postgraduální nefrologie

číslo 2

nezávislý informační bulletin | ročník XXIV | červen 2026

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

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

MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D., DBA
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., MBA, FASN, FERA, FISN
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

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

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

3 Preemptivní transplantace – optimální způsob náhrady funkce ledvin
Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

NÁZOR HOSTA

9 Systémová léčba renálního karcinomu – aktuální přehled a pokroky
Prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

14 Historie (první) umělé ledviny v České republice
MUDr. Jana Lachmanová

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

27 Vliv poklesu proteinurie po léčbě sparsentanem na výslednou glomerulární filtraci u IgA nefropatie
Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

30 Inhibitor komplementu iptakopan zpomaluje progresi IgA nefropatie
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN, FISN

33 Účinek dapagliflozinu na kostní metabolismus u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin
MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FERA, FASN, FISN

37 Dapagliflozin u pacientů s chronickou renální insuficiencí na podkladě Fabryho choroby
Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

39 Vztah mezi matrixovými metaloproteinázami a těžkými kovy (kadmiem, olovem a arzenem) a selenem u chronického onemocnění ledvin
Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.; PhDr. MUDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D.

42 Účinek baxdrostatu na 24hodinový ambulantní krevní tlak u pacientů s rezistentní hypertenzí (Bax24): randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze III
Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

44 Sofistikovaná analýza kontinuálního monitorování relativní změny krevního objemu (RBV) dokáže předpovědět riziko intradialyzační hypotenze během následující hodiny hemodialyzační procedury
Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

47 Vliv indukční imunosupresivní terapie na infekci BK virem v časném potransplantačním období
MUDr. Ester Kurašová

KAZUISTIKY

49 Erdheimova–Chesterova choroba: vzácné systémové onemocnění pohledem nefrologa – kazuistiky
MUDr. Natálie Hourová; MUDr. Petra Hubíková a kol.

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

MEDICAL TRIBUNE CZ

Redakce: Jitka Štěrbová, 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 © 2026 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.

Preemptivní transplantace – optimální způsob náhrady funkce ledvin

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.
I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň
Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

SOUHRN
Transplantace ledviny je optimální způsob léčby pacientů s chronickým selháním ledvin. Nejlepších výsledků lze dosáhnout při provedení transplantace orgánu ze žijícího nebo zemřelého dárce preemptivně bez předchozí léčby dialýzou s ideálním načasováním při poklesu glomerulární filtrace na < 10 ml/min/1,73 m². Naopak s narůstající dobou dialýzy před transplantací se výsledky dále zhoršují. Zastoupení preemptivních transplantací je i ve vyspělých státech nízké především pro nedostatečnou a příliš pozdní edukaci pacientů. Krátká doba čekání na transplantaci ledviny je předpokladem pro výrazné zvýšení počtu preemptivních transplantací v České republice.

KLÍČOVÁ SLOVA: transplantace ledviny – preemptivní – náhrada funkce ledvin – mortalita – přežití štěpu

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD) představuje z globálního pohledu významný zdravotní problém. Téměř 800 milionů dospělých pacientů mělo různé stadium CKD podle systematické analýzy z roku 2023, což odpovídá globální prevalenci 14,2 %.[1] Kromě významného dopadu na mortalitu dospěje řada pacientů s CKD do terminálního stadia s potřebou náhrady funkce ledvin. Pouze v Evropské unii je více než 500 000 pacientů léčeno náhradou funkce ledvin zahrnující hemodialýzu, peritoneální dialýzu a transplantaci ledviny.[2] Panuje obecná shoda, že transplantace ledviny je nejlepším způsobem náhrady funkce ledvin nejen z ekonomického hlediska a kvality života, ale především z důvodu výrazného snížení mortality.[3] V porovnání s pacienty na čekací listině je benefit transplantace patrný napříč věkovými skupinami.[3]

Výhody preemptivní transplantace

Pokud je pacient indikován k transplantaci ledviny, je logickým cílem maximalizovat užitek, který tento způsob léčby nabízí. Řada velmi rozsáhlých observačních studií identifikovala dobu dialyzační léčby před transplantací jako významný rizikový faktor pro nárůst mortality, zvýšené riziko selhání štěpu včetně selhání štěpu cenzurovaného na úmrtí s funkčním štěpem po transplantaci od žijícího nebo zemřelého dárce.[4,5] Prvotní data byla později potvrzena novějšími studiemi zahrnujícími i soubory pacientů z Evropy.[6–8] Reportované výsledky byly v mnohorozměrných analýzách adjustovány na dostupné demografické charakteristiky příjemců a dárců, komorbidity, senzibilizaci před transplantací, neshody lidských leukocytárních antigenů (human leukocyte antigens, HLA) a v některých případech i na potransplantační komplikace, jako je např. akutní rejekce či opožděný nástup funkce štěpu, přesto je nutné zdůraznit limitaci všech studií pro jejich observační charakter často čerpající z dat velkých registrů. Na druhou stranu je zjevné, že randomizovaná studie hodnotící vliv délky doby dialýzy před transplantací není proveditelná.

Ze studií prokazujících negativní vliv doby dialyzační léčby současně vyplývalo, že nejlepších výsledků transplantace z pohledu přežití pacientů i štěpů je dosahováno preemptivní transplantací v době před zahájením dialyzační léčby.[4–8] Rozdíly byly z klinického pohledu dramatické. Například ve francouzském registru (> 20 000 pacientů, ~10 % žijících dárců) dosahovalo desetileté přežití štěpů u preemptivní transplantace 80 % v porovnání s 61 % u transplantace po zahájení dialýzy se signifikantním rozdílem i při velmi krátkém (< 6 měsíců) trvání dialýzy.[7] Recentní studie ukázala výhodu preemptivních transplantací při využití štěpů od rizikových marginálních zemřelých dárců s velmi vysokým indexem profilu dárce (index kvality ledviny od zemřelého dárce [Kidney Donor Profile Index, KDPI] ≥ 85 %) s lepším přežitím štěpů než u transplantace po zahájení dialýzy u srovnatelných

TAB. 1 Faktory vysvětlující snížení mortality a selhání štěpu u preemptivní transplantace

Potenciální faktory	Mechanismus působení
Časové zkreslení[a] při sledování pacientů a reziduální renální funkce	Nezahrnutí doby do selhání ledvin a doby náhrady funkce dialýzou může zvýhodnit pacienty s preemptivní transplantací, vliv reziduální funkce na přežití štěpu
Zabránění morbiditám asociovaným s dialýzou	Progrese kardiovaskulárních komplikací, zvýšená inflamace, kostní nemoc
Imunologické faktory	Vyšší reaktivita T-lymfocytů po zahájení dialýzy, tvorba anti-HLA protilátek
Selekce pacientů	Vyšší socioekonomický status, méně komorbidit, lepší spolupráce

[a] *lead-time bias (zkreslení vznikající rozdílnou dobou zahájení sledování)*
HLA – *lidské leukocytární antigeny, human leukocyte antigens*

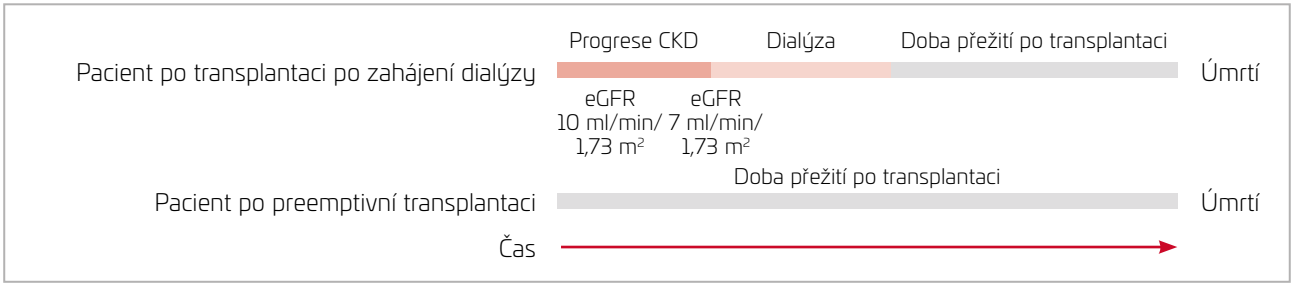
dárců, respektive s podobným přežitím jako u výrazně méně rizikových dárců (KDPI 51–84 %).[9] Dvě poslední metaanalýzy dokladovaly u preemptivní transplantace snížené riziko úmrtí a selhání štěpu.[10,11] Méně robustní data jsou k dispozici pro posouzení výhodnosti preemptivní retransplantace. Starší studie dokonce ukazovaly vyšší riziko selhání štěpu u preemptivní retransplantace, paradoxně při současném potvrzení negativního dopadu dlouhé doby čekání na transplantaci po selhání prvního štěpu.[12] Nicméně podle novějších analýz registrů ze Spojených států amerických a Francie není expozice pacienta dialyzační léčbě po selhání štěpu výhodná. Naopak preemptivní retransplantace vede ke snížení mortality a selhání štěpu, narůstající doba čekání je spojena s horšími výsledky.[13,14] Výjimku pravděpodobně představuje skupina pacientů s časným (< 12 měsíců) selháním prvního štěpu.[13] V souladu s výše uvedenými studiemi doporučují aktuální guidelines Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) preemptivní transplantaci ledviny (s preferencí od žijícího dárce) u všech vhodných pacientů s CKD. Jedná se o silné doporučení s vysokou kvalitou důkazů (stupeň 1A).[15]

Existuje bezpečná doba dialýzy před transplantací?

Velmi často je diskutována otázka, zda velmi krátká doba dialyzační léčby před transplantací je reálnou příčinou zhoršených výsledků. Observační studie často limitované malým počtem pacientů s krátkou dobou dialýzy před transplantací nemohou přinést jednoznačný závěr. Nicméně analýzy skutečně rozsáhlých souborů prokázaly negativní dopad krátké dialýzy (< 6 měsíců).[4,5,7] Jiní autoři vysvětlují rozdíly v přežívání pacientů zkreslením v podobě nestejné doby zahájení sledování pacienta (tzv. lead time bias), které znevýhodňuje pacienty po transplantaci provedené až po zahájení dialýzy.[16] Detailně vliv trvání dialýzy před transplantací studovali kanadští autoři, kteří v mnohorozměrných analýzách prokázali nelineární negativní dopad trvání dialýzy na mortalitu po transplantaci. Největší význam měly první tři roky dialýzy se zvýšením relativního rizika úmrtí o 42 % na každý rok dialýzy, zatímco po třetím roce se riziko zvyšovalo jen o 5 %.[8] V souhrnu lze konstatovat, že i krátká doba dialýzy před transplantací může mít potenciál zhoršovat výsledky a transplantace by neměla být zbytečně odkládána.

Mechanismy vysvětlující benefit preemptivní transplantace

Je spekulováno o řadě faktorů, které by mohly být příčinou lepších výsledků preemptivní transplantace či obecněji negativního dopadu narůstající doby dialyzační léčby před transplantací. Hlavní možnosti shrnuje **tabulka 1**. Relevantním faktorem, který může částečně vysvětlit především snížení mortality, je zkreslení dané nestejnou dobou zahájení sledování pacienta po preemptivní transplantaci v porovnání s transplantací po náhradě funkce ledvin. Nezahrnutí období predialýzy a doby s dialýzou časově zvýhodňuje preemptivní transplantaci (**obr. 1**). Při pokusu o kalkulaci výše uvedeného časového období nebyl v aus-



OBR. 1 Časové zkreslení při sledování pacienta po preemptivní transplantaci a po transplantaci po zahájení dialýzy. Na obrázku je přežití obou pacientů shodné při hodnocení od doby, kdy byla reziduální funkce ledvin 10 ml/min/1,73 m². Samotné přežití po transplantaci je však delší u preemptivní transplantace.

CKD – *chronické onemocnění ledvin;* eGFR – *odhadovaná glomerulární filtrace*

tralském registru rozdíl v přežití pacientů po preemptivní transplantaci od žijícího dárce v porovnání s velmi krátkou dobou dialýzy.[16] Je nutné zdůraznit, že odhad doby progrese terminální fáze chronického onemocnění ledvin do zahájení dialýzy je zatížen nepřesností. Významný dopad doby trvání predialyzační fáze byl navíc opakovaně zpochybněn řadou studií, které neprokázaly vliv reziduální renální funkce na výsledky preemptivní transplantace. Přežití štěpu, a dokonce i mortalita jsou podobné u preemptivní transplantace provedené v poměrně širokém rozmezí glomerulární filtrace (< 10 ml/min/1,73 m² až > 20 ml/min/1,73 m²).[17–20]

Zabránění expozici dialýze a s ní asociované rychlé progresi kardiovaskulárních komplikací, především hypertrofie levé komory srdeční a vaskulárních kalcifikací, je důležitou výhodou preemptivní transplantace, která může vysvětlit pokles kardiovaskulární mortality a morbidity.[6,11] Podkladem jsou nejen dlouhodobé faktory (zvýšená inflamace, malnutrice, kostní nemoc), ale i opakované hemodynamické inzulty spojené s hemodialyzační procedurou. Subklinické epizody segmentární myokardiální ischemie v průběhu dialýzy kumulativně vedou k fibrózní přestavbě myokardu, snížení systolické funkce levé komory a k nárůstu výskytu kardiovaskulárních příhod.[21–23] Analogicky je dokumentován pokles perfuze mozku.[24] Významný systémový hemodynamický efekt byl popsán také u peritoneální dialýzy.[25] Starší teorie předpokládaly roli imunologických mechanismů vzhledem k tomu, že zahájení dialýzy vede ke zlepšení funkce T-lymfocytů. Navíc jedna z pilotních studií prokázala nižší výskyt akutní rejekce po preemptivní transplantaci od žijících dárců.[5] Rozdíly v rejekci však nebyly popsány u zemřelých dárců a novější studie včetně metaanalýz je nepotvrdily ani u žijících dárců.[10,11] Přestože některé studie adjustovaly přežití štěpů na hodnotu panel-reaktivních protilátek, nejsou zatím k dispozici detailní data porovnávající přítomnost preformovaných dárcovsky specifických anti-HLA protilátek a výskyt protilátkami zprostředkované rejekce u preemptivní transplantace a transplantace po zahájení dialýzy.

V neposlední řadě je třeba zdůraznit vliv selekce pacientů, kteří jsou indikováni k preemptivní transplantaci. Vyšší zastoupení mají pacienti s méně komorbiditami (kardiovaskulární, diabetes mellitus), s polycystickou chorobou ledvin, pacienti bělošské rasy (především ve Spojených státech amerických), s vyšším stupněm vzdělání a privátním pojištěním.[7,20,26] Přes maximální snahu adjustovat statistické analýzy na výše uvedené faktory se zde musejí projevit limity dané charakterem studií, současně je pravděpodobná skrytá selekce pacientů s lepší adherencí k léčbě. Z pohledu metodiky je relevantní analýza pouze pacientů, kteří byli preemptivně zařazeni na čekací listinu.[7] Rozdíl v přežití štěpu byl méně vyjádřen, nicméně přežití zůstalo signifikantně vyšší u preemptivní transplantace, přestože byla doba trvání dialýzy u preemptivně zařazených pacientů na čekací listinu poměrně krátká (cca 1 rok).[7]

Kdy indikovat preemptivní transplantaci

Vzhledem k tomu, že transplantace při vyšší reziduální funkci není spojena s lepšími výsledky, je logické preemptivní transplantaci načasovat až do velmi pozdní fáze chronického selhání ledvin, kdy je předpoklad zahájení dialýzy v horizontu jednotek měsíců. Guidelines KDIGO doporučují preemptivní transplantaci při glomerulární filtraci < 10 ml/min/1,73 m² či dříve při symptomech, což je ve shodě s více než dvacet let starým a stále platným doporučením České transplantační společnosti (**tab. 2**). Nízká hodnota reziduální renální funkce je plně odůvodněná i z pohledu bezpečnosti pacientů a v souladu s opuštěním konceptu časného zahájení náhrady funkce ledvin, jehož výhody byly rozporovány řadou studií.[27,28] Definitivní odpověď přinesla randomizovaná studie IDEAL, která neprokázala snížení mortality ani morbidity u časného zahájení hemodialýzy a doložila možnost oddálení dialýzy o šest měsíců při pozdním zahájení.[29]

