*.

*Am J Kidney Dis* 2025;85:465–476.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** ADPKD – gen *IFT140* – progres – renální funkce

Průběh autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin (ADPKD) je velmi variabilní, od forem, které končí selháním ledvin ve věku okolo 50. roku, po formy, kdy během života i přes přítomnost velkých cystických ledvin k jejich selhání nedojde. U 75 % rodin je ADPKD způsobena mutací genu *PKD1* na krátkých raménkách 16. chromozomu (16p13.3). Mutace genu *PKD2* na dlouhých raménkách 4. chromozomu (4q21–q23) jsou odpovědné za onemocnění asi u 18 % rodin. Dále bylo popsáno dalších osm genů, které se účastní glykosylace a skládání polycystinů v endoplazmatickém retikulu. Mutace v těchto genech jsou spojeny s mírnějšími formami ADPKD.

V této retrospektivní analýze se zaměřili na korelaci fenotypu s mutacemi v genu *IFT140*. Mutace pouze na jedné alele *IFT140* byly zjištěny u jednotlivých pacientů s velkými polycystickými ledvinami se zachovanou funkcí ledviny. V této studii byla provedena molekulárněgenetická analýza genu *IFT140* a následovala korelace s klinickým průběhem onemocnění u 2 797 pacientů s polycystózou ledvin ze šesti evropských center. Průměrný věk pacientů byl 56 let, 53 % tvořily ženy.

Molekulárněgeneticky bylo hledání mutací provedeno buď v rámci sekvenování nové generace (NGS), nebo ve dvou centrech byly analýzy prováděny celoexomovým sekvenováním. Dále byli vybráni pouze pacienti s mutacemi *IFT140*, které vedly ke zkrácenému proteinu (nonsense, frameshift, splice site mutace). Mutace byly nalezeny u 75 jedinců s polycystózou ledvin z 61 (2,1 %) rodin. Bylo zachyceno 41 různých mutací – 14 nonsense mutací, 7 střihových mutací, 14 inzercí nebo delecí vedoucích k posunu čtecího rámce. U šesti pacientů byly zjištěny

rozsáhlé delece genu *IFT140*. Nejčastěji byla identifikována střihová varianta (c.2399+1G>T), která byla nalezena u devíti rodin.

Diagnóza polycystické choroby ledvin byla stanovena v průměru v 56 letech (1–86 let). Pozitivní rodinná anamnéza stran cystického onemocnění ledvin byla zjištěna u 16 (26,2 %) probandů. Nejčastěji byly cysty ledvin zjištěny náhodně při ultrazvukovém vyšetření ledvin (51,5 % případů). Další záchyt byl proveden v rámci screeningu při vyšetřování členů rodiny pro pozitivní rodinnou anamnézu cyst ledvin (30,9 %). U 14,7 % byly na ultrazvuku zjištěny cysty ledvin při vyšetřování bolestí břicha.

Renální funkce mělo 45 % pacientů zcela normální, u 27 % pacientů bylo doloženo mírné snížení funkce ledvin (CKDG2), 15 % bylo ve stadiu CKDG3a, 11 % v CKDG3b a 1,3 % v CKDG4. V podskupině pacientů starších 60 let bylo 25 % pacientů v CKDG3a, 25 % v CKDG3b a 6,3 % v CKDG4. K selhání ledvin došlo pouze u jednoho pacienta současně s diabetes mellitus 2. typu a srdečním selháním v 69 letech. Muži s mutacemi *IFT140* měli významně nižší odhadovanou glomerulární filtraci než ženy ( $p < 0,001$ ). Arteriální hypertenze byla přítomna u 50,7 % pacientů, průměrný věk diagnózy arteriální hypertenze byl 59 let.

Stran ultrazvukového nálezu byly u pacientů přítomny mnohočetné cysty v obou ledvinách, často exofyticky (vně ledviny) bez výrazného útlaku renálního parenchymu, často o velikosti v průměru okolo 10 cm a více. Při hodnocení magnetickou rezonancí byly cysty u 90 % případů řazeny do skupiny Mayo třídy 2A. Průměrný objem polycystické ledviny dosahoval 688 ml. Cysty jater byly nalezeny pouze u deseti (13 %) jedinců. Magnetická rezonance (MR)

mozku byla provedena jen u osmi pacientů a u tří byla diagnostikována mozková aneurysmata.

Dále byly varianty genu *IFT140* vedoucí ke zkrácenému proteinu analyzovány u kontrolního souboru 1 579 osob z evropské genomové databáze metodou celogenomového sekvenování. Osoby s náhodně nalezenou mutací *PKD1,2* byly z analýzy vyloučeny. Zjištěná prevalence monoalelických variant genu *IFT140* byla 19,76 (95% interval spolehlivosti [CI] 18,8–20,7) na 10 000 osob. Další kontrolní soubor tvořilo 65 534 osob z evropského registru vzácných chorob, kde změny v genu *IFT140* byly potvrzeny u 180 osob, prevalence byla 27,89 (95% CI 13,8–31,9). Při analýze pouze osob s uvedenou diagnózou cystického onemocnění ledvin byly patogenní varianty genu *IFT140* zjištěny

u 2,63 %. Prevalence cystického postižení ledvin způsobené monoalelickými mutacemi genu *IFT140* roste výrazně s věkem, mutace byly zjištěny u 51,9 % osob s cystickým postižením ledvin, kterým bylo více než 60 let.

Závěrem této retrospektivní studie je, že pacienti se zánikovými mutacemi *IFT140* na jedné alele genu rozvinou atypickou formu polycystózy ve středním věku, cysty nemusejí být detekovány u mladších pacientů. Většinou se jedná o menší počet velkých cyst rostoucích nad povrch ledviny, což významně zvětšuje velikost ledvin. Jejich prognóza co do vývoje renální funkce je výborná a pravděpodobnost selhání ledvin ve vyšším věku je minimální. Závisí především na komorbiditách, které nesouvisí s cystickým postižením ledvin.

### KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

*Gen IFT140 se nachází na 16. chromozomu (16p13.3) přibližně 0,5 Mb distálně od genu PKD1. Gen IFT140 kóduje IFT140 – protein, který je v cílích tubulárních buněk ledvin zodpovědný za retrográdní transport proteinů z vrcholu cílů do jejich báze. Mutace na obou alelách tohoto genu byly již dříve popsány u pacientů s těžkou ciliopatií, která se projevovala skeletálními malformacemi s krátkými žebry, nefronoftézou a očním postižením. Byly popsány i formy pouze s těžkým očním postižením s Leberovou kongenitální amaurozou nebo s progredujícím postižením sítnice (retinitis pigmentosa). Žádné postižení očí nebylo uváděno v tomto sledovaném souboru s jednou mutací IFT140.*

*V jedné studii byl zmiňován vztah mezi monoalelickými mutacemi IFT140 a dilatační kardiomyopatií.<sup>1</sup> V této analýze nebyl na echokardiografii zachycen žádný případ dilatační kardiomyopatie.*