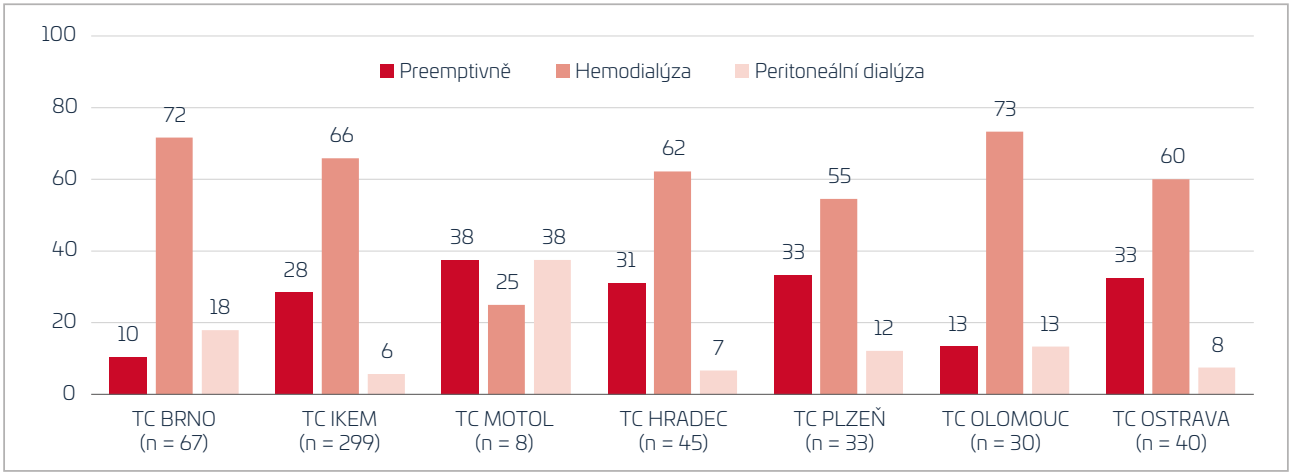
TAB. 2 Doporučení České transplantační společnosti pro preemptivní aktivní zařazení na čekací listinu k transplantaci ledviny od zemřelého dárce

Chronické onemocnění ledvin s odhadem potřeby náhrady funkce ledvin do ≤ 3 měsíců nebo odhadovanou glomerulární filtrací < 0,17 ml/s/1,73 m²
Absence žijícího dárce
Vyšetření v transplantačním centru

Cesty ke zvýšení počtu preemptivních transplantací

Recentní publikace z USA ukazuje na stagnující zastoupení preemptivních transplantací okolo 9 % u zemřelých dárců a 33 % v případě žijících dárců.[20] V Evropě podle registru Evropské renální asociace (ERA) zahájilo v roce 2023 náhradu funkce ledvin preemptivní transplantací pouze 6 % pacientů, což odpovídá 19 % ze všech provedených transplantací s obrovskými rozdíly mezi jednotlivými státy a regiony.[30] Na rozdíl od USA byl v Evropě jasný trend zvýšení počtu preemptivních transplantací po roce 2000: ze 7 % v roce 2000 na 18 % v roce 2019 (ze žijícího dárce: 21 % → 43 %, ze zemřelého dárce: 4 % → 11 %). Práce bohužel hodnotila pouze 12 evropských států.[31]

Referování pacienta do nefrologické péče je samozřejmě podmínkou k dosažení preemptivní transplantace, nicméně ani to samotné nestačí. Ukazuje se, že klíčovou roli hrají včasná edukace pacienta a výběr metody náhrady funkce ledvin s cílem dosáhnout transplantace jako první volby.[32,33] Někteří autoři navrhují zahájit edukaci při glomerulární filtraci < 30 ml/min/1,73 m² a výběr metody při filtraci < 20 ml/min/1,73 m².[32] V malé randomizované studii vedlo posílení péče středním zdravotnickým personálem zaměřené na sledování klinického stavu a opakované edukace k navýšení počtu výkonů peritoneální



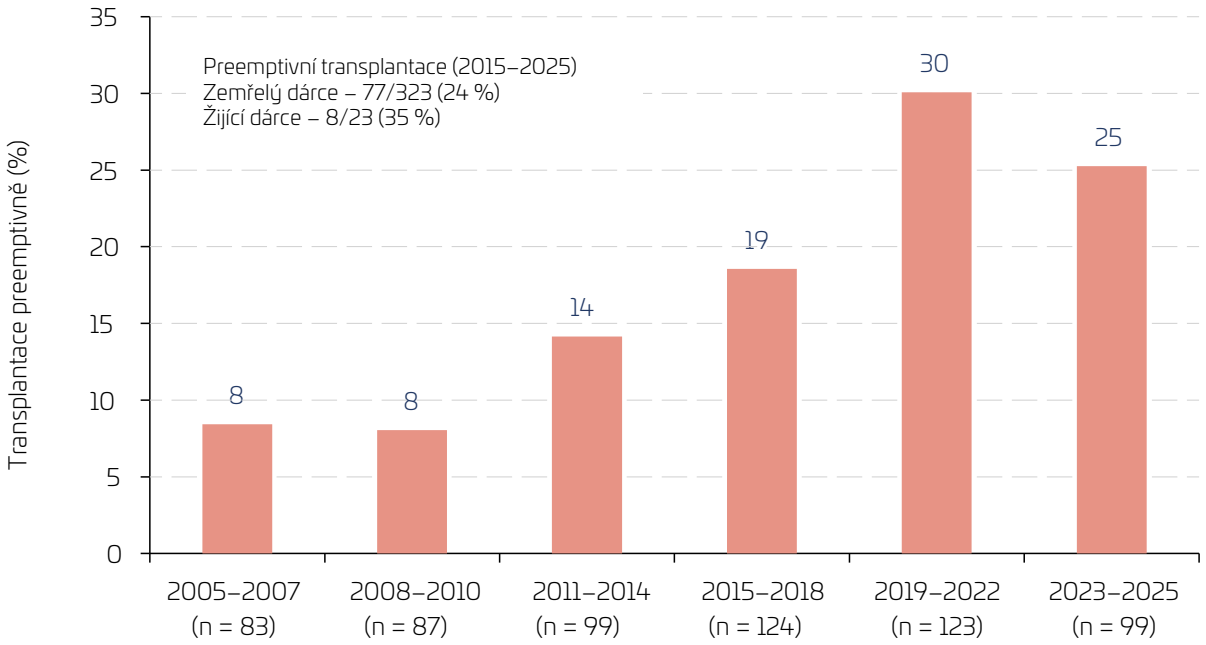
OBR. 2 Podíl nově zařazených pacientů na čekací listinu na transplantaci ledviny v ČR v roce 2025 podle způsobu náhrady funkce ledvin. Údaje zahrnují zařazení se statusem „aktivně čekající" i „dočasně vyřazen". Hodnoty na horizontální ose představují počet zařazených pacientů v jednotlivých transplantačních centrech, sloupce znázorňují procentuální zastoupení jednotlivých způsobů náhrady funkce ledvin v době prvního zařazení.

(poděkování Mgr. Michaele Vrbové, Koordinační středisko transplantací)

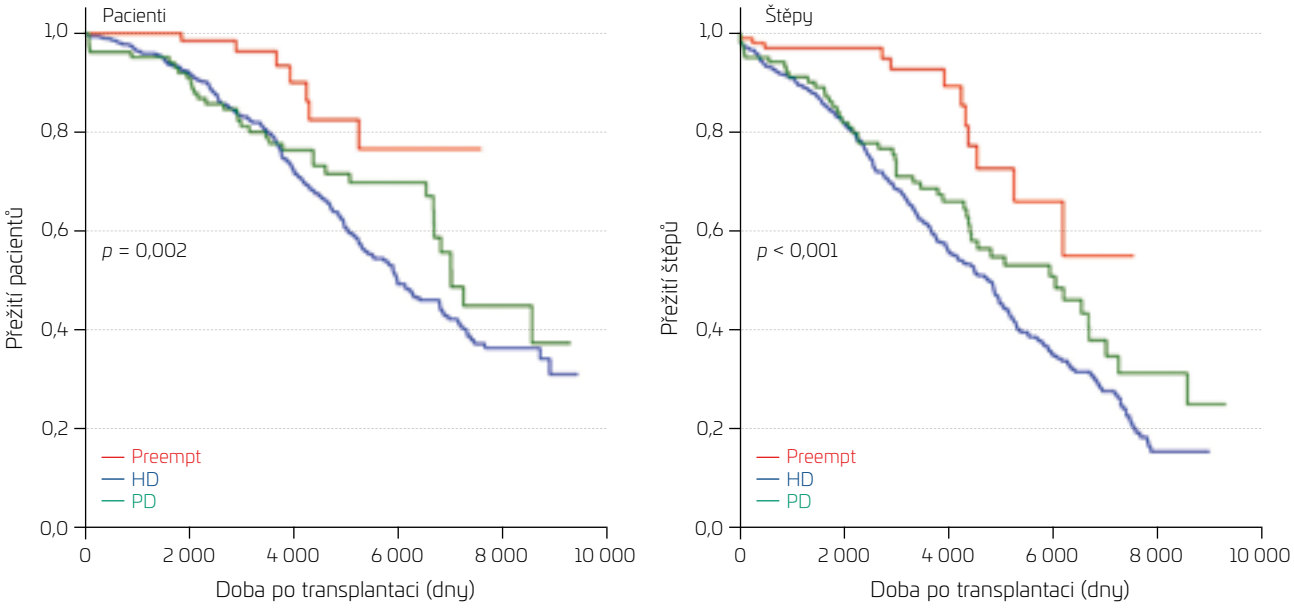
dialýzy a preemptivních transplantací.[34] Podobné výsledky přinášejí také rozsáhlé observační studie.[35] Lze jistě zmínit řadu dalších překážek preemptivní transplantace, např. pozdní reference pacienta do transplantačního centra, nedostatek zemřelých dárců orgánů a dlouhé čekací doby, příliš dlouhé vyšetřování žijících dárců nebo kandidátů transplantace.[31]

Preemptivně v ČR?

Podmínky pro zásadní zastoupení preemptivních transplantací v České republice by teoreticky měly být velmi příznivé vzhledem ke krátké čekací době na transplantaci. V roce 2024 byl medián čekání na transplantaci od aktivního zařazení pacienta pět měsíců s určitými rozdíly mezi jednotlivými centry (2,5–7,5 měsíce), což ale ve všech případech představuje mimořádně krátkou dobu v celosvětovém či evropském srovnání. Bohužel však zaostáváme v plnění další nezbytné podmínky, kterou je preemptivní zařazení pacienta na čekací listinu. Ze zdrojů koordinačního střediska transplantací jsou dostupné údaje pouze o náhradě funkce ledvin v době prvního zařazení pacienta, které běžně zahrnuje status „dočasně vyřazen". I při tomto nadhodnocení je pouze v některých centrech preemptivně zařazeno alespoň 30 % pacientů (**obr. 2**).



OBR. 3 Zastoupení preemptivních transplantací v transplantačním centru FN Plzeň



Náhrada funkce před transplantací	1 rok	5 let	10 let
Preemptivní (n = 105)	100 %	100 %	96 %
HD (n = 494)	99 %	93 %	79 %
PD (n = 105)	96 %	92 %	78 %

Náhrada funkce před transplantací	1 rok	5 let	10 let
Preemptivní (n = 105)	98 %	97 %	93 %
HD (n = 494)	95 %	84 %	61 %
PD (n = 105)	95 %	85 %	69 %

OBR. 4 Přežívání pacientů a štěpů v transplantačním centru FN Plzeň v letech 2005–2024 podle náhrady funkce ledvin před transplantací. Pro stanovení přežívání pacientů je sledování zajištěno i po selhání štěpu až do doby úmrtí na dialýze. Přežívání štěpu zobrazuje celkové přežívání necenzorované na úmrtí s funkčním štěpem. K výpočtu je užita Kaplanova–Meierova analýza, skupiny jsou porovnány log-rank testem a Holmovým–Šídákovým testem pro srovnání více skupin.
HD – *hemodialýza;* PD – *peritoneální dialýza;* Preempt – *preemptivní*

Publikované údaje o zastoupení preemptivních transplantací v ČR nejsou dostupné. Dlouhodobé zkušenosti z našeho transplantačního centra ve FN Plzeň ale ukazují, že systematickou edukací a spoluprací s dialyzačními středisky lze dosáhnout vysokého zastoupení preemptivních transplantací. Od roku 2005 se podíl preemptivních transplantací zvýšil z 8 % na 28 % v období od roku 2019 (**obr. 3**). Je třeba zdůraznit, že v absolutních číslech se dominantně jedná o transplantace ze zemřelých dárců, těchto výkonů je preemptivně provedena jedna čtvrtina v porovnání s 11 % ve vyspělé Evropě. Krátkodobé i dlouhodobé výsledky jsou excelentní a převyšují přežití pacientů i štěpů u transplantace provedené po zahájení náhrady funkce ledvin (**obr. 4**).

Závěr

Preemptivní transplantace ze žijícího nebo zemřelého dárce by měla být preferovanou metodou náhrady funkce ledvin vzhledem k nižší mortalitě a lepšímu přežívání štěpů v porovnání s transplantací provedenou až po zahájení dialýzy, byť rozdíly při velmi krátké době dialyzační léčby nejsou konzistentně prokazovány. Vyšší reziduální renální funkce v době preemptivní transplantace nevede k dalšímu zlepšení. Transplantace by optimálně měla být načasována při hodnotách glomerulární filtrace < 10 ml/min/1,73 m². Zastoupení preemptivních transplantací v Evropě se kontinuálně zvyšuje, nadále však zůstává neuspokojivé především u transplantací ze zemřelých dárců s dramatickými rozdíly mezi státy i regiony. Vyššímu rozšíření brání především nedostatečná a pozdní edukace pacientů a ošetřujících lékařů. V podmínkách ČR lze dosahovat vysokého podílu (> 25 %) preemptivních transplantací při kombinaci systematické edukace a krátké čekací doby na transplantaci.

Práce byla podpořena programem Cooperatio Univerzity Karlovy ve vědních oborech „Imunita a infekce" a „Interní obory" a projektem „Integrace biomedicínského výzkumu a zdravotní péče v metropolitní oblasti Plzeň", reg. č. CZ.02.01.01/00/23_021/0008828 – spolufinancováno Evropskou unií a státním rozpočtem České republiky. Poděkování personálu spolupracujících dialyzačních středisek, která se podílejí na programu preemptivních transplantací v Transplantačním centru FN Plzeň – I. interní klinika FN Plzeň, B. Braun Plzeň, Privamed-Healthia Plzeň, FMC Sokolov, FMC Karlovy Vary, FMC Mariánské Lázně a Klatovská nemocnice.

LITERATURA

1. GBD 2023 Chronic Kidney Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990–2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. Lancet 2025;406:2461–2482.
2. Ortiz A, Kramer A, Stel VS. Over 500,000 people on kidney replacement therapy in the European Union. Nephrol Dial Transplant 2026:gfag017. [Epub ahead of print].
3. Strohmaier S, Wallisch C, Kammer M, et al. Survival benefit of first single-organ deceased donor kidney transplantation compared with long-term dialysis across ages in transplant-eligible patients with kidney failure. JAMA Netw Open 2022;5:e2234971.
4. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. Kidney Int 2000;58:1311–1317.
5. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. N Engl J Med 2001;344:726–731.
6. Helanterä I, Salmela K, Kyllönen L, et al. Pretransplant dialysis duration and risk of death after kidney transplantation in the current era. Transplantation 2014;98:458–464.
7. Prézelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, et al. Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. Nephrol Dial Transplant 2019;34:538–545.
8. Fu R, Kim SJ, de Oliveira C, Coyte PC. An instrumental variable approach confirms that the duration of pretransplant dialysis has a negative impact on the survival of kidney transplant recipients and quantifies the risk. Kidney Int 2019;96:450–459.
9. Kadatz MJ, Gill J, Lan JH, et al. The benefits of preemptive transplantation using high-kidney donor profile index kidneys. Clin J Am Soc Nephrol 2023;18:634–643.
10. Azegami T, Kounoue N, Sofue T, et al. Efficacy of pre-emptive kidney transplantation for adults with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail 2023;45:2169618.
11. Rana Magar R, Knight SR, Maggiore U, et al. What are the benefits of preemptive versus non-preemptive kidney transplantation? A systematic review and meta-analysis. Transplant Rev (Orlando) 2023;37:100798.
12. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Baird BC, et al. The role of pre-emptive re-transplant in graft and recipient outcome. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1355–1364.
13. Johnston O, Rose CL, Gill JS. Risks and benefits of preemptive second kidney transplantation. Transplantation 2013;95:705–710.
14. Girerd S, Girerd N, Duarte K, et al. Preemptive second kidney transplantation is associated with better graft survival compared with non-preemptive second transplantation: a multicenter French 2000-2014 cohort study. Transpl Int 2018;31:408–423.
15. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. Transplantation 2020;104:S11–S103.
16. Irish GL, Chadban S, McDonald S, Clayton PA. Quantifying lead time bias when estimating patient survival in preemptive living kidney donor transplantation. Am J Transplant 2019;19:3367-3376.
17. Ishani A, Ibrahim HN, Gilbertson D, Collins AJ. The impact of residual renal function on graft and patient survival rates in recipients of preemptive renal transplants. Am J Kidney Dis 2003;42:1275–1282.
18. Akkina SK, Connaire JJ, Snyder JJ, et al. Earlier is not necessarily better in preemptive kidney transplantation. Am J Transplant 2008;8:2071–2076.
19. Grams ME, Massie AB, Coresh J, Segev DL. Trends in the timing of pre-emptive kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2011;22:1615-1620.
20. Kumar A, Bonnell L, Kuppachi S. Early pre-emptive kidney transplant does not offer any mortality benefits: a study of trends in pre-emptive kidney transplantation over the last two decades. Transplant Proc 2025;57:538–543.
21. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:19–26.
22. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1925–1931.
23. Buchanan C, Mohammed A, Cox E, et al. Intradialytic cardiac magnetic resonance imaging to assess cardiovascular responses in a short-term trial of hemodiafiltration and hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2017;28:1269–1277.
24. Polinder-Bos HA, Garcia DV, Kuipers J, et al. Hemodialysis induces an acute decline in cerebral blood flow in elderly patients. J Am Soc Nephrol 2018;29:1317-1325.
25. Selby NM, Fonseca S, Hulme L, et al. Automated peritoneal dialysis has significant effects on systemic hemodynamics. Perit Dial Int 2006;26:328–335.
26. Jay CL, Dean PG, Helmick RA, Stegall MD. Reassessing preemptive kidney transplantation in the United States: are we making progress? Transplantation 2016;100:1120–1127.
27. Rosansky SJ, Eggers P, Jackson K, et al. Early start of hemodialysis may be harmful. Arch Intern Med 2011;171:396–403.
28. Rosansky S, Glassock RJ, Clark WF. Early start of dialysis: a critical review. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:1222–1228.
29. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. N Engl J Med 2010;363:609–619.
30. Hoekstra MWF, Boenink R, Bonthuis M, et al. The ERA Registry Annual Report 2023: epidemiology of kidney replacement therapy in Europe, with a focus on age comparisons. Clin Kidney J 2026;19:sfaf036.
31. Kramer A, Boenink R, Mercado Vergara CG, et al. Time trends in preemptive kidney transplantation in Europe: an ERA Registry study. Nephrol Dial Transplant 2024;39:2100–2112.
32. Fishbane S, Nair V. Opportunities for increasing the rate of preemptive kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2018;13:1280–1282.
33. Knight RJ, Teeter LD, Graviss EA, et al. Barriers to preemptive renal transplantation: a single-center questionnaire study. Transplantation 2015;99:576–579.
34. Fishbane S, Agoritsas S, Bellucci A, et al. Augmented nurse care management in CKD stages 4 to 5: a randomized trial. Am J Kidney Dis 2017;70:498–505.
35. O'Keeffe H, Donne R, Kalra PA, Ali I. Outcomes of patients in a pre-dialysis clinic and implications for shared decision making. Clin Kidney J 2025;18:sfaf211.

Systémová léčba renálního karcinomu – aktuální přehled a pokroky

Prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
Onkologická klinika 2. LF UK a Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha

SOUHRN
Renální karcinom (RCC) tvoří přibližně 2–3 % všech malignit u dospělých. Česká republika patří k zemím s nejvyšší incidencí a mortalitou tohoto onemocnění na světě. V roce 2024 bylo hlášeno 3 469 nových případů a 864 úmrtí. Systémová léčba RCC prošla v posledních letech zásadní proměnou. U lokalizovaného a lokálně pokročilého světlobuněčného RCC se do rutinní praxe dostala adjuvantní imunoterapie pembrolizumabem jako jediný perioperační přístup s prokázaným přínosem pro celkové přežití. U metastazujícího onemocnění se standard přesunul od monoterapie tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) k režimům kombinujícím inhibitory kontrolních bodů imunity (ICI) s inhibitory receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor nebo k duální imunoterapii nivolumabem a ipilimumabem. Praktická otázka již dnes většinou nezní, zda imunoterapii použít, ale který ze čtyř registrovaných režimů zvolit s ohledem na rizikovou klasifikaci International Metastatic RCC Database Consortium, dynamiku onemocnění a profil toxicity. V sekvenci léčby po selhání ICI v první linii přibylo klíčové zjištění, že opakované podání ICI (ICI rechallenge) nemá dostatečný efekt, zatímco belzutifan, první inhibitor hypoxií indukovatelného faktoru 2α, vstoupil do pozdních linií léčby jako nová třída s odlišným mechanismem účinku. U nesvětlobuněčných karcinomů ledvin se léčba odklání od jednotného přístupu k podtypově orientované strategii. Léčbou volby jsou kabozantinib a kombinace ICI + TKI.

KLÍČOVÁ SLOVA: karcinom ledvin – imunoterapie – inhibitory kontrolních bodů – adjuvantní léčba – belzutifan – sekvenční léčba

Úvod

Renální karcinom (RCC) je druhým nejčastějším urologickým nádorem a tvoří přibližně 2–3 % všech malignit u dospělých. Česká republika patří historicky k zemím s nejvyšší incidencí karcinomu ledviny na světě: v roce 2024 bylo hlášeno 3 469 nových případů (což představuje mírný nárůst) a 864 úmrtí (naopak mírný pokles). Onemocnění postihuje přibližně dvakrát častěji muže než ženy a nejčastěji je diagnostikováno ve věkové skupině 65–69 let. Mezi prokázané rizikové faktory patří kouření cigaret, obezita, arteriální hypertenze a genetické predispozice, včetně von Hippelovy–Lindauovy choroby. Díky rozšíření zobrazovacích metod je dnes přibližně 50 % nádorů zachyceno v prvním klinickém stadiu. Na druhém konci spektra je přibližně 20 % pacientů diagnostikováno s primárním metastazujícím onemocněním a dalších 25–30 % nemocných, kteří podstoupili operaci pro lokalizované onemocnění, zaznamená metachronní generalizaci v průběhu sledování.

Systémová léčba metastazujícího RCC (mRCC) prošla za posledních dvacet let zásadní evolucí. Éru tyrozinkinázových inhibitorů receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR), jako jsou sunitinib, pazopanib, axitinib či sorafenib, vystřídala éra kombinované imunoterapie. Dnes je standard léčby světlobuněčného mRCC postaven na kombinovaných režimech zahrnujících inhibitory imunitních kontrolních bodů (ICI). V praxi již zpravidla nerozhodujeme, zda imunoterapii použít, ale který ze zavedených režimů zvolit a jak racionálně postupovat po progresi onemocnění. Situace je méně jasná u nesvětlobuněčných karcinomů, kde jasný léčebný standard neexistuje.

Cílem tohoto přehledového článku je poskytnout aktuální souhrn doporučených postupů opřený o klíčová klinická data.

Klasifikace a histologické typy

Renální karcinom je biologicky heterogenní onemocnění. Klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO)

z roku 2022 rozlišuje řadu histologických a molekulárně definovaných jednotek.[1] Nejčastějším podtypem zůstává světlobuněčný karcinom (ccRCC), tvořící 70–80 % případů. Vzniká z buněk proximálních tubulů a je typicky spojen s bialelickou inaktivací genu *VHL* (von Hippel–Lindau), která vede k akumulaci hypoxií indukovatelného faktoru 1α (HIF-1α) a hypoxií indukovatelného faktoru 2α (HIF-2α) a k abnormální aktivaci angiogeneze. Tento mechanismus je zároveň terapeutickým cílem jak pro inhibitory TKI VEGFR, tak pro nový lék belzutifan.

Papilární karcinom (10–15 %) a chromofobní karcinom (5 %) jsou hlavními podtypy nesvětlobuněčného RCC. Klasifikace WHO z roku 2022 opustila dělení papilárního karcinomu na typ 1 a typ 2 a zavedla nové molekulárně charakterizované jednotky, včetně karcinomu s translokací TFE3 (transcription factor E3) / TFEB (transcription factor EB), fumaráthydratáza-deficientního karcinomu nebo karcinomu ze sběrných kanálků. Přesná molekulární a histologická klasifikace má zásadní terapeutický dopad – naprostá většina velkých randomizovaných studií zahrnovala převážně nebo výhradně ccRCC, a proto jsou doporučení pro léčbu nesvětlobuněčného renálního karcinomu (nccRCC) méně robustní. U vysoce rizikových nebo rezistentních nádorů je doporučena molekulárně-genetická analýza metodou sekvenování nové generace (NGS) k identifikaci potenciálně cílitelných alterací.[1]

Léčba lokalizovaného a lokálně pokročilého renálního karcinomu

Chirurgická léčba

Chirurgické odstranění nádoru je u pacientů s lokalizovaným RCC (stadia I–III) standardní kurativní metodou. Parciální (nefron-šetřící) nefrektomie – laparoskopická nebo roboticky asistovaná – je preferována vždy, kdy je technicky proveditelná, protože zachovává renální funkci při srovnatelné onkologické kontrole s radikální nefrektomií. Radikální nefrektomie je indikována u větších nádorů nevhodných k parciální resekci. Rutinní lymfadenektomie se u klinicky negativních uzlin nedoporučuje – dostupná data neprokázala onkologický benefit. Adrenalektomie se provádí selektivně při radiologickém nebo intraoperačním podezření na postižení nadledviny.

Ablační a radiační metody

Perkutánní ablační techniky – radiofrekvenční ablace (RFA), mikrovlnná ablace (MWA) a kryoablace – představují alternativu chirurgické léčby u pacientů s malými renálními tumory (≤ 3–4 cm) a vyšším operačním rizikem nebo významnými komorbiditami. Lokální kontrola onemocnění je v rukou zkušeného intervenčního radiologa u malých nádorů srovnatelná s chirurgickou léčbou, avšak pravděpodobnost lokálního relapsu je u větších nebo komplikovaně uložených nádorů mírně vyšší. Stereotaktická ablační radioterapie (SABR/SBRT) je alternativou pro pacienty, u nichž není perkutánní ablace technicky proveditelná.[2] Aktivní sledování může být indikováno u pacientů s malým náhodně nalezeným asymptomatickým nádorem (tzv. incidentalomem, typicky < 2 cm) vyššího věku nebo s významnými komorbiditami.

Stratifikace rizika recidivy

Prognóza po nefrektomii závisí na patologickém stadiu (TNM), stupni diferenciace (grade podle WHO/International Society of Urological Pathology), přítomnosti sarkomatoidní nebo rhabdoidní diferenciace a symptomatologii onemocnění před operací. Základním stratifikačním systémem je UISS (UCLA Integrated Staging System) nebo systém podle Leiboviche, které rozdělují pacienty do skupin nízkého, středního (intermediate-high) a vysokého rizika rekurence. Správná stratifikace je předpokladem správné indikace adjuvantní léčby.

Adjuvantní a perioperační léčba

Nejvýznamnější změnou v léčbě nemetastazujícího RCC je registrace adjuvantního pembrolizumabu u ccRCC se zvýšeným rizikem relapsu po operaci. Historicky bylo adjuvantní podávání TKI testováno v několika rozsáhlých studiích. Žádná z nich nepřinesla průkaz prodloužení celkového přežití – TKI pravděpodobně nedokážou eradikovat mikrometastázy, nýbrž pouze oddálí manifestaci recidivy.

Do studie KEYNOTE-564 s pembrolizumabem byli zařazeni nemocní v kategorii intermediate-high risk, high risk a pacienti po kompletní resekci metastáz.[3,4] Již první analýza ukázala prodloužení doby bez známek onemocnění (DFS) s dvouletým DFS 77,3 % oproti 68,1 % a poměrem rizik (HR) 0,68. Klíčové bylo dozrání dat o celkovém přežití (OS) v roce 2024. Po mediánu sledování 57,2 měsíce byl prokázán benefit v OS: HR pro úmrtí 0,62, čtyřleté OS 91,2 % oproti 86,0 %, tedy snížení rizika úmrtí o 38 %.[5] Tím se pembrolizumab posunul do pozice praktického standardu, který dnes podporují všechna doporučení. V České republice je hrazen od roku 2023.

Cena za tento benefit není zanedbatelná: závažné nežádoucí účinky byly v původní analýze hlášeny u 32,4 % oproti 17,7 % pacientů v placebové skupině, se zvýšenou frekvencí trvalých imunitně zprostředkovaných toxicit. Nebyla však zaznamenána žádná úmrtí přímo přičtená pembrolizumabu.[3,5] Praktický závěr je dvojí: u lokalizovaného vysoce rizikového ccRCC je adjuvantní pembrolizumab přístupem s nejvyšší úrovní důkazu. Současně je nutné pečlivě vybírat pacienty s reálným rizikem relapsu a ochotou absolvovat roční léčbu. Tato léčba by měla být zahájena do 12 týdnů od operace.

Otevřenou otázkou zůstává vliv adjuvantní imunoterapie na efektivitu následné systémové léčby při relapsu. Přibližně u třetiny pacientů léčených pembrolizumabem dojde později k relapsu. Zatím nejsou k dispozici přesvědčivá data o tom, zda tito pacienti profitují z další léčby inhibitorem programované buněčné smrti 1 (PD-1) nebo ligandu programované buněčné smrti 1 (PD-L1) ve stejné míře jako dosud imunoterapeuticky neléčení pacienti.[6]

První linie léčby pokročilého a metastazujícího světlobuněčného RCC

Prognostická stratifikace podle International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) zohledňuje šest nepříznivých faktorů: hodnota hemoglobinu pod dolní hranicí normy, korigovaná sérová koncentrace kalcia > 2,5 mmol/l, Karnofského index < 70 %, interval od diagnózy k zahájení systémové léčby kratší než jeden rok, počty neutrofilů a trombocytů nad horní hranicí normy.[7] Na jejich základě jsou pacienti rozděleni do skupin nízkého (0 faktorů), středního (1–2 faktory) a vysokého rizika (3–6 faktorů). Registrace a úhrada různých režimů je založena právě na tomto rozdělení.

U metastazujícího ccRCC je standard postaven na pěti hlavních režimech: čtyři z nich kombinují inhibitor PD-1 s VEGFR TKI (pembrolizumab + axitinib, nivolumab + kabozantinib, lenvatinib + pembrolizumab, avelumab + axitinib), další zavedenou možností je duální imunoterapie nivolumab + ipilimumab – především pro nemocné se středním a vysokým rizikem podle IMDC.[6,8,9] Přímé srovnání mezi těmito režimy chybí, a proto je jejich volba založena na úhradových podmínkách, zkušenostech pracoviště, klinickém profilu nemocného, rozsahu onemocnění a očekávané toxicitě.

Pembrolizumab + axitinib (KEYNOTE-426)

KEYNOTE-426 byla první studie, která ukázala superioritu kombinace inhibitoru PD-1 s VEGFR TKI nad sunitinibem. Kombinace pembrolizumab + axitinib vedla k delšímu přežití bez progrese (PFS) (medián 15,1 měsíce vs. 11,1 měsíce) a k vyššímu procentu léčebných odpovědí (ORR) (59,3 % vs. 35,7 %).[10] Při konečné analýze po 43 měsících sledování zůstal benefit zachován (HR pro OS 0,73; HR pro PFS 0,68; ORR 60 vs. 40 %).[11] V ČR je tento režim bez úhrady, a tudíž se prakticky nepoužívá.

Nivolumab + kabozantinib (CheckMate 9ER)

Aktivitu kombinace nivolumab + kabozantinib prokázala studie CheckMate 9ER. V registrační analýze (kontrolním lékem byl sunitinib) byl medián PFS 16,6 měsíce vs. 8,3 měsíce (HR 0,51) a ORR 55,7 % vs. 27,1 %.[12] Při delším sledování 44 měsíců se benefit dále zpřesnil: medián OS 49,5 měsíce vs. 35,5 měsíce (HR 0,70), kompletní odpovědi u 13,3 %.[13] Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjmy, palmoplantární syndrom, hypotyreóza a hypertenze. Jedná se o razantní léčebnou kombinaci, vhodnou zejména pro pacienty s nepříznivými prognostickými charakteristikami (metastázy v kostech nebo mozku) a tam, kde je potřeba dosáhnout redukce nádorové masy. V České republice je nyní hrazena jen u pacientů v dobré prognostické skupině podle IMDC.

Lenvatinib + pembrolizumab (CLEAR)

Kombinace lenvatinib + pembrolizumab dosáhla ve studii CLEAR v původní analýze mediánu PFS 23,9 měsíce vs. 9,2 měsíce (HR 0,39) a ORR 71,0 % vs. 36,1 % oproti sunitinibu.[14] Finální analýza OS benefit potvrdila (HR 0,79, tříleté OS 66,4 % vs. 60,2 %).[15] Tento režim dosahuje rychlé a hluboké regrese onemocnění. Nežádoucí účinky jsou relativně časté – stupně ≥ 3 u 82,4 % nemocných, redukce dávky lenvatinibu byla nutná u 68,8 % nemocných. Je proto vhodný hlavně pro pacienty v dobrém celkovém stavu s vysokou nádorovou náloží nebo symptomatickým onemocněním. U nás je kombinace hrazena pro pacienty se střední a špatnou prognózou podle klasifikace IMDC.