*Mutace pouze na jedné alele genu IFT140 byly poprvé popsány u 66 osob s velkými polycystickými ledvinami se zachovanou funkcí ledvin v roce 2022.<sup>2</sup> Ztrátová varianta genu IFT140 byla zjištěna u 2,1 % osob s cystami ledvin a mutace v genu IFT140 jsou považovány za třetí nejčastější příčinu autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin u dospělých, po mutacích genů PKD1 a PKD2.*

*Ve studii byly sledovány jako kauzální varianty vedoucí k polycystóze ledvin pouze mutace vedoucí ke kratšímu výslednému proteinu. Zatím bylo identifikováno 160 různých mutací genu IFT140 vedoucích ke kratšímu proteinu. Dále je v ClinVar databázi mutací uvedeno i 18 záměnných mutací. Záměnné (missense) mutace nebyly v této studii považovány za kauzální mutace. Určení patogenity záměn aminokyselin by vyžadovalo segregaci těchto změn ve velkých rodokmenech nebo funkční studie s proteiny.*

*Ve studii ze Spojených států amerických bylo provedeno celogenomové sekvenování u pacientů vedených v elektronické databázi pod diagnózou autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin. Pokud byla nalezena ztrátová mutace v genu IFT140, cysty byly zjištěny pouze u 2,5 % osob.<sup>3</sup> To by ovšem znamenalo velmi nízkou penetranci onemocnění. Ultrazvuk ledvin však nebyl systematicky proveden u všech pacientů z databáze, většinu pacientů bylo méně než 50 let. V této studii 52 % osob starších 60 let s mutací IFT140 mělo na ultrazvuku ledvin zjištěnou mnohočetnou polycystózu ledvin.*

*Klinický průběh onemocnění ADPKD-IFT140 je mírný, cysty na ledvinách jsou sice velké, ale rostou hlavně vně ledviny a nedochází k významnému útlaku funkčního renálního parenchymu. Výskyt jednotlivých, nekomplikovaných cyst jater je minimální. Riziko renálního selhání je mizivé, přesto by tito pacienti měli být sledováni pravidelně v nefrologických ambulancích, protože ve věku nad 60 let mají až v polovině případů střední renální insuficienci. Na druhou stranu molekulárněgenetické vyšetření mutací IFT140 není doporučováno presymptomaticky, ale až při výskytu cyst. Preimplantační diagnostika je u takto mírného renálního postižení s neúplnou penetrancí také velmi nejasná, ale definitivní rozhodnutí je samozřejmě na pacientovi. Pacienti s ADPKD u nás mají problematické životní pojištění a rozhodně bude nutné odlišit pacienty s mutacemi v genech jiných než PKD, kteří mají výrazně mírnější průběh onemocnění. Léčba tolvaptanem není u formy onemocnění ADPKD-IFT140 doporučována.*

*Závěrem lze tedy říci, že pacienti s monoalelickými mutacemi IFT140, vedoucími ke kratšímu proteinu, pravděpodobně vyvinou během života atypickou formu polycystózy ledvin s velmi dobrou renální prognózou.*

## LITERATURA

1. Lanktree MB, Haghighi A, Guiard E, et al. Prevalence estimates of polycystic kidney and liver disease by population sequencing. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2593–2600.
2. Senum SR, Li YSM, Benson KA, et al. Monoallelic IFT140 pathogenic variants are an important cause of the autosomal dominant polycystic kidney-spectrum phenotype. *Am J Hum Genet* 2022;109:136–156.
3. Chang AR, Moore BS, Luo JZ, et al. Exome sequencing of a clinical population for autosomal dominant polycystic kidney disease. *JAMA* 2022;328: 2412–2421.

# Jak vyřešit kalcifylaxi? Deset tipů z Bostonu

Chewcharat A, Nigwekar SU. Ten tips on how to deal with calciphylaxis patients.  
*Clin Kidney J* 2025;18:sfaf098.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** chronické selhání ledvin – kalcifikace cév – kalcifylaxe – kožní nekrózy – thiosulfát sodný – warfarin

Kalcifylaxe (CUA, kalcifikující uremická arteriolopatie) je devastující onemocnění postihující dominantně podkožní tkáň a kůži, vzácně však i některé vnitřní orgány. Postihuje především nefrologické (zejména dialyzované) pacienty. Patogeneze CUA je komplexní, ale v pozadí je vždy porucha fosfokalciového metabolismu, což vysvětluje, proč se vyskytuje zejména při selhání ledvin.

Literatura na toto téma je již poměrně bohatá. Databáze PubMed vrací více než 1 800 citací po zadání klíčového slova „calciphylaxis“ a dotazu na thiosulfát sodný aktuálně celkem 338 citací. Mortalita však zůstává nadále velmi vysoká. Citovaná práce uvádí dokonce stoupající výskyt a mortalitu 36 %.

I přes rozvoj poznatků a zkušeností má zvládnutí CUA stále mnoho úskalí. To je podmíněno i velmi heterogenní pleiádou příčin, jež působí v různých časových sekvencích a souvislostech.<sup>1,2</sup> Jednotný doporučený postup nelze poskytnout, byť některé pracovní skupiny uveřejnily své úspěšné (či méně úspěšné) konkrétní zkušenosti.<sup>3-6</sup> Strukturované a návodné texty expertů tedy nadále zůstávají velmi důležité.

Komentovaný článek přináší deset důležitých bodů (tipů), které jsou pro diagnostiku i prevenci CUA velmi důležité, vlastně zásadní, i když nikoliv zcela vyčerpávající. Vzhledem k závažnosti problematiky zde tyto body představujeme a níže doplníme komentářem.

1. *Pacienti s pokročilým chronickým onemocněním či již selháním ledvin s bolestivými podkožními a kožními lézemi mají být vždy vyšetřeni pro suspekci na kalcifylaxi.*

Kalcifylaxe se vstupně manifestuje zatvrdnutím podkoží, změnami charakteru livedo reticularis a rychle vznikajícími a šířícími se bolestivými podkožními a kožními nekrózami. Postiženy jsou dominantně centrální oblasti těla. Kromě poruchy minerálového a kostního metabolismu

včetně hyperparatyreózy<sup>7</sup> se k prokázaným predisponujícím momentům řadí warfarin, popsána je i souvislost s přípravky obsahujícími železo.<sup>8</sup> Rizikový fenotyp představuje obezita spojená s proteinovou malnutricí a zánětem, zejména u diabetiků. Vztah k vitamínu D je dvojitý – rizikové jsou jeho vysoké i velmi nízké hodnoty.

2. *Pokud je klinický obraz vizuálně typický, kožní biopsie není nutná.*

Typická kalcifylaxe má vzhled černé hluboké podkožní a kožní nekrózy, často vícečetné a rozsáhlé. Lékař se zkušeností s CUA tuto diagnózu rozpozná klinicky a panuje většinový souhlas, že diagnostická biopsie není nutná.<sup>1,2</sup> Je totiž spojena s rizikem nehojení a dalšího šíření lézí. Biopsie je indikována jen při skutečně nejasném obraze. Preferujeme provedení z okrajové oblasti, nikoliv přímo z postiženého místa. Naopak periferní lokalizace je jednou z kontraindikací biopsie. Typický histologický obraz zahrnuje fibrointimální hyperplazii v mikrocirkulaci, kalcifikaci cévní stěny až do periferie, kalciová depozita a kompletní trombotický uzávěr arteriol i venul.