Nivolumab + ipilimumab (CheckMate 214)

Duální imunoterapie si udržuje pevné místo v léčebných algoritmech. Z dlouhodobého hlediska poskytuje zřejmě nejvyšší šance na úplné vyléčení, další předností je dobrá tolerance léčby po překonání prvních tří měsíců. Nevýhodou je pomalejší nástup účinku. Režim je méně vhodný pro pacienty s rychlou progresí vyžadující rychlou regresi nádoru. Účinnost u pacientů s metastázami do jater nebo kostí může být nižší oproti jiným kombinacím, přednostně o tomto režimu tedy uvažujeme jen u pacientů s omezeným rozsahem metastáz v plicích nebo uzlinách a po provedené nefrektomii.

V původní publikaci vedl nivolumab + ipilimumab u nemocných se střední a špatnou prognózou podle IMDC k lepšímu OS (HR 0,63).[16] Finální analýza s mediánem sledování 9,3 roku potvrdila mimořádné výsledky: HR pro OS 0,71 v celé populaci, pravděpodobnost přežití ve 108 měsících 31,4 % vs. 19,5 %.[17] Kombinace je hrazena pro pacienty se střední a špatnou prognózou.

Avelumab + axitinib (JAVELIN Renal 101)

Kombinace avelumabu (anti-PD-L1) s axitinibem byla hodnocena ve studii JAVELIN Renal 101; ve srovnávacím rameni byl opět sunitinib. Studie prokázala statisticky signifikantní prodloužení PFS v populaci PD-L1 pozitivních nádorů (medián 13,8 měsíce vs. 7,2 měsíce, HR 0,61) i v celkové populaci (medián 13,3 měsíce vs. 8,0 měsíce, HR 0,69) oproti sunitinibu.[18] Benefit v OS však nebyl ve finální analýze statisticky signifikantní.[19] Právě absence přesvědčivého benefitu v OS (na rozdíl od ostatních čtyř zavedených kombinací první linie) omezuje místo avelumabu + axitinibu v současných doporučeních. Kombinace je v České republice hrazena pro pacienty s dobrou prognózou podle IMDC.

Léčba po progresi – sekvenční přístup

Největší nejistota dnešní léčby RCC neleží v první linii, ale v sekvenční léčbě po progresi na režimech obsahujících ICI. Mnohé registrační studie druhé a dalších linií vznikly ještě před érou dnešních kombinací, tudíž je leckdy těžké je aplikovat na pacienty léčené podle současných doporučení.[6,8] Přesto se v posledních dvou letech objevily nové trendy, které mohou poskytnout jisté vodítko.

Opakovaná léčba ICI (ICI rechallenge)

Několik studií ukázalo, že opakovaná léčba ICI nepřináší významný benefit. Studie CONTACT-03 porovnala ate-

zolizumab + kabozantinib s kabozantinibem samotným po progresi na předchozí léčbě ICI a neprokázala žádný benefit. Medián PFS byl 10,6 měsíce vs. 10,8 měsíce (HR 1,03), medián OS 25,7 měsíce vs. nehodnotitelný (HR 0,94), přičemž toxicita byla s přidáním atezolizumabu vyšší.[20] Studie TiNivo-2 dopadla podobně: tivozanib + nivolumab neprodloužil PFS oproti tivozanibu samotnému (5,7 měsíce vs. 7,4 měsíce; HR 1,10).[21] Tato data tedy ukazují, že přidání ICI k TKI po selhání ICI první linie nepřináší benefit, ale zvyšuje toxicitu.

Belzutifan – nová třída léků

Belzutifan je prvním klinicky dostupným inhibitorem HIF-2α, který funguje mechanismem odlišným od anti-VEGFR léků i od ICI. Inhibuje heterodimerizaci HIF-2α s nukleárním translokátorem receptoru pro arylové uhlovodíky (ARNT), čímž blokuje transkripci genů závislých na signálních dráhách odpovědi na hypoxii, které jsou klíčové pro proliferaci a angiogenezi ccRCC nádorů s inaktivací VHL.

Ve studii LITESPARK-005 u nemocných po předchozí léčbě ICI i antiangiogenní léčbě zlepšil belzutifan oproti everolimu ORR (21,9 % vs. 3,5 %) a PFS (HR 0,75), i když rozdíl v OS nedosáhl v době analýzy statistické významnosti.[22] V České republice je belzutifan v procesu hodnocení úhrady.

U pacientů, kteří relabují po adjuvantním pembrolizumabu, je třeba rozlišit časný relaps během léčby nebo krátce po ní od relapsu s delším bezpříznakovým intervalem. V prvním případě je logičtější nepokračovat ve strategii léčby ICI a preferovat VEGFR TKI. Ve druhém případě může být rozhodování individualizované a využití ICI není vyloučeno.[6,20,21]

Nesvětlobuněčný renální karcinom

Nesvětlobuněčný renální karcinom zůstává heterogenní skupinou diagnosticky, prognosticky i léčebně. Jasná data z randomizovaných studií, o něž bychom mohli opřít svoje postupy, zatím neexistují.

Pro papilární RCC má nejsilnější data kabozantinib. Studie PAPMET prokázala oproti sunitinibu delší PFS (9,0 měsíce vs. 5,6 měsíce; HR 0,60) a vyšší ORR (23 % vs. 4 %).[23] Tato studie změnila standard a učinila z kabozantinibu léčbu volby pro pokročilý papilární RCC.

Přibývají však data, že kombinace ICI + TKI může být i u nccRCC velmi aktivní. Používají se kombinace kabozantinib + nivolumab, pembrolizumab + lenvatinib a u pacientů s vyšší expresí PD-L1 na nádorových buňkách je účinná i kombinace nivolumab + ipilimumab.

U chromofobního RCC jsou výsledky imunoterapie méně přesvědčivé. U vzácných podtypů (fumaráthydratázou deficientní karcinom, TFE3/TFEB translokační karcinom, karcinom ze sběrných kanálků) také neexistují specifická doporučení opřená o randomizovaná data. U těchto pacientů je doporučeno profilování NGS k identifikaci cílitelné alterace.

Perspektivy a budoucí vývoj

Výzkum v oblasti RCC se ubírá několika směry. Kombinace belzutifanu s pembrolizumabem a s lenvatinibem jsou hodnoceny v první linii léčby mRCC a jejich výsledky mohou posunout belzutifan do dřívějšího postavení v sekvenci. V adjuvantní léčbě probíhají studie pembrolizumabu v kombinaci s TKI či belzutifanem. Molekulárněbiologická klasifikace ccRCC identifikuje čtyři hlavní genomické podtypy s odlišnou prognózou a pravděpodobně odlišnou citlivostí k léčbě – jejich integrace do rozhodovacích algoritmů je cílem probíhajících translačních studií. Identifikace robustních prediktivních biomarkerů zůstává klíčovým dosud nedosaženým cílem. Do dnešního dne žádný z testovaných biomarkerů nedokázal konzistentně predikovat odpověď na ICI u ccRCC (zkoumaly se například exprese PD-L1, mutační nálož nádoru, různé genomické alterace, imunitní profil nádorového mikroprostředí a další).

Závěr

Současný obraz systémové léčby renálního karcinomu je podstatně jasnější než před několika lety. U lokalizovaného a lokálně pokročilého ccRCC se standard zúžil na jedinou perioperační strategii (adjuvantní pembrolizumab), protože pouze tato léčba prokázala nejen zlepšení DFS, ale i OS.[5,6] U metastazujícího ccRCC jsou standardem kombinované režimy zahrnující imunoterapii. Mezi nimi se rozhodujeme hlavně podle klinického profilu nemocného a očekávané toxicity.[6,8,9]

V posledních letech dochází konečně k posunu i v sekvenční léčbě pacientů progredujících s imunoterapií a v léčbě nesvětlobuněčného karcinomu. Ukazuje se, že pokračování v léčbě ICI po progresi není u většiny pacientů účinné, zatímco racionálně volené sekvence TKI, případně belzutifan, nabývají na klinickém významu.[20–22]

Shrnutí doporučení pro praxi

- Adjuvantní pembrolizumab je jedinou perioperační léčbou ccRCC s prokázaným benefitem na OS. Je standardem u vysoce rizikového onemocnění po nefrektomii.
- V první linii metastazujícího ccRCC jsou standardem kombinované režimy obsahující imunoterapii (ICI). Volba se má řídit rizikem podle IMDC, dynamikou onemocnění, potřebou rychlé odpovědi a tolerancí toxicity.
- Režim nivolumab + ipilimumab zůstává volbou pro pacienty se střední a špatnou prognózou a omezeným rozsahem onemocnění díky dlouhotrvajícím léčebným odpovědím.
- Lenvatinib + pembrolizumab a nivolumab + kabozantinib jsou indikovány tam, kde je cílem rychlá a hluboká odpověď.
- Po progresi při léčbě ICI by nemělo být rutinní strategií opakované podání imunoterapie.
- Belzutifan nabývá v pozdějších liniích na klinickém významu jako nový typ léku s odlišným mechanismem (inhibice HIF-2α). Uplatní se zejména po předchozí léčbě ICI a léčbě cílené na VEGF.
- U nccRCC zahrnují léčebné možnosti kabozantinib nebo kombinace ICI + TKI.

LITERATURA

1. Moch H, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part A: Renal, penile, and testicular tumours. Eur Urol 2022;82:458–468.
2. Siva S, Louie AV, Warner A, et al. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). Cancer 2018;124:934–942.
3. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021;385:683–694.
4. Powles T, Tomczak P, Park S, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis. Lancet Oncol 2022;23:1133–1144.
5. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma (KEYNOTE-564). N Engl J Med 2024;390:1359–1371.
6. Bex A, Ghanem Y, Albigès L, et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2025 update. Eur Urol 2025;87:683–696.
7. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents. J Clin Oncol 2009;27:5794–5799.
8. Motzer R, Jonasch E, Agarwal N, et al. NCCN guidelines insights: kidney cancer, version 2.2024. J Natl Compr Canc Netw 2024;22:4–16.
9. Powles T, Albiges L, Bex A, et al. ESMO clinical practice guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. Ann Oncol 2021;32:1511–1519.
10. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1116–1127.
11. Plimack E, Powles T, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: 43-month follow-up of the phase 3 KEYNOTE-426 study. Eur Urol 2023;84:449–458.
12. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384:829–841.
13. Powles T, Burotto M, Escudier B, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended follow-up from CheckMate 9ER. ESMO Open 2024;9:102994.
14. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384:1289–1300.
15. Motzer R, Porta C, Eto M, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final prespecified overall survival analysis of CLEAR. J Clin Oncol 2024;42:1222–1228.
16. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378:1277–1290.
17. Choueiri TK, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final analysis from the phase 3 CheckMate 214 trial. J Clin Oncol 2025;43(Suppl 16):4505.
18. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1103–1115.
19. Motzer R, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma: final analysis of the phase III JAVELIN Renal 101 trial. Ann Oncol 2025;36:387–392.
20. Pal S, Albiges L, Tomczak P, et al. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03). Lancet 2023;402:185–197.
21. Choueiri TK, Albiges L, Barthélémy P, et al. Tivozanib plus nivolumab versus tivozanib monotherapy in patients with renal cell carcinoma following an immune checkpoint inhibitor: results of the phase 3 TiNivo-2 study. Lancet 2024;404:1109–1120.
22. Choueiri TK, Powles T, Peltola K, et al. Belzutifan versus everolimus for advanced renal-cell carcinoma (LITESPARK-005). N Engl J Med 2024;391:710–721.
23. Pal SK, Tangen C, Thompson IM, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma (PAPMET). Lancet 2021;397:695–703.

Historie (první) umělé ledviny v České republice

MUDr. Jana Lachmanová
Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Historie je doslovně tím, co se stalo a nemělo by být zapomenuto. Čas plyne, pamětníků ubývá a mladší generace o mnohém neví a možná se o historii ani moc nezajímá.

SOUHRN
Článek připomíná vznik a vývoj hemodialyzační léčby v České republice od zprovoznění první umělé ledviny na II. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze v roce 1955 až po současnost. Přibližuje osobnosti, které se zasloužily o rozvoj české nefrologie a dialyzační léčby, a jejich následovníky. Popisuje technický vývoj umělé ledviny, vznik a rozšiřování hemodialyzačních středisek, proměny organizace nefrologické péče i osudy jednotlivých pracovišť. Součástí práce je rovněž zamyšlení nad současným stavem dialyzační léčby a nad možnými směry jejího budoucího vývoje, včetně bioartificiální ledviny, nositelných dialyzačních systémů a xenotransplantací. Článek současně připomíná význam osobního nasazení mnoha lékařů, sester a technických pracovníků, kteří stáli u zrodu a rozvoje hemodialyzační léčby v České republice.

KLÍČOVÁ SLOVA: umělá ledvina – hemodialýza – historie nefrologie – Všeobecná fakultní nemocnice v Praze – pionýři umělé ledviny – dialyzační střediska – chronické selhání ledvin

SUMMARY
This article reviews the development of hemodialysis treatment in the Czech Republic from the introduction of the first artificial kidney at the Second Department of Internal Medicine of the General University Hospital in Prague in 1955 to the present day. It highlights the contributions of key figures in Czech nephrology and dialysis therapy and their successors. The paper describes the technical evolution of artificial kidneys, the establishment and expansion of dialysis centers, changes in the organization of nephrological care, and the history of individual institutions. It also discusses the current state of dialysis treatment and future perspectives, including bioartificial kidneys, wearable dialysis devices, and xenotransplantation. At the same time, the article acknowledges the dedication of physicians, nurses, and technical staff who played a crucial role in the development of hemodialysis therapy in the Czech Republic.

KEY WORDS: artificial kidney – hemodialysis – history of nephrology – General University Hospital Prague – pioneers of the artificial kidney – dialysis centers – chronic kidney failure

Úvod

Historie umělé ledviny ve světě trvá více než 80 let a v roce 2025 ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) v Praze oslavili 70. výročí první úspěšné léčby pomocí umělé ledviny (UL). Historie nefrologie začíná ve VFN ve 20. století na dvou interních klinikách. Na I. interní klinice jsou počátky nefrologie v první polovině 20. století spojeny se jmény Scheiner, Brod a Schück. První umělá ledvina však byla zavedena na II. interní klinice a její historie je spojena se jmény Vančura, Daum, Chytil aj.

Po roce 1988 se nefrologie s umělou ledvinou vrací zpět na I. interní kliniku, kde v roce 2004 vzniká také

OBR. 1 Prof. Jan Brod a jeho skupina v Ústavu pro choroby oběhu krevního a později i významní nefrologové

první Klinika nefrologie 1. LF UK v České republice, včetně pracoviště hemodialýzy (HD).

Dnes již není hemodialýza mimořádnou léčebnou metodou. Ve světě jsou jí léčeny přibližně 3–4 miliony pacientů, její dostupnost však stále závisí na ekonomické síle jednotlivých států a na způsobu financování zdravotní péče.

Jak to všechno začalo?

I. interní klinika (1937–1962)

Ve 20. století začíná ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) historie nefrologie na dvou klinikách. Na I. interní klinice se nemocemi ledvin zabývá MUDr. Jiří Scheiner, který vydává v roce 1929 monografii O lipoidní nefróze. Později se však věnuje gastroenterologii na jiných pracovištích.

V roce 1937 vede I. interní kliniku prof. Kristián Hynek a přijímá na kliniku po promoci pětadvacetiletého MUDr. Jana Broda. Ten krátce nato absolvuje ve Vídni stáž, aby se seznámil s metodou měření endogenní clearance kreatininu. Před nástupem fašismu odjíždí do Francie a po jejím napadení pokračuje do Anglie. Tam se školí ve válečné medicíně a později se stává členem Royal Army Medical Corps. Se 103. polní nemocnicí odplouvá do Afriky a se spojeneckými vojsky se na konci války vrací do Itálie, kde se účastní krvavých bojů u kláštera Monte Cassino. Konec války jej zastihuje v jižní Itálii již v hodnosti kapitána britské armády.

V říjnu 1945 nastupuje znovu na I. interní kliniku a dostává řadu nabídek ke studijním pobytům v USA i Anglii, kde absolvuje krátké stáže. V roce 1949 se stává docentem Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a vydává svou první monografii Klinická fyziologie a patologie ledvin. V této době navazuje kontakty s nefrologem II. interní kliniky MUDr. Mirko Chytilem a účastní se jeho nefrologických seminářů. Oba spojuje především myšlenka založení Nefrologické společnosti, což se jim po několika letech skutečně podaří.

V roce 1951 na výzvu Ministerstva zdravotnictví odchází do Ústavu pro choroby oběhu krevního (ÚCHOK), kde se později stává ředitelem a soustřeďuje kolem sebe skupinu nadšených lékařů se zájmem o kardiologii a nefrologii. Toto období považoval za jedno z nejšťastnějších ve svém životě. Vzniká zde Brodova škola (**obr. 1**). Někteří její členové po roce 1968 emigrovali a stali se významnými nefrology v zahraničí, jiní zůstali doma, ale jejich odborný rozvoj byl v období komunistického režimu omezen.

Profesor Brod je považován za mezinárodně nejuznávanějšího českého nefrologa. V letech 1968–1969 byl nucen k druhé emigraci, tentokrát do Německa. Zemřel zde náhle v roce 1985. Na své přání byl pohřben v Anglii na hřbitově ve Leamington Spa mezi příslušníky československé zahraniční armády. Jeho rozsáhlá kniha Ledviny. Fyziologie, klinická fyziologie, klinika, vydaná v roce 1955, měla 1 044 stran a obsahovala přibližně 2 500 citací. Byla přeložena do angličtiny, němčiny a ruštiny a představovala souhrn poznatků, k nimž nefrologie dospěla do 50. let 20. století.

Na I. interní kliniku VFN po J. Brodovi nastupuje po krátké interní praxi v Plzni MUDr. Otto Schück (1926–2025). Věnuje se funkčnímu vyšetřování ledvin, včetně separátního vyšetřování jednotlivých ledvin ve spolupráci s prof. Hradcem z Urologické kliniky VFN. V tomto období vznikají jeho první vědecké práce, zaměřené na matematickou formulaci výpočtu plazmatické clearance a plochy pod křivkou po aplikaci sledované látky. Tyto poznatky se v následujících letech staly významným přínosem pro sledování farmakokinetiky léčiv, zejména antibiotik a diuretik.

V roce 1962 odchází za svým učitelem prof. Šmahelem do Výzkumného ústavu experimentální terapie (VÚET) v Krči a pokračuje ve výzkumu farmakokinetiky léčiv. Významným přínosem pro klinickou praxi bylo jeho zjištění, že furosemid zvyšuje vylučování kalcia močí výrazně více než ostatní diuretika.

Profesor Schück je autorem řady odborných publikací. Jeho nejznámější knihou je Nefrologie pro praktického lékaře, kterou napsal ještě na I. interní klinice a která se stala významnou pomůckou pro lékaře i studenty medicíny. V češtině vyšla celkem šestkrát (1962–1993), dále v ruštině (1967) a němčině (1968).

Za mimořádnou vědeckou aktivitu (více než 1 300 citací) získal řadu ocenění, mimo jiné třikrát Cenu České nefrologické společnosti ČLS JEP. V roce 1996 obdržel nejvyšší lékařské ocenění – Cenu Jana Evangelisty Purkyně. Jeho lékařská a vědecká dráha byla mimořádně dlouhá. Patřil k zakládajícím členům České nefrologické společnosti ČLS JEP a významně se zasloužil o vytvoření subkatedry nefrologie při Institutu pro další vzdělávání lékařů a farmaceutů (ILF, později IPVZ) i o vznik samostatného interního oboru nefrologie.

Na I. interní kliniku přichází záhy po dr. Schückovi Jarmila Stříbrná (1927–2015) a stává se jeho blízkou spolupracovnicí ve výzkumu elektrolytového metabolismu. V roce 1964 rovněž odchází do VÚET. Později působí v IKEM, kde se intenzivně věnuje problematice renovaskulární hypertenze. Po jejím odchodu začíná na I. interní klinice období, které bývá označováno jako „nefrologické temno".

II. interní klinika (1942–1988)

Od roku 1942 ji vede prof. Antonín Vančura (1899–1956), významný hypertenziolog a zakladatel československé nefrologie (**obr. 2**). Na klinice sice dominuje kardiologie, významné postavení zde však zaujímá i nefrologie jako samostatný obor. I přes obtížné válečné období se odborný rozvoj kliniky nezastavil a Vančurovu klasifikaci stadií arteriální hypertenze později převzala i Světová zdravotnická organizace (WHO).

Profesor Vančura během války zaměstnává dva medíky – Mirko Chytila (po 5. ročníku) a mladšího Severina Dauma (po 1. ročníku), převážně v laboratoři. Sám sleduje zahraniční odbornou literaturu a již tehdy ví, že „po válce existuje umělá ledvina".

Po promoci Mirko Chytila v roce 1946 jej zaměstnává na klinice a brzy jej pověřuje vedením nefrologického oddělení a konziliární nefrologickou službou pro celou nemocnici. Chytil se stává oblíbeným a respektovaným konziliářem, protože vždy „věděl praktickou radu" pro pacienta.

Na počátku 50. let se prof. Vančura začíná zajímat také o léčbu pomocí umělé ledviny. Ke konzultaci si pozval své spolupracovníky MUDr. Langendorfa a RNDr. Heyrovského, kteří však označili zavedení umělé ledviny na klinice za zcela neproveditelné.

Situace se změnila až v roce 1953, kdy se na klinice na konci své vojenské služby zastavil medik Daum, který prof. Vančuru dobře znal. Po skončení války v roce 1945 začal Daum znovu studovat medicínu, avšak v roce 1948 byl z kádrových důvodů z fakulty vyloučen. Prof. Vančura jej následně zaměstnal v laboratoři kliniky. V roce 1951 však musel Daum nastoupit dvouletou základní vojenskou službu v Olomouci. I zde docházel na interní kliniku prof. Rapanta a věnoval se problematice elektrolytů. Do roku 1951 publikoval v českých odborných časopisech celkem 14 prací.

V září 1953 navštívil prof. Vančuru znovu a zeptal se ho: „Stále máte zájem o umělou ledvinu na klinice?" Podle Daumových vzpomínek bylo vidět, jak profesor ožil a „očividně se radoval, že se chci pokusit o sestavení umělé ledviny".

„Od té chvíle zůstala iniciativa na mně. Ve stejném roce mi bylo také znovu umožněno dokončit studium na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy, avšak s návratem do 5. semestru. Podařilo se mi studovat a současně ‚zařizovat umělou ledvinu' a připravit ji k první úspěšné hemodialýze v prosinci 1955, ještě jako medik (promoval až v roce 1956)."

Severin Daum popsal počátky hemodialýzy ve svých písemných vzpomínkách, které jsem od něj získala. Rozděluje je do tří základních etap:

1. fáze – studium literatury a finanční zajištění

Daum intenzivně studuje odbornou literaturu světových autorů (Kolffa, Merrilla a Alwalla) a vede s nimi rozsáh-

OBR. 2 Prof. Antonín Vančura (**A**). Tým lékařů II. interní kliniky VFN v Praze z Pelnářovy éry (**B**)

lou korespondenci. Rozhodne se pro Alwallovu umělou ledvinu ze Švédska. Alwall mu sdělil, že ze čtyř vyrobených exemplářů má ještě jeden volný, a to za cenu přibližně 40 000 devizových korun. Neuvěřitelnou aktivitou si Daum vymohl přijetí u ministra zahraničního obchodu Františka Hamouze a poměrně rychle jej přesvědčil, jak vyplývá z jeho pamětí: *„Jestliže ledvinu dostaneme, nejedná se jen o úspěch medicínský, ale i o politickou věc. Byla by to pátá ledvina v Evropě a první v socialistických zemích. Tedy určitě dobrá reklama pro československé socialistické zdravotnictví.“* Pan ministr bez dlouhého rozmýšlení nařídil, aby byla příslušná částka na nákup umělé ledviny uvolněna. Následovala řada jednání se společností Kovo, tehdy jediným československým dovozcem zahraniční zdravotnické techniky. Společně s vedením nemocnice byl vyhledán vhodný prostor pro instalaci umělé ledviny v přízemí kliniky, původně určený jako dietní kuchyně. Důvodem byla zejména objemná 700litrová nádrž ze švédské oceli určená pro dialyzační roztok. Krátce po Novém roce 1955 byla umělá ledvina dopravena vlakem na nádraží Praha-Žižkov a následně nákladním automobilem převezena do přízemí II. interní kliniky.

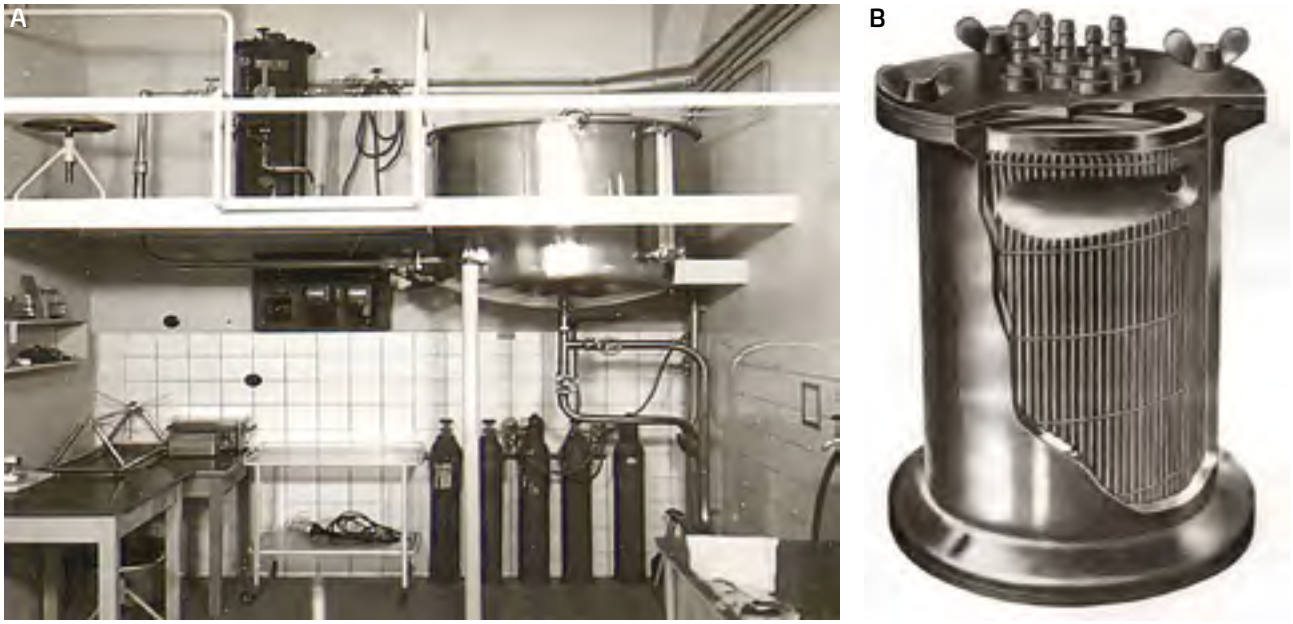
2. fáze – výstavba umělé ledviny pro pacienta

Výstavba umělé ledviny byla především prací nemocničních řemeslníků – elektrikářů a topenářů. Podle Daumových vzpomínek se na ní významně podílely „šikovné ručičky“ pana Rudy a pana Václava (**obr. 3**).

Koncem srpna byla instalace prakticky dokončena. Bylo zajištěno vhodné umístění kotle pro dialyzační roztok i jeho dostatečný spád až k lůžku pacienta s umělou ledvinou. Vlastní dialýza probíhala ve válci, na němž byla navinuta dialyzační celofánová trubice. Součástí příprav byla také zkouška těsnosti, která představovala jeden z největších technických problémů. Jak vzpomínal Daum: *„Někdy jsme museli navinutí opakovat celý den.“* Z těchto důvodů hledal mezi studenty pomocníka a přihlásil se nadšený medik Antonín Hornych, který pravidelně docházel pomáhat na pracoviště umělé ledviny až do své promoce v roce 1956. Po promoci nastoupil na interní oddělení v Mostě, již následující rok však začal pracovat u prof. Broda v Ústavu pro choroby oběhu krevního. Po roce 1969 emigroval do Paříže. Měla jsem možnost se s ním setkat v roce 2019 a toto setkání se neslo ve znamení jeho živých vzpomínek na začátky umělé ledviny v Praze i na osobnost prof. Broda.

3. fáze – první praktická aplikace

Třetí fázi představovala první praktická aplikace, tedy provedení hemodialýzy (HD) u pacienta s akutním selháním ledvin. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin nebyli k léčbě zařazováni, protože tehdejší technické možnosti neumožňovaly opakované cévní preparace. Prof. Vančura určil odpovědnou osobou za celý projekt MUDr. M. Chytila, zatímco za technickou část příprav zodpovídal medik S. Daum. Na přípravách se dále podíleli dva chirurgové z II. chirurgické kliniky, MUDr. E. Hradec a MUDr. Bureš, kteří prováděli preparaci tepny a žíly. Za kontrolu heparinizace odpovídala internistka MUDr. Fialová, za ošetřovatelskou péči vrchní sestra kliniky M. Mrowcziková a technickou podporu zajišťoval Václav Pospíšil. Od září roku 1955 se čekalo na prvního vhodného pacienta. Stala se jím mladá žena, která byla na kliniku přijata 9. prosince 1955 po požití smrtelné dávky sublimátu. MUDr. Chytil společně s medikem Daumem požádali přednostu kliniky o souhlas k provedení první hemodialýzy. Prof. Vančura byl zpočátku zdrženlivý a požadoval nejprve provedení dialýzy u psa. Tento požadavek však museli odmítnout,



OBR. 3 Technická místnost umělé ledviny s kotlem pro dialyzační roztok (**A**). Alwallova umělá ledvina (**B**)

OBR. 4 První hemodialýza dne 10. 12. 1955. Pacientka na lůžku, vzadu MUDr. M. Chytil, u umělé ledviny medik S. Daum

OBR. 5 První dialyzační tým. Zleva medik A. Hornych, MUDr. Cholínský, MUDr. Fialová, vrchní sestra Mrowcziková, vzadu MUDr. Chytil a medik S. Daum

protože veškeré přípravy umělé ledviny byly nastaveny výhradně pro použití u člověka. Po rozsáhlé diskusi se profesor nechal přesvědčit jejich argumenty, a nakonec jim popřál úspěch. První hemodialýza byla proto provedena 10. prosince 1955 (**obr. 4**). První dialyzační tým, který se podílel na přípravách této historické hemodialýzy i několika dalších následných výkonů, je zachycen na **obrázku 5**.

První hemodialýzy očima S. Dauma

Pro zajímavost uvádím část dokumentace Severina Dauma, v níž popisuje přípravu pacienta před zahájením hemodialýzy: „Chirurgové preparují tepnu a žílu před výkonem, raději však již o den dříve, aby se snížilo riziko krvácení. Den vlastní hemodialýzy je rozdělen na přípravu nemocného a přípravu přístroje. Nemocný dostává transfúzi krve s přídavkem heparinu v dávce 20–30 mg. Současně probíhá příprava přístroje. Studená a teplá voda z vodovodu prochází filtrem, kde se čistí a změkčuje, a následně je vedena do 700litrové nádrže. V nádrži je voda probublávána kyslíkem s 5–7 % oxidu uhličitého (tzv. pneumoxid) z tlakových lahví, aby bylo dosaženo požadovaného pH dialyzačního roztoku. Největším problémem bylo navinutí přibližně 10 m dlouhé celofánové trubice na válec umělé ledviny a následná zkouška těsnosti. Pokud se zkouška nepodařila napoprvé, muselo být navinutí opakováno, někdy i několik hodin nebo celý den.“

První hemodialýza proběhla úspěšně a následovaly ještě dvě další dialýzy, prováděné ob den. Pacientka léčbu přežila, funkce jejích ledvin se plně obnovila a v roce 2005 se dokonce zúčastnila oslav 50. výročí první hemodialýzy v České republice (**obr. 6**).

Po tomto úspěchu Severin Daum často čelil dvěma zásadním otázkám. První z nich zněla, proč byl zvolen právě systém Alwall, a nikoli systém Kolff. Daum odpovídal: *„U Alwallova systému je celofánová trubice ponořena v dialyzačním roztoku, což umožňuje její maximální využití. Válec nerotuje jako u Kolffova systému, čímž se snižuje riziko technických komplikací a hemolýzy. Navíc umožňuje i ultrafiltraci.“*

Druhá otázka se týkala reakce prof. Jana Broda na zavedení první umělé ledviny na II. interní klinice VFN. Podle Daumových vzpomínek Brod poznamenal: *„Umělá ledvina měla být dána ministerstvem zdravotnictví do Výzkumného ústavu v Krči.“* A podle Dauma s pracovníky II. interní kliniky po určitou dobu nemluvil.

Pro zajímavost uvádím také několik dobových článků věnovaných první umělé ledvině, které byly poučné i pro mě.