3. *Pro odlišení od jiných kožních lézí je důležité, že jsou ložiska dominantně lokalizována v oblastech s podkožním tukem (stehenní oblast, hýždě, břicho; ale i oblast bérců).*

Ložiska CUA primárně postihují podkožní tukovou tkáň, neboť ta je méně prokrvená a nekróza při uzávěru mikrocirkulace vzniká snadno. Na dolních končetinách mohou být ložiska dokonce i cirkulární. Naopak při ischemii a gangréně v periférii zvažujeme spíše ischemickou chorobu tepen dolních končetin. Vzácně se setkáváme i s lokalizací orgánovou (například tuková tkáň prsní žlázy).

Pro diferenciální diagnostiku je důležité, že CUA nemá nikdy charakter vaskulitidy, resp. nemá palpovatelnou

purpuru.<sup>1,2</sup> Periferní tepenná pulzace bývá u CUA zachována, i když obligatorním nálezem je mediokalcinóza. Tu ukáže doprovodný nativní rtg snímek postižené oblasti. I když stále je kolem CUA mnoho patogenetických nejasností, určitá nepřímá genetická predispozice je pravděpodobná.

4. *Specifické zobrazovací metody, jako například kostní scintigrafie, nepatří mezi doporučené postupy.*

Zdůvodněním je, že kalcifylaxe nepostihuje kostní tkáň, ale měkkotkáňové oblasti (tuk a podkoží). Autoři navíc doplňují, že interpretace nálezů kostní scintigrafie je sama o sobě obtížná.

5. *Přístup ke kalcifylaxi musí být komplexní a multidisciplinární.*

Pro úspěch léčby pacientů s CUA je skutečně důležitá nejen znalost problematiky, ale i mezioborová spolupráce. Text uvádí zapojení nefrologů, dermatologů, plastických chirurgů, nutricionistů, anesteziologů zaměřených na léčbu bolesti, ošetrovatelského týmu pro hojení ran a dalších specialistů. Pacienti mají latentní či zjevnou malnutrici, doporučený obsah proteinů je 1,2 kg/tělesné hmotnosti denně, samozřejmě se sníženým příjmem fosforu. Kalcifylaxe je extrémně bolestivá a analgetická léčba běžně vyžaduje použití opiátů. Je zmiňováno i zapojení paliativního týmu, neboť ne vždy je léčba úspěšná.

6. *Důležitou součástí péče o pacienty s kalcifylaxi je korekce kostní a minerálové poruchy (CKD-MBD).*

Vstupní kontrola sérových koncentrací vápníku, fosforu a parathormonu je zcela zásadní. Při hyperfosfatemii jsou pochopitelně preferovány nekalciové vazáče fosfátů v zažívacím traktu, neboť přívod kalcia zhoršuje cévní kalcifikace, které jsou podkladem CUA. Často je v pozadí CUA hyperparatyreóza, obvykle sekundární.<sup>1,2,5-7</sup> Komentovaný text uvádí doporučenou cílovou koncentraci parathormonu (PTH) v rozmezí 150–300 pg/ml (orientačně 15–30 pmol/l) a při vyšších hodnotách doporučuje kalcimimetika nebo paratyreoidektomii, bez preference jedné z těchto možností. Podkladem pro toto znění je *post hoc* analýza studie EVOLVE, kdy při léčbě kalcimimetikem v intervenované větvi byl výskyt kalcifylaxe významně nižší.<sup>8</sup> V textu je zdůrazněna i obava, která se opírá o (dřívější) vysoké zastoupení hypoparatyreózy při kalcifylaxi a upozorňuje na nebezpečí adynamické kostní poruchy při hypoparatyreóze.<sup>9</sup>

7. *Dialyzační léčba pacientů s CUA a selháním ledvin má splňovat standardní kritéria adekvátnosti.*

Dialyzační léčba se má řídit obvyklými pravidly a požadavky na adekvátnost, resp. nejsou definovány žádné odlišné postupy. Na druhou stranu dialyzační procedury jsou součástí nutné korekce fosfokalciového metabolismu,

kdy významně přispívají k nutné korekci hyperfosfatemie. Eliminace fosfátů je dána především faktorem času (délka, ale i frekvence dialýz). Dialyzační roztok má dle autorů komentovaného článku z obavy před hyperkalcemií obsahovat 1,25 mmol/l difuzibilního vápníku. Volba mezi hemodialýzou a hemodiafiltrací není rozhodující a CUA sama o sobě není indikací k převedení z peritoneální dialýzy na mimotělní metody. Silně nežádoucí je postdialyzační alkalóza, která zejména v uremickém prostředí potencuje kalcifikační cévní proces.<sup>10</sup>

8. *Léčba warfarinem, pokud je zavedena, musí být ukončena.*

Warfarin kompetuje s rolí vitamínu K v syntéze určitých proteinů v játrech. Antikoagulační efekt spočívá ve významném snížení syntézy plazmatických koagulačních faktorů. Současně však je blokována jaterní syntéza tzv. matrix-GLA proteinu, který je velmi potentním inhibitorem cévních kalcifikací. Souvislost mezi léčbou warfarinem a rizikem kalcifylaxe je dnes jasně doložena a podávání warfarinu je nutno okamžitě přerušit a již se k němu nevracet.<sup>2,5,6,11,12</sup>

9. *Autoři navrhuji časově omezenou zkoumou léčbu thiosulfátem sodným.*

Thiosulfát sodný (STS, sodium thiosulfát) snižuje intravaskulární i extravaskulární kalcifikační proces mechanismem chelace solí vápníku a tvorbou více rozpustné sloučeniny thiosulfátu a vápníku. Tím snižuje kalcifikační zátěž adipocytů i hladké cévní svaloviny. Další vlastností je snížení oxidačního stresu. V léčbě kalcifylaxe je zaveden od roku 2004. Doporučené dávky představují maximálně 25 gramů (250 ml 5% roztoku), zahajovací dávky jsou nižší. Literatura popisuje významný pozitivní efekt.<sup>2,5-13</sup> Autoři komentované práce zmiňují i možné nežádoucí účinky – hypotenzi (při rychlém podání), metabolickou acidózu a hypokalcemii. Zřejmě z opatrnosti autoři navrhují vlastně jen krátkodobé zkusmé podávání, ačkoliv literární zkušenost takto opatrná není.

10. *Ve výzkumu jsou další nové terapeutické látky a postupy se slibnými předpoklady.*

Z inovativních možností, které jsou předmětem probíhajících či připravovaných klinických lékových hodnocení, autoři uvádějí spolu s literárními odkazy tyto studované možnosti: (i) hexasodium phytate (SNF472); (ii) hyperbarická komora; (iii) rheoferéza, (iv) inz-701 (pyrofosfát).