- S. Daum. Indikace extrakorporální hemodialýzy umělou ledvinou. Časopis lékařů českých 1957;17:524–530.
- S. Daum, M. Chytil, D. Kasalová. Syndrom akutní anurie při postabortální sepsi *Cl. Welchii*, úspěšně léčený extrakorporální hemodialýzou umělou ledvinou. Časopis lékařů českých 1959;36:1136.
- Článek popisuje klinický obraz akutního selhání ledvin po infekci anaerobními mikroorganismy po pokusu

OBR. 6 Rok 2005 – oslava 50. výročí umělé ledviny v ČR za účasti první dialyzované pacientky (první zprava)

OBR. 7 Grafický list Kamila Lhotáka věnovaný MUDr. M. Chytilovi

o přerušení těhotenství mýdlovým roztokem, což bývalo v té době poměrně častou příčinou akutního selhání ledvin u mladých žen.

- S. Daum. Umělá ledvina vrací život. Svět v obrazech, 26. 1. 1957. Reportáž týdne.
- Autor zde mimo jiné uvádí: *„Umělá ledvina je přístroj, který se nedá vložit do těla nemocného, jak si jistě mnozí představují. Užívá se především při náhlém selhání ledvin.“*
- Umělá ledvina zachránila lidský život. Svobodné slovo, 7. 3. 1956.
- Jaký význam má zavedení léčby takzvanou umělou ledvinou? Literární noviny, 5. 1. 1957. V závěru článku odpovídá M. Chytil: *„Tím byl rozšířen náš léčebný arzenál o nový, zcela moderní způsob léčby, který byl dosud vyhrazen pouze několika vysoce specializovaným ústavům v zahraničí. Škoda, že mu ministerstvo zdravotnictví a příslušné nadřízené orgány věnují tak málo pozornosti.“*

MUDr. Chytil obdržel od malíře Kamila Lhotáka děkovný obrázek (**obr. 7**), který následně věnoval několika spolupracovníkům jako připomínku první hemodialýzy. Na obrázku je zobrazena vynořující se ponorka, na níž stojí kotel představující válec umělé ledviny, několik postav a prapor s letopočtem 1955. Chytil význam obrázku vysvětloval slovy: *„Nikdo nám nepomohl, museli jsme si na tomto ostrově zatracenců všechno udělat sami.“* Dříve, než jsem znala toto vysvětlení, interpretovala jsem obrázek jinak, podobně jako řada dalších kolegů. Postavy na plavidle pro mě představovaly pacienty zachráněné díky hemodialýze, zatímco ryby v okolí symbolizovaly nemocné, kteří se k léčbě nedostali pro nedostatečnou dialyzační kapacitu. Obrázek mi dodnes připomíná dobu, kdy byla indikace k hemodialýze výrazně omezena věkem nebo základní diagnózou. Mnoho pacientů tehdy nemělo možnost tuto léčbu podstoupit a umíralo na interních odděleních v místě svého bydliště.

Osudy průkopníků dialyzační léčby

MUDr. Severin Daum (1923–2005)

Po náhlém úmrtí prof. Vančury v roce 1956 se stal přednostou II. interní kliniky prof. František Herles, kardiolog, který přeřadil dr. Dauma do kardiorespirační skupiny se slovy: *„Ledvina je zaběhnutá, tam se už nedá nic výzkumného dělat.“* Daum tuto situaci ve svých pamětech popisuje následovně: *„Velice jsem litoval, že musím umělou ledvinu, která se mi stala dítětem, opustit. Viditelné úspěchy u nemocných nás naplňovaly zadostiučiněním a byly nám odměnou. Oficiálně nám nepodal nikdo ani ruku.“* Na II. interní klinice ještě vybudoval kardiorespirační laboratoř včetně pracoviště pro srdeční katetrizaci. Neodolal však politickým tlakům ani profesní závisti některých kolegů v 60. letech a odešel do VÚET v Krči. Po roce 1968 emigroval a od roku 1971 až do konce života působil na univerzitě v Mnichově, kde vybudoval pneumologické oddělení a později i samostatnou kliniku. V roce 1978 byl jmenován profesorem. Od 90. let často přijížděl do Prahy. Měla jsem možnost se s ním opakovaně setkávat při rozhovorech o historii první umělé ledviny. Navštěvoval také své bývalé kolegy z II. interní kliniky, přednášel studentům medicíny a stal se mimořádným profesorem 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v oboru, kterému zasvětil celý svůj profesní život. Česká nefrologická společnost ČLS JEP mu na slavnostním zasedání v roce 1990 udělila čestné členství. Stejného ocenění se dostalo i MUDr. Hornychovi (**obr. 8**).

MUDr. Mirko Chytil (1915–1984)

MUDr. Mirko Chytil byl mimořádně inteligentní, vzdělaný a vtipný člověk s výbornou jazykovou vybaveností. Ovládal angličtinu, němčinu, francouzštinu i ruštinu. V době uzavření vysokých škol v roce 1939 byl studentem šestého ročníku medicíny a začal pracovat na II. interní klinice. Po skončení války promoval (1946) a na kliniku se vrátil

OBR. 8 V roce 1990 obdrželi S. Daum a A. Hornych čestné členství České nefrologické společnosti ČLS JEP; M. Chytil byl oceněn *in memoriam* v roce 2005.

jako lékař se zájmem o nefrologii. Prof. Vančura jej dobře znal a svěřil mu vedení nefrologické skupiny i konziliární nefrologické služby pro celou nemocnici. Chytil se stal zakladatelem pravidelných nefrologických seminářů, které sdružovaly lékaře nejen z klinik Všeobecné fakultní nemocnice, ale i z dalších pracovišť. Konaly se každé úterý od 15 hodin a mezi jejich účastníky později nacházíme řadu významných osobností československé nefrologie – Jana Broda, Ottu Schücka, Libuši Hradcovou, Jiřího Hellera, Vladimíra Pacovského a další. S Janem Brodem jej spojovala nejen láska k hudbě a výtvarnému umění, ale především myšlenka založení samostatné nefrologické společnosti. Cesta k jejímu vzniku však byla dlouhá. V roce 1962 vznikla Nefrologická sekce ČLS JEP vedená Janem Brodem a teprve 19. února 1969 byla založena samostatná Československá nefrologická společnost ČLS JEP, tentokrát již bez Brodovy účasti, ale ještě s aktivním podílem Mirko Chytila. Po politických prověrkách souvisejících s rokem 1968 byl z II. interní kliniky přeřazen na Fakultní polikliniku v Klimentské ulici, kde pracoval jako ambulantní nefrolog. Na kliniku nadále docházel pouze na noční služby jako internista, nikoli již na oddělení umělé ledviny. Jednou jsem se ho zeptala, proč z oddělení umělé ledviny odešel. Odpověděl mi: „*Na kliniku nastoupil v šedesátých letech z Hradce Králové pilný mladík moderního myšlení, člen KSČ, a ten mě brzy nahradil.*“ Při oslavách 50. výročí první hemodialýzy v České republice v roce 2005 udělila Česká nefrologická společnost ČLS JEP MUDr. Mirko Chytilovi čestné členství *in memoriam* jako ocenění jeho zásluh o vznik a rozvoj dialyzační léčby v České republice.

Generace nefrologů II. interní kliniky VFN

Po odchodu MUDr. Mirko Chytila se vůdčí osobností nefrologie na II. interní klinice stal MUDr. Albert Válek (1925–1995). Působil zde ještě za přednosty prof. Herlese. Po jeho odchodu do důchodu byl přednostou jmenován prof. O. Ripka, jehož zájem o problematiku umělé ledviny však nebyl příliš velký. Přesto zůstávalo dialyzační pracoviště pro Prahu a Středočeský kraj zcela zásadní, neboť bylo dlouhou dobu jediným svého druhu. Kolem MUDr. Válka se postupně vytvořil nový nefrologický tým. Jedním z jeho členů byl MUDr. Jiří Kolář, který 26. listopadu 1964 provedl na klinice první perkutánní biopsii ledviny. Použil přitom bioptickou jehlu, kterou MUDr. Válek získal během své služební cesty ve Švédsku. Kolář se podílel také na zavedení první peritoneální dialýzy, při níž použil katétr vlastní konstrukce. V 70. letech 20. století však nefrologii opustil a začal se věnovat akutní kardiologii. Na II. interní klinice následně vybudoval koronární jednotku, druhou svého druhu v Praze, která zde funguje dodnes.

MUDr. Věra Knotková se intenzivně věnovala diagnostice a léčbě glomerulárních onemocnění ledvin. Významně se zasloužila o rozvoj perkutánních renálních biopsií. Svou první biopsii provedla 20. prosince 1967 a během následujících let jich uskutečnila několik stovek. Současně vyškolila řadu mladších lékařů, kteří tuto metodu dále rozvíjeli, mimo jiné i pozdějšího primáře ve FNKV MUDr. Havrdu. Nelze opomenout ani její zásluhu na zavedení léčby plazmaferézou u vybraných glomerulopatií, kterou v 70. letech 20. století vyjednala ve spolupráci s Ústavem hematologie a krevní transfuze. Po odchodu z kliniky v roce 2000 pracovala ještě dlouhou dobu v nefrologické ambulanci v Berouně, prakticky až do svých devadesáti let.

MUDr. René Tomášek (1934–2006) se věnoval nejen dialyzační léčbě, ale také technickému rozvoji oboru. Zabýval se konstrukcí dialyzačních katétrů a metodikou jejich zavádění do femorálních žil. Vyškolil řadu lékařů pro dialyzační léčbu nejen ve VFN, ale také v dalších střediscích ve Středočeském kraji, například v Kolíně a Příbrami. Po odchodu doc. Válka v roce 1971 převzal vedení nefrologické skupiny právě MUDr. Tomášek. Dialyzační pracoviště tehdy disponovalo čtyřmi lůžky a modernějšími přístroji Travenol, které nahradily starší generace umělých ledvin. Spolu s ním zde pracovali MUDr. Jan Bláha a MUDr. Marta Straková, která se později stala primářkou dialyzačního střediska.

V 70. letech přišla na kliniku také nová generace lékařů se zájmem o nefrologii, mezi nimi MUDr. Jana Blovská, MUDr. Jana Lachmanová, MUDr. Erna Jelínková, MUDr. Karel Němeček, MUDr. Hana Fischerová a MUDr. Tomáš Turek.

Rozšiřování dialyzační kapacity a přesun na I. interní kliniku VFN

V roce 1974 byla rozšířena dialyzační kapacita II. interní kliniky otevřením šestilůžkového satelitního hemodialyzačního střediska ve Fakultní poliklinice v Klimentské ulici pod vedením primářky Marty Strakové. Středisko bylo určeno především pro chronicky dialyzované pacienty.

Další významný krok následoval v roce 1981, kdy vzniklo na nové Urologické klinice VFN čtyřlůžkové hemodialyzační středisko. Původně sloužilo především urologickým pacientům, brzy se však stalo dalším satelitním pracovištěm VFN pro chronicky dialyzované pacienty z Prahy. Obě tato střediska ukončila svou činnost v 90. letech, především v souvislosti s výrazným rozšířením dialyzační kapacity ve Strahovské nemocnici, kde postupně vzniklo největší hemodialyzační středisko v České republice.

V roce 1976 byla původní dialyzační jednotka v přízemí II. interní kliniky z bezpečnostních důvodů uzavřena. Pracoviště bylo přestěhováno do provizorních prostor ve třetím patře budovy, kde mělo k dispozici pouze dvě místnosti – malou pracovnu sester a šestilůžkovou dialyzační místnost. Přesun měl být původně krátkodobým řešením na několik týdnů, nakonec však toto provizorium trvalo téměř dvanáct let.

V těchto podmínkách byli dialyzováni jak chroničtí, tak akutní pacienti. Pracoviště disponovalo čtyřmi dialyzačními lůžky, později bylo improvizovaně přidáno ještě jedno další. Období bylo organizačně i personálně velmi náročné. Vý-

znamnou zátěž nesl zejména dialyzační personál. Od roku 1976 jsem vedla toto pracoviště a současně se snažila prosazovat jeho modernizaci. Perspektiva zlepšení však byla dlouhou dobu nejistá a argumenty nefrologů nenacházely u vedení kliniky ani nemocnice dostatečnou odezvu.

Naděje se objevila až ve druhé polovině 80. let v souvislosti s plánovanou rekonstrukcí I. interní kliniky pod vedením prof. Václava Kordače. Součástí projektu bylo vybudování jednotky intenzivní péče, hemodialyzačního střediska, nefrologického lůžkového oddělení i specializovaných ambulancí.

V letech 1986–1988 jsem byla profesorem Kordačem pověřena přípravou nového hemodialyzačního střediska a organizací jeho budoucího provozu. Bylo to mimořádně náročné období, protože péče o dialyzované pacienty zůstávala mou hlavní prioritou. Každodenně jsem proto přecházela mezi provozem na II. interní klinice a stavbou nového pracoviště na I. interní klinice.

Úsilí však přineslo výsledek. Po šestnácti letech provizorních podmínek vzniklo moderní hemodialyzační středisko s osmi lůžky, kvalitní úpravnou vody, novými dialyzačními monitory a kapilárními dialyzátory. První hemodialýza byla na novém pracovišti provedena 2. července 1987.

Tím se po více než třech desetiletích vrátila nefrologie spolu s dialyzační léčbou zpět na I. interní kliniku, kde položila základ budoucí samostatné Kliniky nefrologie.

Vznik a rozvoj strahovského dialyzačního centra

V roce 1971 odešel doc. MUDr. Albert Válek z II. interní kliniky, aby vybudoval nové dialyzační pracoviště ve Strahovské interní nemocnici, která byla součástí Všeobecné fakultní nemocnice. Začínal se dvěma dialyzačními monitory, avšak během několika let dokázal pracoviště významně rozšířit. Zavedl zde rovněž program domácí peritoneální dialýzy.

Díky jeho mimořádným organizačním schopnostem, pracovitosti a dlouhodobé koncepční práci vzniklo v 80. a 90. letech největší dialyzační středisko v České republice. K jeho rozvoji významně přispěl také Ing. František Lopot, který na pracoviště nastoupil v roce 1973 a podílel se nejen na technickém zabezpečení provozu, ale i na rozvoji výzkumu v oblasti hemodialyzační léčby. Součástí pracoviště byla rovněž výuka studentů 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, zejména studentů stomatologie.

Během téměř dvacetiletého působení doc. Válka prošla strahovským pracovištěm řada lékařů. Někteří z nich se později stali významnými osobnostmi české nefrologie. Patřili mezi ně zejména MUDr. Sulková (později Dusilová), MUDr. Kašlíková, MUDr. Šíma, MUDr. Klímová, MUDr. Bártová a MUDr. Stráník. Pracoviště vychovalo také mnoho zkušených dialyzačních sester. Mezi nejznámější patřily Jindra Pavlicová, pozdější hlavní sestra Ministerstva zdravotnictví České republiky, a Jitka Pancířová, která byla v letech 2006–2009 prezidentkou evropské asociace EDTNA/ERCA.

V roce 1990 ukončil prof. Válek své působení ve funkci přednosty. Dialyzační medicíně se však věnoval i nadále. V roce 1993 založil v Praze na Hájích první nestátní hemodialyzační středisko v České republice – Parallel 50, které bylo později přemístěno do Nemocnice Na Bulovce.

Po roce 1990 se ve vedení strahovského pracoviště vystřídalo několik vedoucích osobností. V letech 1990–1992 stál v jeho čele MUDr. Jan Bláha, poté nastoupil doc. Karel Opatrný mladší. Ten se však v roce 1994 vrátil do Fakultní nemocnice Plzeň. V letech 1994–1997 vedla pracoviště MUDr. J. Hrušková, která kladla důraz na propojení dialyzační léčby s všeobecnou internou, protože nemocnice v té době zajišťovala také spádovou interní péči.

V roce 1997 se přednostkou pracoviště stala doc. MUDr. Sylvie Sulková, CSc., později profesorka. Pod jejím vedením pokračovalo pracoviště v tradici vysoce kvalitní dialyzační péče a získalo významné postavení i v mezinárodním měřítku. V tomto období zde působila další generace nefrologů, mezi nimi například Vladimíra Bednářová, která se věnovala programu peritoneální dialýzy, Michaela Ságová, Vladimír Polakovič, František Švára a Barbora Szonowská.

V roce 2004 odešla prof. Sulková do Fakultní nemocnice Hradec Králové, kde vedla nefrologické oddělení Kliniky gerontologické a metabolické a podílela se na postgraduálním vzdělávání v nefrologii. Po jejím odchodu převzal vedení pracoviště primář MUDr. Vladimír Polakovič.

V následujících letech se význam strahovského střediska postupně měnil. V Praze vznikala nová dialyzační centra, zejména nestátní, a počet dialyzovaných pacientů ve Strahově se postupně snižoval. Současně docházelo k redukci počtu dialyzačních lůžek.

K 1. lednu 2022 bylo rozhodnutím vedení nemocnice strahovské dialyzační pracoviště definitivně uzavřeno. Do jeho prostor byla přesunuta Klinika geriatrie a interní medicíny s 54 lůžky, rehabilitační péčí a ambulantním provozem. Dialyzovaní pacienti byli podle svého výběru převedeni do ostatních dialyzačních středisek v Praze nebo na Kliniku nefrologie VFN do dialyzačního střediska Faust.

Vznik, rozvoj a více než padesátiletá existence strahovského pracoviště představují významnou kapitolu historie české nefrologie. Právě zde byla po několik desetiletí soustředěna velká část dialyzační péče v České republice a vyrostla zde řada osobností, které významně ovlivnily další směřování oboru.

Nová generace nefrologů a návrat na I. interní kliniku VFN (1987/1988–2004)

Přestavbou I. interní kliniky byl v letech 1985–1986 pověřen doc. MUDr. Z. Mareček. V josefínském traktu ve druhém patře budovy vznikla nová oddělení – biochemické laboratoře pod vedením prof. Jirsy, sedmilůžkové oddělení anesteziologicko-metabolické péče (OAM/JIP) se sálem vybaveným rentgenovým přístrojem, standardní lůžková část určená převážně pro pacienty s onemocněními jater a trávicího traktu a další provozní zázemí.

OBR. 9 Historický vývoj umělých ledvin na hemodialyzačních střediscích (Kiil, sovětská umělá ledvina, Travenol, Fresenius, Gambro) a současné přístroje Fresenius a B. Braun

Ve třetím patře bylo vybudováno nefrologické oddělení a hemodialyzační středisko s osmi lůžky, úpravnou vody a dalšími pomocnými prostory – skladem dialyzačního materiálu, sterilizační místností, šatnou pro pacienty a malou predialyzační ambulancí. Všechny prostory byly již od počátku poměrně stísněné, avšak vyčleněná plocha pro hemodialyzační středisko nemohla být dále rozšířena.

Přesto jsme byli rádi, že získáme moderní hemodialyzační středisko vybavené novými dialyzačními monitory firem Gambro a Fresenius, kvalitní úpravnou vody a také malým počítačem pro vedení pacientské dokumentace. První hemodialýza se zde uskutečnila 2. července 1987 a do konce října téhož roku byli již všichni pacienti přeloženi z provizorního hemodialyzačního střediska II. interní kliniky do nových prostor. Součástí vybavení nového pracoviště se stal také plazmaferetický modul firmy Gambro, který umožnil zavedení léčebné plazmaferézy. Tato metoda do té doby nebyla ve Všeobecné fakultní nemocnici zavedena a ani v České republice nebyla příliš rozšířená. Umožnila léčbu vybraných skupin pacientů s nefrologickými onemocněními (např. rychle progredující glomerulonefritidou), hematologickými chorobami (trombotickou trombocytopenickou purpurou či mnohočetným myelomem) a neurologickými onemocněními (myasthenia gravis, polyradikuloneuritidou nebo roztroušenou sklerózou) (**obr. 9**).

První plazmaferéza byla provedena 10. listopadu 1987. Tento léčebný program pokračuje nepřetržitě dodnes a do roku 2025 bylo provedeno celkem 21 583 výkonů, přestože se indikační kritéria během téměř čtyř desetiletí opakovaně měnila.

Nová generace nefrologů a vznik Kliniky nefrologie VFN

První dialyzační tým na I. interní klinice vedla prim. MUDr. Jana Lachmanová. Spolu s ní přišla ze „staré ledviny“ MUDr. Erna Jelínková. Dalšími lékaři byli MUDr. Milan Hrubý a kolegové z nefrologického lůžkového oddělení, které vedl as. MUDr. Jiří Žabka. Na oddělení působili také MUDr. Miroslav Merta a MUDr. Štefan Vítko, kteří přišli z IKEM. Podíleli se rovněž na ústavních pohotovostních službách na hemodialyzačním středisku a v dalších letech odešli na jiná pracoviště.

Postupně se tým rozrůstal o další lékaře. Na obou odděleních i v rámci ústavních pohotovostních služeb začali působit MUDr. Vladimír Tesař a MUDr. Ivan Rychlík, pozdější profesoři a přednostové klinik. Přibývala další významná jména české nefrologie – Romana Ryšavá, Dita Maixnerová, Jana Reiterová, Věra Čertíková Chábová, dnes profesorky, a Zdenka Hrušková, dnes docentka se zaměřením na imunonefrologii. K týmu se připojila také Vladimíra Bednářová, jejímž úkolem bylo rozvíjet program peritoneální dialýzy.

MUDr. Eva Jančová se vedle klinické nefrologie věnovala také revmatologii, protože řada revmatologických onemocnění bývá spojena s postižením ledvin a část těchto pacientů může v pokročilých stadiích dospět až k potřebě dialyzační léčby.

V dalších letech přicházeli další lékaři se zájmem o nefrologii a dialyzační léčbu, zatímco jiní odcházeli na nová pracoviště. Mezi ně patřili například MUDr. Mokrejšová, MUDr. Vojanec, MUDr. Konopásek, MUDr. Ročínová, MUDr. Pešičková, MUDr. Kratochvílová, MUDr. Paříková a MUDr. Vachek, z nichž mnozí se později stali primáři hemodialyzačních středisek v různých regionech České republiky.

Po roce 1989 prošla naším pracovištěm také řada lékařů z jiných nemocnic, kteří se připravovali na vedení nově vznikajících dialyzačních středisek. Patřili mezi ně například MUDr. Kopenec (Benešov), MUDr. Hobzek (Písek), MUDr. Petrů (ÚVN Praha), MUDr. Gorun (Ústí nad Orlicí), MUDr. Klener (Litoměřice), MUDr. Bartošová (Jeseník) nebo MUDr. Doubravová (Jindřichův Hradec).

Neměla bych opomenout ani lékaře z jiných pracovišť VFN, kteří nám pomáhali při zajišťování ústavních pohotovostních služeb na hemodialyzačním středisku. Patřili mezi ně prof. Tomáš Zima, prof. Marta Kalousová z biochemických laboratoří a MUDr. Václav Ptáčník, primář oddělení nukleární medicíny.

Společenské a organizační změny po roce 1989 se promítly také do struktury Všeobecné fakultní nemocnice. Na přelomu 20. a 21. století proběhla reorganizace interních klinik podle jednotlivých odborností. Z I. interní kliniky bylo oddělení gastroenterologie a hepatologie převedeno na IV. interní kliniku, zatímco na I. interní klinice zůstaly dva hlavní obory – hematologie a nefrologie.

V roce 2004 došlo k definitivnímu rozdělení pracoviště na dvě samostatné kliniky. Vznikla Klinika nefrologie s přednostou prof. Vladimírem Tesařem a samostatná I. interní klinika – hematologie, vedená prof. Pavlem Klenerem, později prof. Markem Trněným.

Vznik samostatné Kliniky nefrologie představoval významný milník v historii oboru. Přetrvával však nedosta-

OBR. 10A Hemodialyzační středisko ve Faustově domě v Praze pro chronicky dialyzované pacienty

tek prostor a stále více se ukazovala potřeba oddělit akutní a chronický dialyzační provoz. Po dlouhých jednáních s vedením nemocnice byly pro chronický dialyzační program vyčleněny prostory ve Faustově domě. V roce 2006 zde bylo otevřeno nové hemodialyzační středisko s devíti lůžky určenými pro chronické pacienty (**obr. 10A**).

V dalších letech se Klinika nefrologie dále rozvíjela a rozšiřovala své prostory i spektrum poskytované péče. V současnosti disponuje dvěma lůžkovými odděleními, oddělením anesteziologicko-metabolické péče (OAM/JIP), čtyřmi nefrologickými ambulancemi a specializovanou ambulancí pro pacienty léčené peritoneální dialýzou (**obr. 10B**).

Shrnutí

Využití umělé ledviny ve světě má již více než osmdesátiletou historii a mimořádně dynamický vývoj. Od první

OBR. 10B Současné akutní hemodialyzační středisko v původních prostorách I. interní kliniky VFN v Praze

Kolffovy umělé ledviny, připomínající svým vzhledem spíše „necky“, dospěla dialyzační technika k dnešním sofistikovaným monitorům řízeným počítačem, které průběh hemodialýzy nejen řídí, ale současně i průběžně kontrolují.

Od prvních dialyzačních membrán vyráběných z celofánu, původně určeného k výrobě obalů na uzeniny, jsme se posunuli k moderním vysoce biokompatibilním membránám, mezi nimiž dnes dominují polysulfonové materiály s minimálním rizikem nežádoucích reakcí. Dialyzační roztok připravovaný původně z běžné užitkové vody byl nahrazen sofistikovanými systémy úpravy vody, které jsou dnes nedílnou součástí každého hemodialyzačního střediska. Výrazným vývojem prošly také cévní přístupy. Skleněné kanyly byly nahrazeny krátkodobými i dlouhodobými centrálními žilními katétry a arteriovenózními píštělemi z vlastních cév pacienta nebo cévními protézami z umělých materiálů. Trombotické komplikace cévních přístupů dnes neřeší pouze cévní chirurgové, ale stále častěji také intervenční radiologové pomocí endovaskulárních metod.

Zásadně se změnila i léčba komplikací chronického selhání ledvin. Anémie dialyzovaných pacientů již není řešena opakovanými transfuzemi, ale podáváním rekombinantního erytropoetinu. Definitivní náhradou funkce ledvin se stala transplantace ledviny od zemřelého nebo živého dárce.

Pokrok medicíny byl, je a bude nepřetržitým procesem. Stejně jako si před sedmdesáti lety nikdo nedokázal představit dnešní možnosti léčby, nelze ani dnes odhadnout, jak bude vypadat péče o pacienty se selháním ledvin v dalších desetiletích.

Nefrologie byla ve Všeobecné fakultní nemocnici tradičním oborem a její historie je již více než sedmdesát let úzce spojena s rozvojem hemodialyzační léčby. Na tomto pracovišti působila řada významných osobností, které se podílely na budování a rozvoji dialyzačních středisek v České republice a na péči o pacienty se selháním ledvin.

V roce 1955 existovala v Československu jediná umělá ledvina, umístěná na II. interní klinice VFN v Praze, určená výhradně pro nemocné s akutním selháním ledvin. Rozvoj hemodialyzačních středisek byl v následujících desetiletích pomalý a výraznější nárůst jejich počtu nastal až po roce 1989, v souvislosti se změnou politických poměrů a vstupem nestátního sektoru do zdravotnictví. Dnes funguje v České republice více než sto hemodialyzačních středisek a v Praze je dialyzační kapacita plně dostačující. Pacienti si mohou vybírat pracoviště i podle jeho dopravní dostupnosti (**graf 1**).

Hemodialýza již dávno není mimořádnou léčebnou metodou, ale běžnou součástí moderní medicíny, dostupnou všem pacientům, kteří ji potřebují. Přesto zůstává finančně velmi náročnou léčbou. V současnosti lze nabídnout také domácí hemodialýzu, obdobně jako ve vyspělých zemích západní Evropy či Severní Ameriky. Přesto zájem o domácí hemodialýzu v České republice zůstává relativně nízký. Důvodem bývají prostorové podmínky, nároky na obsluhu přístroje, péče o cévní přístup nebo obavy ze sociální izolace. Mnoha pacientům naopak vyhovuje pravidelný kontakt s personálem a ostatními nemocnými v dialyzačním středisku.

V České republice je v současnosti domácí hemodialýzou léčeno méně než 1,5 % pacientů. Peritoneální dialýza, která je rovněž domácí metodou léčby, je zastoupena přibližně u 3,9 % nemocných.

OBR. 11 Willem Kolff se svou přenosnou umělou ledvinou (1975)

Za sedmdesát let existence dialyzační léčby se výrazně změnila i skladba pacientů. Současná dialyzovaná populace je výrazně starší a zatížena řadou přidružených onemocnění. Neexistují již věkové ani diagnostické limity pro zahájení dialyzační léčby. Proto nepřekvapuje, že mortalita dialyzovaných pacientů je dnes vyšší než v počátcích programu, kdy převažovali nemocní mladší 50 let a někteří z nich přežívali na hemodialýze i více než dvacet let.

Nejdůležitějšími faktory ovlivňujícími prognózu pacientů zůstávají věk a základní diagnóza, zejména diabetes mellitus. Přesto je dnes vstup do dialyzační léčby dostupný všem pacientům bez diskriminace podle věku či přidružených onemocnění.

Současná hemodialýza sice zachraňuje život, ale často je spojena se sníženou kvalitou života a omezenou délkou přežití. Na dialyzačních střediscích dnes převažují pacienti starší 60 let, čemuž odpovídá i vyšší mortalita této populace. Podle prognóz zveřejněných týmem profesora K. J. Foremana bude chronické onemocnění ledvin v roce 2040 patřit mezi pět nejčastějších příčin úmrtí na světě. Lze proto očekávat další nárůst počtu pacientů vyžadujících náhradu funkce ledvin (tab. 1).

Významným problémem zůstávají kardiovaskulární komplikace, které jsou nejčastější příčinou úmrtí dialyzovaných pacientů. Úzce souvisejí s chronickou hyperhydratací, hypertenzí a správným stanovením takzvané suché hmotnosti. Přestože moderní technologie poskytují řadu pomocných metod, zůstává správné určení optimální suché hmotnosti jedním z nejobtížnějších úkolů dialyzačního týmu.

Přes všechny technologické pokroky stále platí, že největší přínos pro pacienta představuje zkušený lékař, který dokáže propojit technické možnosti léčby s individuálními potřebami konkrétního nemocného. To byla základní myšlenka zakladatelů dialyzační léčby před sedmdesáti lety a zůstává aktuální i dnes.

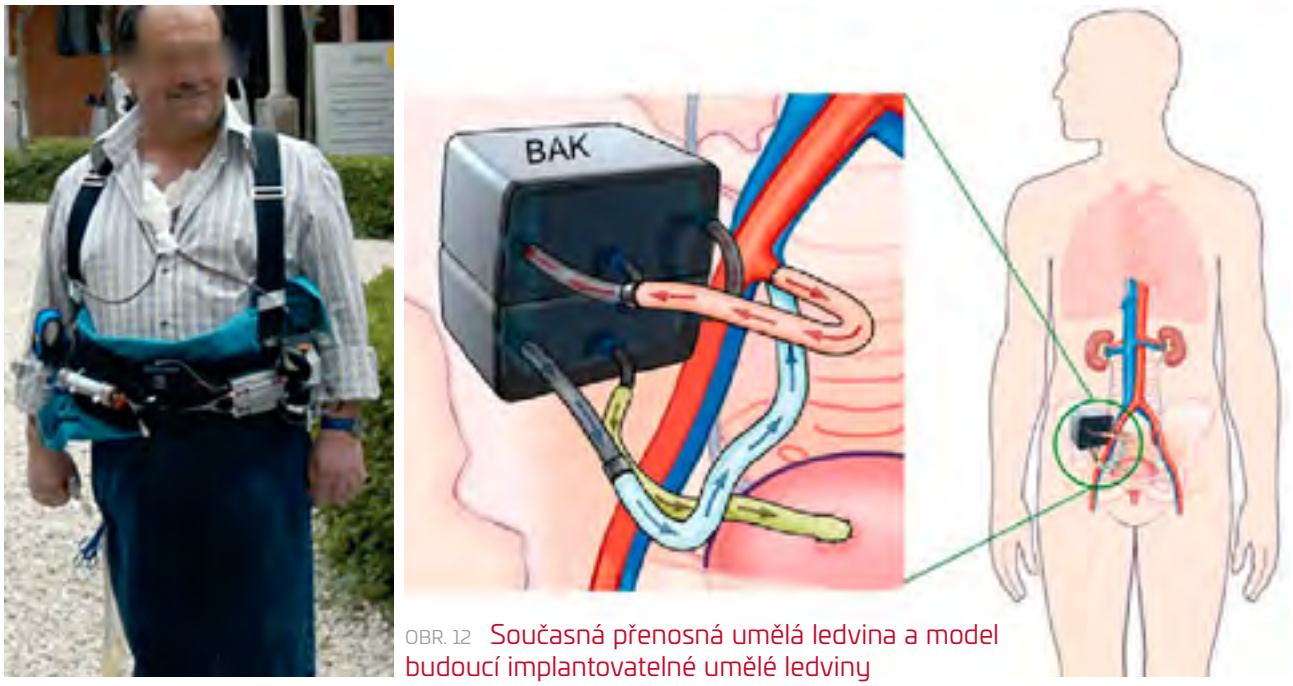
Jaká bude léčba chronického selhání ledvin v dalších letech?