Hexasodium phytate je odvozený od myoinositolu. Má pracovní označení SNF472 a je potentním inhibitorem cévních kalcifylaxi. V preklinických studiích byla doložena vazba na hydroxyapatit a prevenci tvorby a růstu hydroxyapatitových krystalů *ex vivo*. Bezpečnost a potenciální účinek u hemodialyzovaných pacientů již doložily studie fáze 1 i 2 a byly publikovány i výsledky placebem kontrolo-

vané jednorochí studie fáze 3, kdy účinná látka signifikantně snížila progresi kalcifikace koronárních cév i srdečních chlopní. Další studie ukázaly efekt až při *post hoc* analýzách a celkově je zřejmé, že k definitivnímu ověření jsou nutné další studie, včetně alternativních cest podání léku.

Hyperbarická komora zvyšuje oxygenaci tkání, čímž zvyšuje potenciál pro hojení ran. Kazuistická sdělení dokládají snížení výskytu infekcí i zmírnění bolestí a příznivý účinek na hojení, pokud ovšem je tato léčba zahájena časně. Znamou překážkou rozšíření této metody jsou logistické a další technické problémy.

### KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

*Kalcifylaxe je závažná a natolik komplikovaná, že každá zkušenost a každá dobrá rada jsou důležité. Autoři komentovaného článku mají s tématem velké osobní zkušenosti. Přesto je vhodné v komentáři některé body doplnit, například text o managementu kostní a minerálové choroby a o léčbě thiosulfátem, ale i jiná místa. Komentář opíráme o dlouholeté zkušenosti a vlastní výsledky s nižší než literárně uváděnou mortalitou.*

*Naše zkušenosti potvrzují, že je skutečně nutný multioborový tým, kde s nefrologem spolupracuje mimo jiné i endokrinolog, sonografista, specialista v oboru nukleární medicíny, radiolog, angiolog, intervenční vazografista, mikrobiolog, klinický biochemik, histopatolog, anesteziolog se zaměřením na léčbu bolesti a samozřejmě chirurg (v našem případě chirurgicky zaměřený lékař s odborností ORL). Nutné je i lůžkové zázemí, od akutní jednotky po následná lůžka, a ošetřovatelský tým erudovaný v hojení ran. Za významné považujeme i společná konzultační setkání.*

*V otázkách přístupu k souběžné hyperparatyreóze se od autorů lišíme. Po historických zkušenostech je náš přístup jednoznačně radikálnější, než uvádějí autoři. Pokud je kalcifylaxe spojena s hyperparatyreózou, považujeme chirurgickou paratyreoidektomii za nutnou, a to neodkladně.<sup>5,6</sup> Poznamenáváme, že samotná koncentrace PTH v krvi není pro indikaci paratyreoidektomie rozhodující. Naopak důležitý je morfologický podklad, velikost tělísek. Detaily jsou již mimo rámec komentáře.*

*V diskusích o koncentracích difuzibilního kalcia v dialyzačním roztoku je třeba zvážit možnost další stimulace aktivity příštítných tělísek při podávání nízkokalciového roztoku, neboť během dialýzy ionizovaný podíl vápníku klesá (vlivem alkalizace při přestupu hydrogenukarbonátu z roztoku do organismu). I při*

Rheoferéza je variantou aferézy umožňující odstranění vysokomolekulárních proteinů a prozánětlivých cytokinů, a tím snížení krevní viskozity a zlepšení tkáňové oxygenace. Jsou však doloženy pouze kazuistické zkušenosti.

Sloučenina INZ-701 je fúzní protein obsahující enzym ENPP1 (ektonukleotid pyrofosfát). Tento enzym je zodpovědný za tvorbu pyrofosfátů (PPi), které jsou velmi silným inhibítorem ektopických cévních kalcifikací a mají významnou roli v prevenci a léčbě cévních změn spojených s kalcifylaxí. Poznatky pro klinické uplatnění jsou v počátcích.

*selhání ledvin platí, že pokles koncentrace ionizovaného vápníku v krvi klesá, byť jen o 1–2 %, okamžitě zvyšuje sekreci preformovaného PTH z buněk do cirkulace. Sami proto roztok s koncentrací difuzibilního vápníku 1,25 mmol/l rutinně nepoužíváme.*

*Na rozdíl od autorů a ve shodě s mnoha literárními zkušenostmi považujeme léčbu thiosulfátem za zásadní a nutnou.<sup>2,5,13</sup> Nejde o terapeutický pokus, ale o zavedenou dlouhodobou a úspěšnou léčbu, která může trvat mnoho týdnů, ale i několik měsíců, pochopitelně s respektováním možného poklesu koncentrace vápníku v krvi. Připomeneme proto sice velmi vzácné, ale život ohrožující riziko metabolické acidózy.<sup>14</sup>*

*V bodě o zobrazovacích metodách autoři nedoporučují scintigrafii skeletu, což zní logicky. Nezmiňují však oblast zobrazovacích metod pro detekci příštítných tělísek. Zde jen připomeneme nutnost sonografického vyšetření již při vstupu pacienta, s doplněním scintigrafie (negativní scintigrafie však morfologicky podmíněnou hyperparatyreózu nevyklučuje) a poukazujeme na významný přínos magnetické rezonance v rukou experta. Po hyperparatyreóze je u pacientů s kalcifylaxí vždy nutno aktivně pátrat!*

*Ke zde nezmíněným, avšak v literatuře popsaným postupům léčby patří i bisfosfonáty a nově i vitamín K. Z hlediska prevence uvádíme, že významně rizikový je fenotyp dialyzované obězní ženy-diabetičky s latentní malnutrií, léčbou warfarinem, případně i hyperparatyreózou a (nepřiměřenou) léčbou vitamínem D. Sami zejména v těchto případech vitamín D a warfarin nikdy nekombinujeme.*

*Uzavíráme, že komentovaný výčet deseti témat s doporučením postupu a s doprovodným erudovaným komentářem je velmi cenný a článek rozhodně doporučujeme k přečtení.*

#### LITERATURA

1. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015;66:133–146.
2. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med* 2018;378:1704–1714.
3. Gallo Marin B, Aghagholi G, Hu SL, et al. Calciphylaxis and Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis* 2023;81:232–239.
4. Harris C, Kiai M, Lau W, et al. Multi-intervention management of calcific uremic arteriopathy in 24 patients. *Clin Kidney J* 2018;11:704–709.
5. Krošlák O, Dusilová Sulková S, Šafránek R, et al. Od beznaděje k výsledkům: klinické zkušenosti a efektivní strategie při léčbě kalcifylaxe. *Clin Osteol* 2025;30:14–20.

6. Dusilová Sulková S, Horáček J, Vykoukalová E, et al. Parathyroidectomy in Hyperparathyroidism Associated Calciphylaxis in End-Stage Renal Disease Should be Prompt and Radical – a Case Report with Two Original Therapeutic Modifications and Successful Outcome. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2017;60:85–88.
7. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:952–961.
8. Floege J, Kubo Y, Floege A, et al. The effect of Cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:800–807.
9. Mawad HW, Sawaya BP, Sarin R, et al. Calcific uremic arteriopathy in association with low turnover uremic bone disease. *Clin Nephrol* 1999;52:160–166.
10. de Solis AJ, González-Pacheco FR, Deudero JJ, et al. Alkalinization potentiates vascular calcium deposition in an uremic milieu. *J Nephrol* 2009;22:647–653.
11. Portales-Castillo I, Kroshinsky D, Malhotra CK, et al. Calciphylaxis as a drug induced adverse event. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:29–35.
12. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, et al. Vitamin K-Dependent Carboxylation of Matrix Gla Protein Influences the Risk of Calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1717–1722.
13. Wen W, Portales-Castillo I, Seethapathy R, et al. Intravenous sodium thiosulphate for calciphylaxis of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2310068.
14. Abdalla M, Faris ME, Saad E, et al. Profound metabolic acidosis in association with sodium thiosulfate therapy in a patient with calcific uremic arteriopathy: a case report and literature review. *CEN Case Rep* 2024;13:59–65.

# Metanefrický adenom: Kazuistika s využitím ultrasonografie a histologického vyšetření

MUDr. Kristýna Michalíčková<sup>1,2</sup>; MUDr. František Chmelík<sup>3</sup>; MUDr. Tereza Vychodilová<sup>1</sup>; MUDr. Šárka Lopatová<sup>5</sup>; prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.<sup>1,4</sup>; prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní klinika 1. LF UK a ÚVN; <sup>2</sup> III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze; <sup>3</sup> Urologická klinika 1. LF UK a ÚVN;

<sup>4</sup> Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze; <sup>5</sup> Oddělení patologie, ÚVN

**KLÍČOVÁ SLOVA:** dysurie – sonografie ledvin – vzácné benigní tumory ledvin

## Kazuistika

Představujeme případ 25leté pacientky, která byla vyšetřena pro dysurie a bolesti v oblasti bederní páteře. Pacientka byla dosud považována za zdravou, v osobní anamnéze nebyla přítomna žádná onemocnění včetně onemocnění ledvin či močových cest a pacientka neužívala žádnou pravidelnou medikaci.

Laboratorní vyšetření moči prokázalo přítomnost leukocyturie, bakteriurie a erytrocyturie, což bylo v souladu s podezřením na močovou infekci. Z kultivace moči byl izolován *Enterococcus faecalis* v koncentraci  $10^5$  CFU/ml. Pacientka byla následně залéčena antibiotickou terapií. Biochemické parametry renálních funkcí byly po celou dobu v mezích normy bez známek akutního i chronického postižení ledvin.

Sonografické vyšetření ledvin odhalilo v parenchymu pravé ledviny ložiskovou lézi izoechogenní až hypo-

echogenního charakteru o velikosti přibližně 3 cm × 2 cm (**obr. 1, 2**). Nález vzbuzoval podezření na solidní tumor. Následně provedené vyšetření magnetickou rezonancí (MR) popsalo ložisko jako hypovaskulární nádor pravé ledviny bez bližší specifikace či možnosti jednoznačného odlišení útvaru benigní od maligní povahy. Z důvodu mladého věku pacientky a předpokládané nízké výtěžnosti dalšího zobrazovacího vyšetření nebylo indikováno vyšetření výpočetní tomografií (CT).

Případ byl prezentován na mezioborovém urologicko-radiologickém semináři, kde byla pacientce doporučena chirurgická resekce ložiska s vědomím možného rizika nutnosti konverze na nefrektomii. V mezidobí byla doplněna scintigrafie ledvin, která prokázala relativně rovnoměrné rozdělení funkce mezi obě ledviny – pravá ledvina



**OBR. 1** Ultrasonografie pravé ledviny v podélném zobrazení v B-módu ukazuje izoechogenní až hypoechogenní lézi ve střední části ledviny.



**OBR. 2** Ultrasonografie pravé ledviny v příčném zobrazení v B-módu a pomocí barevného dopplerovského zobrazení ukazuje zmíněné ložisko bez významného prokrvení.



**OBR. 3** Ultrasonografie pravé ledviny v podélném zobrazení v B-módu čtyři týdny po resekci ložiska – ledvina je menší proti původní velikosti.

45 %, levá 55 % – což bylo důležité pro posouzení funkční rezervy v případě nutnosti rozsáhlejšího chirurgického zákroku.

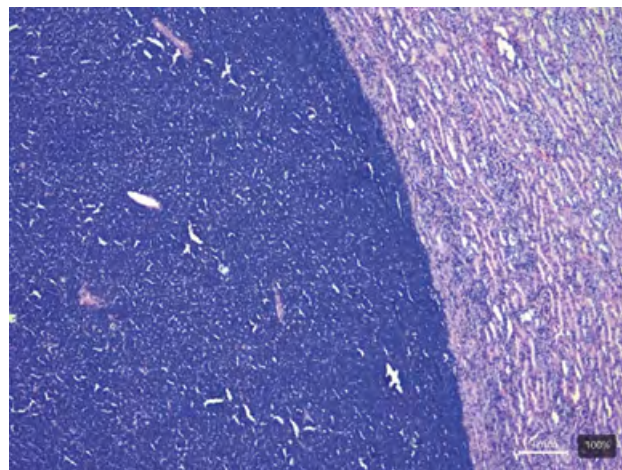
Dne 11. srpna 2025 byla provedena roboticky asistovaná resekce ložiska pravé ledviny, při které se podařilo zachovat ledvinu. Peroperační byl bez komplikací, renální funkce po výkonu byla stejně jako před výkonem v mezích normy (CKD EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration] 1,8 ml/s). Histologické vyšetření odebraného vzorku odhalilo metanefrický adenom, tedy vzácný benigní nádor ledviny. Imunohistochemická analýza po-

## KOMENTÁŘ

Metanefrický adenom je velmi vzácný benigní epiteliální nádor, který vzniká z embryonální tkáně nefritické meduly. Tento typ nádoru představuje přibližně 0,2–0,7 % všech renálních epiteliálních neoplazií u dospělých pacientů.<sup>1,2</sup> Často je diagnostikován náhodně při ultrasonografii nebo vyšetření CT prováděném z jiných důvodů, protože jeho klinické i zobrazovací projevy jsou nespecifické. Definitivní diagnózu lze stanovit pouze histopatologickým vyšetřením, které odhalí charakteristické morfologické znaky. Imunohistochemické barvení navíc umožňuje spolehlivě odlišit metanefrický adenom od ostatních typů renálních nádorů.<sup>3</sup>

Předkládaná kazuistika popisuje nález metanefrického adenomu, který byl objeven náhodně při ultrasonografickém vyšetření ledvin. Přestože většina pacientů s tímto nádorem bývá asymptomatická, mohou se objevit některé klinické příznaky. Mezi nejčastější symptomy patří hematurie makroskopická či mikroskopická, bolest v boku, která může být tupá nebo kolíkovitá a někdy souvisí s tlakem rostoucího tumoru. Jindy může být prvním impulsem k vyhledání lékařské péče infekce močových cest, podobně jako u naší pacientky. V literatuře jsou také zaznamenány případy polycytemie jako paraneoplastické manifestace způsobené ektopickou produkcí erythropoetinu nádorovými buňkami.<sup>4</sup>

V našem případě byla indikace k ultrasonografii zapříčiněna dysurií a bolestí v zádech, původně interpretovanými jako možné infekční onemocnění močových cest. Zobrazovací



**OBR. 4** Histopatologie tumoru, který je ostře ohraničený proti okolnímu ledvinovému parenchymu, bez vazivového pouzdra, bez infiltrace okolního parenchymu. Většina tumoru je tvořena drobnými tubulárními strukturami, případně je solidní bez výraznějšího uspořádání (z archivu MUDr. Šárky Lopatové).

tvrdila nález s pozitivitou markerů WT1, cadherin 17 a p16 a negativitou pro cytokeratin 7, což je profil typický pro metanefrické adenomy.

vyšetření odhalilo ložisko ve střední části pravé ledviny, jehož biologickou povahu nebylo možné určit bez histologického vyšetření. Charakteristiky metanefrického adenomu na zobrazovacích metodách jsou totiž nespecifické, což vyžaduje další diagnostické kroky.

Pacientka úspěšně podstoupila parciální resekci pravé ledviny s kompletním odstraněním nádoru. Histopatologické vyšetření potvrdilo diagnózu metanefrického adenomu, který byl imunohistochemicky pozitivní na WT1, cadherin 17 a p16 a negativní na cytokeratin 7. Toto imunoprofilování je zásadní pro odlišení metanefrického adenomu od jiných renálních nádorů, jako jsou Wilmsův nádor či karcinom ledvinových buněk.

Tato kazuistika zdůrazňuje význam přesné diagnostiky a adekvátního léčebného přístupu u vzácných renálních tumorů. Definitivní diagnóza metanefrického adenomu je možná až po histologickém vyšetření resekovaného ložiska. Přestože je tento nádor obvykle benigní, byly popsány i vzácné případy metastáz do lymfatických uzlin,<sup>5</sup> což podtrhuje potřebu včasné chirurgické intervence.

Preferovanou léčbou je parciální nefrektomie, která maximalizuje zachování renální funkce. U pacientů nevhodných pro chirurgický zákrok lze zvážit alternativní ablativní metody, jako je radiofrekvenční mikrovlnná ablace nebo kryoterapie. Nicméně data o použití těchto technik u metanefrických adenomů jsou zatím omezená, zejména kvůli nemožnosti provést histologickou analýzu po ablačních zákrocích. Pokud není exci-

ze možná, doporučuje se pravidelné klinické sledování, přestože dosud neexistují jednotné doporučené postupy.<sup>6</sup>

Vzhledem k nízkému povědomí o tomto nádoru a omezeným klinickým zkušenostem existuje riziko chybné diagnostiky a ne-

adekvátní léčby. Sdílení klinických zkušeností mezi odborníky je proto klíčové pro zajištění včasné diagnózy a optimální péče o pacienty s metanefrickým adenomem.

## LITERATURA

1. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:281–291.
2. Kuroda N, Tol M, Hiroi M, et al. Review of metanephric adenoma of the kidney with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003;18:253–257.
3. Zhang L, Gao X, Li R, et al. Experience of diagnosis and management of metanephric adenoma: retrospectively analysis of 10 cases and a literature review. *Transl Androl Urol* 2020;9:1661–1669.
4. Fan H, Shao QQ, Li HZ, et al. The clinical characteristics of metanephric adenoma: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3486.
5. Jain M, Rastogi A, Gupta RK. Atypical metanephric adenoma – a case report and review of literature. *Int Urol Nephrol* 2007;39:123–127.
6. Leão RRN, Pereira J, Borges R, et al. Metanephric adenoma of the kidney: can we take a step forward in a presurgery diagnosis? *UroToday Int J* 2012;5:67.

MŮJ

KAŽDÝ DEN

Jardiance®  
(empagliflozin)

... BEZ KV příhody  
... BEZ hospitalizace  
... BEZ dialýzy

SE POČÍTÁ

ZMĚNA PARADIGMATU  
**10** LET  
EMPA-REG  
OUTCOME®  
Pro vaše pacienty



SÍLA TROJÍ OCHRANY

**Zkrácená informace o léčivém přípravku:****Jardiance 10 mg potahované tablety**

**Složení:** Jardiance 10 mg: 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  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>. U pacientů s diabetem 2. typu se účinek empagliflozinu na snížení glykémie u pacientů s hodnotou eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> snižuje a u pacientů s hodnotou eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 děletrvající ketoacidózu a glukosurii. 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 malabsorpční glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 včetně empagliflozinu byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineu (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 diabetes mellitus II. typu byly hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem). \*Nejčastějším nežádoucím účinkem u dětí byla hypoglykemie. 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 Diabetes mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. \*Nejčastějším nežádoucím účinkem v klinickém hodnocení u chronického onemocnění ledvin byla dna a akutní selhání ledvin, které byly hlášeny častěji u pacientů, kteří dostávali placebo. Celkový bezpečnostní profil empagliflozinu byl obecně v rámci hodnocených indikací konzistentní. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchovávání:** 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 uchovávání. **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 52116 Ingelheim am Rhein, Německo.

\* V šimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku

Před předepsáním se prosím seznámte 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.cz](http://www.sukl.cz).

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o.; IČO: 48025976;  
Purkyňova 2121/3 · 110 00 Praha 1;  
[www.boehringer-ingelheim.cz](http://www.boehringer-ingelheim.cz);  
[MEDInfo.CZ@boehringer-ingelheim.com](mailto:MEDInfo.CZ@boehringer-ingelheim.com)  
PC-CZ-104161; datum přípravy: 8/2025

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

**ULTOMIRIS**<sup>®</sup>  
(ravulizumab)  
koncentrát pro infuzní roztok



**C5 inhibice<sup>†</sup>:**  
**Okamžitá. Úplná. Trvalá.<sup>1\*</sup>**

Okamžitá a úplná inhibice C5<sup>†</sup> je dosažena po prvním podání přípravku  
ULTOMIRIS<sup>®</sup> u pacientů s PNH a aHUS.<sup>1,2</sup>

Přípravek se podává intravenózní infuzí 1x za 8 týdnů.<sup>1\*\*</sup>

\* Trvalá inhibice C5<sup>†</sup> přetrvávala u všech pacientů po dobu 26 týdnů léčby přípravkem ULTOMIRIS<sup>®</sup> ve studiích fáze 3.<sup>1</sup>

\*\* 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<sup>®</sup>. 2. Rondeau E, et al. Kidney Int. 2020;97:1287-1296.

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

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

CZ-8152 | Datum přípravy: 10/2025

**AstraZeneca Czech Republic s.r.o.**

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | [www.astrazeneca.cz](http://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 a 1 100 mg/11 ml . 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. **Terapeutické indikace:** Ultomiris je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 10$  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  $\geq 10$  kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS), kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázána odpověď na ekulizumab. Ultomiris je, jako přídatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenii gravis (gMG), kteří vykazují pozitivitu na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR). Ultomiris je indikován k léčbě dospělých pacientů s Neuromyelitis optica a poruch jejího širšího spektra (NMOSD), kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4). **Dávkování a způsob podávání:** Dospělí pacienti s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD: Nasycovací dávka a následné udržovací dávky, podávané intravenózní infuzí, vycházejí z tělesné hmotnosti pacienta. Udržovací dávky podávané jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Informace o dávkovacím režimu ravulizumabu založeném na tělesné hmotnosti jsou uvedeny v SPC. Se souběžným používáním PE/PI (plazmaferézy nebo výměny plazmy nebo infuze čerstvé zmrazené plazmy) a ravulizumabu nejsou zkušenosti. Podávání PE/PI může snížit sérové hladiny ravulizumabu. **Zvláštní populace:** Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS a s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg jsou léčeni dle doporučeného dávkování pro dospělé. Dávkování a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 10$  kg až 20 kg je jednou za 4 týdny, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 20$  kg až 40 kg je jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost ravulizumabu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg jsou omezené. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností  $<30$  kg. Dávkování ravulizumabu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností  $<30$  kg je založeno na dávkování použitém u pediatrických pacientů s aHUS. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s gMG nebo NMOSD. Starší osoby: U pacientů s PNH, aHUS, gMG a NMOSD ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky. Porucha funkce ledvin: Není nutná úprava dávky. Porucha funkce jater: Bezpečnost a účinnost ravulizumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater studovány. **Způsob podání:** Pouze intravenózní infuze, podávat přes 0,2 $\mu$ 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 nevyčíslenou 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. Žávažná meningokoková infekce: Na základě mechanismu účinku ravulizumab zvyšuje náchylnost pacienta k meningokokové infekci/sepsi (N. meningitidis). Může se objevit meningokokové onemocnění vyvolané jakoukoli séro skupinou. 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 séro skupinám 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/sepsí. Všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na časné známky meningokokové infekce a sepsy. 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 kardiiovaskulární nestability nebo respirační tísně, mají se zavést vhodná podpůrná opatření. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné intravaskulární hemolýzy (více informací viz SPC) nejméně po dobu 16 týdnů. Ukončení léčby aHUS: O ukončení podávání ravulizumabu neexistují žádné konkrétní údaje. Pokud musí pacienti přerušit léčbu ravulizumabem, mají být průběžně sledováni ohledně známek a příznaků TMA. (Více informací viz SPC). Ukončení léčby gMG: gMG je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přerušili, 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 přerušili, proto mají být sledováni z hlediska příznaků recidivy onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky NMOSD, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. Přípravek Ultomiris obsahuje jako pomocnou látku polysorbát 80. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. **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:** Mezi velmi časté nežádoucí účinky (frekvence výskytu  $\geq 1/10$ ) patří: bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, průjem, pyrexie, nauzea, artralgie, bolest zad, únava, bolest břicha, závrať a infekce močových cest; mezi časté nežádoucí účinky ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): hypersenzitivita, zvracení, dyspepsie, urtikárie, pruritus, vyrážka, myalgie, svalové spazmy, onemocnění podobné chřipce, zimnice, astenie, reakce spojená s infuzí. Mezi méně časté nežádoucí účinky ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) ale zároveň nejzávažnějšími nežádoucími účinky patří: meningokoková infekce, diseminovaná gonokoková infekce, anafylaktická reakce. Více informací viz SPC. **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 krabičce, 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/1/19/1371/002-003. **Datum první registrace:** 2. července 2019. **Datum poslední revize textu:** 11. 9. 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.gov.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo AstraZeneca prostřednictvím portálu: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>.

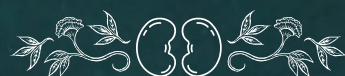
CZ-8152 | Datum přípravy: 10/2025

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

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



Její ledviny jsou zranitelné



# CHRAŇTE, co je vzácné

Zjistěte, jak může Lupkynis pomoci  
konkrétním pacientům s lupusovou nefritidou.<sup>1</sup>

Přípravek Lupkynis je indikován a hrazen<sup>2</sup> 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).<sup>1</sup>

 **Lupkynis**<sup>®</sup>   
(voklosporin) tobolky  
7,9 mg

Relevantní odpověď. Posun v léčbě.

 Otsuka

TENTO MATERIÁL JE URČEN POUZE  
PRO ZDRAVOTNICKÉ ODBORNÍKY

**REFERENCE:**

1. SPC LUPKYNIS<sup>®</sup>
2. Rozhodnutí LP Lupkynis, Sp. zn. SUKLS180994/2023

## Zkrácená informace o léčivém přípravku Lupkynis (voklosporin)



Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychle 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 7,9 mg měkké tobolky. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna měkká tobolka obsahuje 7,9 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/IV 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 zkušeností 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. Lékař má účinnost léčby vyhodnotit nejméně 24 týdnů po zahájení a posoudit rizika a přínos dalšího pokračování léčby. **Dávka se upravuje podle eGFR:** bližší podrobnosti jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (třída A, resp. B dle Childa-Pugh) je doporučená počáteční dávka 15,8 mg dvakrát denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugh) se podávání nedoporučuje. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s výchozí hodnotou eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se podávání přípravku Lupkynis doporučuje pouze v případě, že přínos převáží 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 m<sup>2</sup>), jejich léčba tímto přípravkem se nedoporučuje, pokud přínos nepřeváží riziko. V případě použití je doporučená počáteční dávka 15,8 mg dvakrát denně. **Starší pacienti:** Přípravek Lupkynis se nedoporučuje podávat pacientům ve věku > 75 let. **Pediatrická populace:** 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, klarithromycin). **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:** 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:** U pacientů léčených voklosporinem byly pozorovány nežádoucí účinky typu akutního zhoršení funkce ledvin nebo poklesu eGFR. V prvních čtyřech týdnech léčby voklosporinem byl pozorován hemodynamický pokles eGFR, který lze zvládnout úpravou dávky. U pacientů léčených jiným inhibítorem kalcineurinu byly hlášeny případy **čisté aplazie červené řady** (PRCA). Všichni tito pacienti měli rizikové faktory vzniku PRCA (infekce parvovirem B19, primární onemocnění nebo souběžně užívané léky způsobující PRCA). Při zjištění PRCA je třeba zvážit vysazení přípravku Lupkynis. Při podávání inhibitorů kalcineurinu, včetně voklosporinu, byla hlášena **hyperkalémie**, která může být závažná a vyžadovat léčbu. Riziko hyperkalémie se může zvýšit při současném užívání léčivých přípravků způsobujících hyperkalémii (např. draslík šetřících 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. Některé faktory mohou zvýšit riziko výskytu torsade de pointes nebo náhlého úmrtí: bradykardie; hypokalémie nebo hypomagnesémie; současné užívání jiných léčivých přípravků prodloužujících QTc a vrozené prodloužení QT intervalu. **Neurotoxicita:** Pacienti užívající imunosupresiva jako je voklosporin mají zvýšené riziko neurotoxicity. Při výskytu nebo zhoršení neurologických potíží je třeba zvážit sniže-

ní dávky nebo vysazení voklosporinu. **Vakcinace:** Vakcinace během léčby voklosporinem může být méně účinná. Je třeba se vyvarovat použití živých oslabených vakcín. **Současné podávání s jinými léčivými přípravky:** Bezpečnost a účinnost voklosporinu nebyla ověřována v kombinaci s cyklofosfamidem. **Pomocné látky:** **Sorbitol:** Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. **Sójový lecithin (potenciální rezidua z výrobního procesu):** Pacienti, u kterých se vyskytl anafylaktické reakce na sóju nebo arašidy, nesmí voklosporin užívat. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Současné podávání voklosporinu se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klarithromycin) 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. Při současném podávání voklosporinu se slabými inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky, po zahájení léčby se však doporučuje monitorování eGFR. Silné a středně silné induktoři CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, rifampicin, třezalka tečkovaná, efavirenz) se nedoporučuje podávat současně s voklosporinem. **Potenciál voklosporinu ovlivnit expozici jiným léčivým přípravkům:** **Substráty P-gp:** Opatrnosti je třeba v případě současného podávání voklosporinu s citlivými substráty P-gp, zejména pokud mají úzký terapeutický index (např. digoxin, dabigatran-etexilát, fexofenadin); **Substráty OAT-P1B1/OATP1B3:** 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:** Při současném použití s voklosporinem je třeba hladinu substrátů BCRP monitorovat – i malé změny koncentrace mohou vést k závažné toxicitě (např. rosuvastatin). **Těhotenství:** Podávání přípravku Lupkynis se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. **Kojení:** 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:** 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 %). Předepisující lékař se má seznámit s dalšími nežádoucími účinky uvedenými v Souhrnu údajů o přípravku. **Předávání:** Byly hlášeny případy náhodného předávkování voklosporinem; příznaky byly tremor a tachykardie. Příznaky předávkování jinými inhibitory kalcineurinu (které však u voklosporinu nebyly pozorovány) zahrnovaly bolest hlavy, nauzeu a zvracení, infekce, kopřivku, letargii, změny hladin elektrolytů a zvýšení krevní hladiny 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 dočasné 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 čísla:** EU/1/22/1678/001-002. **Datum revize:** 11/2025.

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

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.gov.cz](http://www.sukl.gov.cz). **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv [sukl.gov.cz/nezadouciciucinky](http://www.sukl.gov.cz/nezadouciciucinky) nebo firmě Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: [medinfo.czech@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.czech@swixxbiopharma.com)

IE-LUP-2300001

## PRŮLOM V LÉČBĚ INFEKČÍ ZPŮSOBENÝCH GRAMNEGATIVNÍMI BAKTERIEMI S REZISTENCÍ NA KARBAPENEMY

Fetcroja<sup>®</sup> je první schválený siderofor cefalosporin indikovaný k léčbě infekcí způsobených aerobními gramnegativními organismy u dospělých s omezenými možnostmi léčby<sup>1</sup>

**NYNÍ DOSTUPNÝ V ČR**

### Zkrácená informace o léčivém přípravku FETCROJA<sup>®</sup>

**Název přípravku:** Fetcroja 1 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** 1 injekční lahvička obsahuje cefiderocolu sulfas tosilas hydricus ekv. cefiderocolum 1 g. Jedna injekční lahvička obsahuje 7,64 mmol sodíku (přibližně 176 mg). V závislosti na způsobu rekonstituce je potřeba sledovat hranici doporučeného max. denního příjmu pro dospělého člověka, viz SPC bod 4.5. **Terapeutické indikace:** k léčbě infekcí způsobených aerobními gramnegativními organismy u dospělých s omezenými možnostmi léčby. Je nutno dbát oficiálních doporučení týkajících se správného použití antibakteriálních látek. **Dávkování a způsob podání:** Fetcroja má být používána k léčbě pacientů s omezenými možnostmi léčby a pouze po konzultaci s lékařem se zkušenostmi s léčbou infekčních onemocnění. U pacientů s normální funkcí ledvin (CrCl)  $\geq 90$  ml/min až  $< 120$  ml/min je doporučená dávka 2g po 8 hodinách. U pacientů se zvýšenou renální clearance (CrCl)  $\geq 120$  ml/min je doporučená dávka 2g po 6 hodinách. Dávkování u speciální populace viz SPC bod 4.2. **Způsob podání:** Intravenózní podání. Přípravek Fetcroja se podává intravenózní infuzí po dobu 3 hodin. Přečtěte si pozorně Návod k rekonstituci a naředění léčivého přípravku před jeho podáním v SPC v bodě 6.6. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku, a na jakékoli cefalosporinové antibakteriální léčivé přípravky. Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakékoli jiné betalaktamové antibakteriální látky (např. peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy). **Upozornění a opatření:** Byly hlášeny případy hypersenzitivních reakcí, proto je před zahájením terapie nutné pečlivě ověřit předchozí hypersenzitivní reakce na beta-laktamová antibiotika. Pokud dojde k závažné alergické reakci, musí se léčba přípravkem Fetcroja okamžitě ukončit a zahájit adekvátní neodkladná opatření. V souvislosti s léčbou cefiderokolem byl hlášen průjem vyvolaný bakteriemi CDAD (Clostridioides difficile-associated diarrhoea). Podání cefalosporinů bývá spojováno s potenciálem vyvolání záchvatů křečí. Cefiderokol není účinný proti většině grampozitivních organismů a anaerobů. Ve studii u kriticky nemocných pacientů s infekcí způsobenými gramnegativními bakteriemi rezistentní vůči karbapenemu, byla pozorována vyšší mortalita ve srovnání s pacienty léčenými BAT (Best Available Therapy). Použití cefiderokolu

může mít za následek přemnožení necitlivých organismů. Cefiderokol může vykazovat falešně pozitivní výsledky na diagnostickém proužku při rozboru moči. V průběhu léčby cefiderokolem se mohou vyskytnout pozitivní výsledky přímého či nepřímého Coombsova testu. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Na základě dostupných studií se nepředpokládá výskyt významných lékových interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání sodné soli cefiderokolu těhotným ženám jsou omezené, proto se Fetcroja v těhotenství nedoporučuje. Není známo, zda se Fetcroja/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Účinek cefiderokolu na fertilitu u člověka nebyl studován. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem (8,2%), zvracení (3,6%), nauzea (3,3%) a kašel (2%). Časté nežádoucí účinky zahrnují: kandidózy, vyrážky, bolest/erythém/flebitida v místě infuze/injekce, zvýšené hladiny aminotransferáz, jaterních testů a jaterních enzymů. Seznamte se, prosím, s úplným seznamem nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8. **Uchovávání:** v chladničce (2-8°C). **Držitel registračního rozhodnutí:** Shionogi B.V., Herengracht 464, Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/20/1434/001. **Datum revize textu:** 13.1.2025. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek má stanovenou maximální cenu. Uhrada zdravotní pojišťovny stanovena nebyla. REF-16804

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4, Tel.: +420 296 183 236. Podrobné informace o léčivém přípravku jsou rovněž uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/> nahlasit-nezadouci-ucinek nebo firmě Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. prostřednictvím e-mailu: [mail.cz@sobi.com](mailto:mail.cz@sobi.com)

1. Fetcroja<sup>®</sup> (cefiderokol) Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetcroja-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetcroja-epar-product-information_en.pdf). [Dostupné od listopadu 2022].

Sobi je ochrannou známkou Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). ©2025 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Všechna práva vyhrazena. PP-26869 | březen 2025

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.

Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4. Tel.: +420 296 183 236