Jedním z hlavních cílů současné nefrologie je oddálit zahájení dialyzační léčby zpomalením progrese chronického

TAB. 1 Vybrané ukazatele hemodialyzační léčby v České republice v letech 1991, 2003 a 2023

Rok	1991	2003	2023
Věk > 60 let, %	25	62	72
DM, %	8	37	41
Prevalence/PMP	201	394	560
Zemřelí/PMP	25	118	120
HDF, %	0	7,6	81

DM – *dialyzační monitor;* HDF – *hemodiafiltrace;* PMP – *na milion obyvatel, per million population*



OBR. 12 Současná přenosná umělá ledvina a model budoucí implantovatelné umělé ledviny

onemocnění ledvin nebo navozením remise některých renálních onemocnění.

Významný pokrok přineslo zavedení inhibitorů SGLT2 a nově také agonistů receptoru GLP-1 u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin. U IgA nefropatie se uplatňuje cíleně působící budesonid. Další nové léky, například iptakopan (Fabhalta) nebo sibeprenlimab (Voyxact), mohou vést ke snížení proteinurie a zpomalení poklesu odhadované glomerulární filtrace.

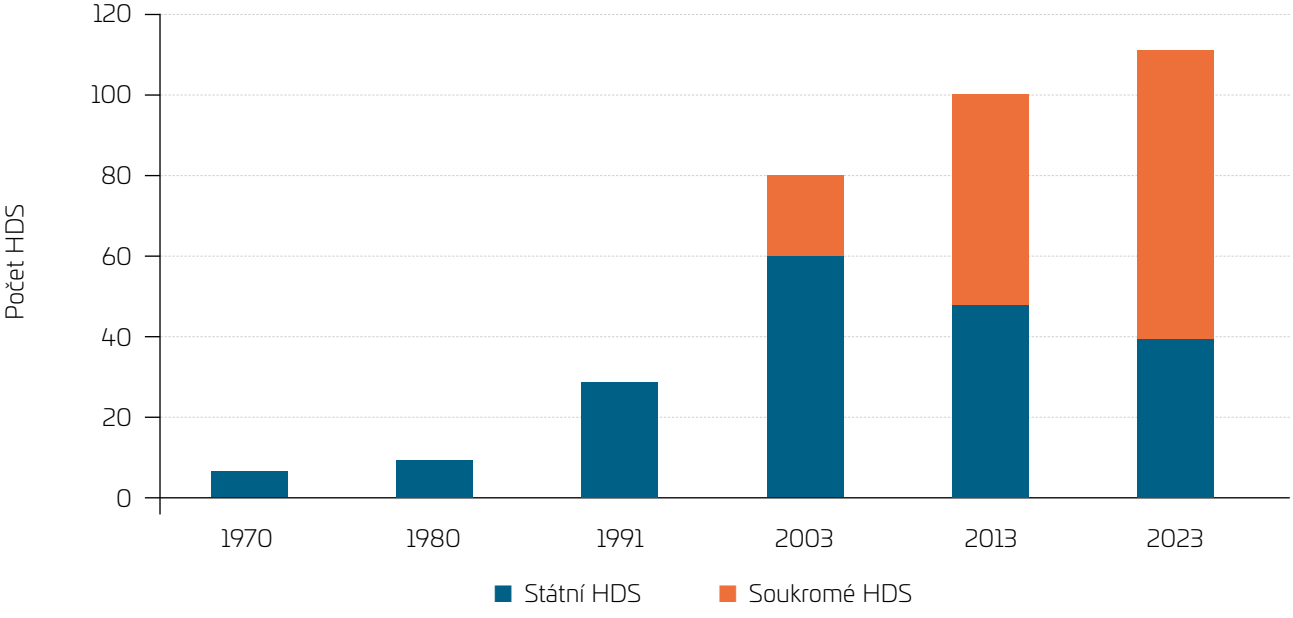
Budoucí inovace v léčbě selhání ledvin by měly směřovat nejen k prodloužení přežití, ale také ke zlepšení kvality života a zachování mobility pacientů. To bude vyžadovat postupný odklon od tradičního modelu léčby založeného na docházení do dialyzačního centra třikrát týdně.

Co je dále na obzoru?

Další vývoj hemodialyzační technologie

Současná hemodialýza velmi účinně odstraňuje ve vodě rozpustné uremické toxiny, méně účinná je však v eliminaci toxinů vázaných na plazmatické bílkoviny, které vznikají převážně ve střevě. Právě tyto látky jsou spojovány se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a vyšší mortalitou pacientů.

Výzkum proto směřuje k využití sorbentových technologií, které by umožnily jejich účinnější odstraňování. Sorbenty mohou být součástí dialyzační membrány nebo zařazeny přímo do mimotělního okruhu. Současně se studuje i možnost ovlivnění střevního mikrobiomu dietními



GRAF 1 Vývoj počtu hemodialyzačních středisek v České republice v letech 1970–2023
HDS – *hemodialyzační středisko*

opatřeními, prebiotiky a probiotiky. Do budoucna lze očekávat také optimalizaci průtoků krve a dialyzátu s cílem zvýšit účinnost a individualizaci léčby.

Bioartificiální ledvina

Vývoj bioartificiální ledviny kombinuje moderní nanotechnologie s využitím živých lidských ledvinných buněk. Cílem je vytvořit implantabilní zařízení, které by nejen filtrovalo krev, ale současně napodobovalo i další funkce zdravé ledviny. Klinické studie jsou zatím ve fázi vývoje, avšak představují jednu z nejperspektivnějších cest budoucí náhrady funkce ledvin.

Nositelná umělá ledvina

Další možností je vývoj nositelných nebo přenosných systémů umožňujících kontinuální dialýzu během běžných denních aktivit. Taková zařízení by pacientům poskytla větší nezávislost a současně fyziologický způsob náhrady funkce ledvin. Součástí budoucích systémů bude pravděpodobně i vzdálené monitorování pomocí umělé inteligence. Myšlenka přenosné umělé ledviny přitom není nová – již Willem Kolff ji demonstroval v 70. letech minulého století (**obr. 11 a 12**).

Xenotransplantace

Významnou oblastí výzkumu jsou také xenotransplantace. V posledních letech byly provedeny první klinické pokusy s transplantací geneticky modifikovaných prasečích ledvin člověku. Dosavadní výsledky ukazují, že genetické úpravy mohou významně snížit riziko akutní rejekce a otevřít novou cestu k řešení nedostatku dárcovských orgánů.

Regenerační medicína a buněčná terapie

Nadějné výsledky přinášejí také výzkumy využívající autologní buněčné terapie, například systém REACT (Renal Autologous Cell Therapy). Princip spočívá v podání vlastních ledvinných buněk pacienta s cílem podpořit regeneraci poškozené ledvinné tkáně a zpomalit progresi chronického onemocnění ledvin.

Přestože většina těchto technologií zatím není součástí běžné klinické praxe, naznačují směr, kterým se bude nefrologie v příštích desetiletích pravděpodobně ubírat. Cílem již nebude pouze nahrazovat funkci ledvin, ale pokud možno zachovat nebo obnovit jejich vlastní funkci a současně nabídnout pacientům kvalitnější a méně zatěžující způsob léčby.

LITERATURA

1. Matoušovic K, Rychlík I, Dusilová Sulková S. Hereditatis petitio české nefrologie. Praha: TIGIS; 2009.
2. Česká nefrologická společnost ČLS JEP. Registry a dialyzační statistika. Přehledy základních údajů [online]. Dostupné z: https://www.nefrol.cz/odbornici
3. Daum S. Osobní sdělení k historii první umělé ledviny na II. interní klinice v Praze.
4. Vlastní archiv autora. Vzpomínky na 53 let práce u umělé ledviny ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze.

Vliv poklesu proteinurie po léčbě sparsentanem na výslednou glomerulární filtraci u IgA nefropatie

Heerspink HJL, Rovin BH, Komers R, et al. Association between complete proteinuria remission and kidney function in the phase 3 PROTECT trial of sparsentan in IgA nephropathy.
Clin J Am Soc Nephrol 2026;21:578–592.

KLÍČOVÁ SLOVA: IgA nefropatie – proteinurie – sparsentan – duální antagonista endotelinu a angiotenzinu II – DEARA – glomerulární filtrace

V randomizované dvojitě zaslepené studii fáze III PROTECT (NCT03762850) byli pacienti s prokázanou IgA nefropatií a vstupní proteinurií ≥ 1 g/den léčeni po dobu 110 týdnů sparsentanem (duálním antagonistou receptorů pro endotelin a angiotenzin II, kategorie léků označovaná zkratkou DEARA odvozená od dual endothelin angiotensin receptor antagonist) anebo irbesartanem podávaným v maximálním dávkovacím schématu.

Jako primární cílový ukazatel studie byly stanoveny změny proteinurie po 36 týdnech léčby. Studie prokázala vyšší míru redukce proteinurie a dále také vyšší míru ochrany ledvinných funkcí u pacientů léčených sparsentanem ve srovnání s pacienty léčenými irbesartanem.

V aktuální *post hoc* analýze studie PROTECT byla hodnocena asociace mezi kompletní remisí (CR) proteinurie a vývojem ledvinných funkcí, resp. jejich protekcí.

Kompletní remise byla definována jako vylučování bílkovin močí < 0,3 g/den. V rámci *post hoc* analýzy byla sledována funkce ledvin u pacientů, u kterých bylo dosaženo CR do 36. týdne (CR36) nebo v jakémkoli čase do 110. týdne (CR110), a její vývoj byl porovnáván s pacienty, kteří CR nedosáhli (non-CR), a to bez ohledu na druh poskytnuté léčby.

Cílovým ukazatelem hodnoceným na podkladě zjištěného statusu CR (CR vs. non-CR) byly změny v proteinurii, odhadované glomerulární filtraci (eGFR), krevním tlaku, rychlosti poklesu eGFR, ve složeném ledvinovém cílovém ukazateli a v bezpečnosti.

Složený ledvinový cílový ukazatel byl definován jako potvrzený 40% pokles eGFR, selhání ledvin nebo zahájení náhrady funkce ledvin, případně úmrtí z jakýchkoli příčin.

Z 404 pacientů, kteří byli na podkladě randomizace léčeni příslušnou léčbou, dosáhlo 43 (11 %) CR36 a 85 (21 %) CR110. Pacienti, u kterých bylo dosaženo CR, vykazovali větší a rychlejší míru redukce proteinurie v porovnání s non-CR pacienty. U pacientů, u kterých bylo dosaženo CR110, byly pozorovány menší absolutní změny eGFR ve srovnání se změnami u non-CR110 pacientů (–4,0 ml/min/1,73 m² vs. –8,6 ml/min/1,73 m²) a pomalejší pokles eGFR (1. den až 110. týden; –0,7 ml/min/1,73 m²/rok vs. –4,2 ml/min/1,73 m²/rok).

U celého souboru pacientů účastnících se studie, nezávisle na druhu alokované léčby (sparsentan vs. irbesartan), u kterých byla v 36. či 110. týdnu prokázána proteinurie v kategoriích < 0,3 g/den, 0,3 až < 0,5 g/den, 0,5–1,0 g/den a > 1,0 g/den, byl patrný strmější pokles eGFR v závislosti na zvyšujícím se stupni proteinurie.

Například u jedinců s proteinurií mezi 0,3 g/den a < 0,5 g/den byl pokles eGFR –2,3 ml/min/1,73 m² za rok a u jedinců s proteinurií ≥ 1,0 g/den dosahoval až –6,3 ml/min/1,73 m² za rok.

Složený ledvinový cílový ukazatel byl pozorován u menšího počtu CR110 pacientů (1 %) ve srovnání s non-CR pacienty (14 %). Ve skupině CR110 bylo výrazně více jedinců užívajících sparsentan (81,4 %) v porovnání s irbesartanem (16,6 %).

U CR110 pacientů byla v návaznosti na poskytnutou studijní léčebnou medikaci pozorována vyšší pravděpodobnost vývoje nežádoucích příznaků spojených s hypotenzí (hypotenze, ortostatická hypotenze či pokles systolického krevního tlaku) a nižší pravděpodobnost vývoje nežádoucích příznaků spojených s hypertenzí než u non-CR pacientů.

Bylo zde také více referovaných bolestí hlavy a infekcí covidem-19 (studie probíhala v době epidemie covidu-19).

U většího počtu non-CR pacientů byla ve srovnání s CR pacienty ukončena léčba z důvodů nežádoucích účinků (11 % vs. 4 %) či z rozhodnutí pacienta (8 % vs. 2 %).

U pacientů účastnících se studie PROTECT, u kterých bylo dosaženo CR36 či CR110, bylo možno prokázat vyšší míru zachování eGFR, méně případů selhání ledvin a obdobný bezpečnostní profil ve srovnání s non-CR účastníky studie.

Tyto údaje ještě více posilují váhu doporučení udržet úroveň proteinurie optimálně < 0,3 g/den s cílem poskytnout maximální renoprotektivní účinek.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Aktuální post hoc *analýza bezprostředně navazuje na předchozí publikace vztahující se ke studii PROTECT, z nichž některé byly rovněž komentovány v Postgraduální nefrologii.*[1,2] *Představuje vyhodnocení některých významných klinických a laboratorních parametrů v delším časovém odstupu od studie se specifickým zaměřením na vztah mezi dosažením CR a zachováním/ochranou funkce ledvin.*

Výsledky této post hoc *analýzy studie PROTECT dokazují, že u účastníků studie, u kterých bylo dosaženo poklesu proteinurie na velmi nízké hodnoty kompatibilní s definicí CR (< 0,3 g/den), byl celkový pokles eGFR mírnější a případy dosažení složeného ledvinového cílového ukazatele byly méně časté než u těch, u kterých CR dosaženo nebylo.*

Kompletní remise byla podstatně častěji přítomna ve skupině pacientů léčených sparsentanem než ve skupině s irbesartanem, což je v souladu s předchozími pozorováními, ve kterých byl po 36 týdnech léčby ve studii PROTECT prokázán výraznější antiproteinurický účinek sparsentanu (o 41 %) než při léčbě irbesartanem titrovaným do maximálního dávkování (primární cílový ukazatel studie PROTECT).[2]

Z bezpečnostního hlediska je důležité uvést, že u pacientů, kteří dosáhli CR, došlo sice ke zřetelnějšímu poklesu krevního tlaku než u non-CR pacientů, avšak závažnější nežádoucí účinky (otoky, anémie, hyperkalemie), které by potenciálně souvisely s mechanismem účinku studijní medikace, nebyly zaznamenány.

Korelace mezi stupněm dosaženého antiproteinurického účinku a úrovní eGFR byla patrná napříč všemi kategoriemi proteinurie.

Ačkoli studie PROTECT nepřináší jednoznačné doklady o kauzálním působení proteinurie na pokles eGFR, neboť nelze zcela vyloučit, že kromě antiproteinurického působení může být nefroprotektivní účinek podané léčby ovlivněn i některými dalšími, dosud neobjasněnými mechanismy, výsledky studie potvrzují, že proteinurie je vhodný léčebný cíl a parametr pro volbu terapie a hodnocení její účinnosti.[3,4] *Je vysoce pravděpodobné, že tyto závěry platí nejen pro velkou část pacientů s IgA nefropatií, ale že je lze také extrapolovat na některé další skupiny pacientů s glomerulárními chorobami.*[5]

Post hoc *analýza studie PROTECT tak přináší další dobře dokumentované doklady svědčící ve prospěch současných doporučení pro léčbu IgA nefropatie, zdůrazňujících význam redukce proteinurie na < 0,5 g/den (optimálně < 0,3 g/den) pro dosažení optimální nefroprotekce, tak jak jsou formulována v posledních guidelines Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).*[6]

Mechanismus působení sparsentanu není dosud plně objasněn; kromě pravděpodobného hemodynamického účinku na snížení intraglomerulárního tlaku (čemuž nasvědčuje významný akutní pokles eGFR v 6. týdnu u pacientů s CR ve srovnání s pacienty, kteří CR nedosáhli) jsou předpokládány i další možné mechanismy, které jsou studovány především experimentálně.[7]

Patří mezi ně např. zmírnění poškození podocytů, omezení mesangiální proliferace a zánětu a také redukce rozvoje glomerulosklerózy.

Dosavadní výsledky studie také ukazují, že i když optimální redukce proteinurie bylo možno dosáhnout různými léčebnými variantami (zejména sparsentanem, ale i irbesartanem), sparsentan představoval významně účinnější variantu léčby.

Výsledky studie PROTECT tedy nasvědčují tomu, že sparsentan by mohl oprávněně zaujmout významnou roli v léčbě IgA nefropatie, jelikož umožňuje poskytnout významný nefroprotektivní účinek při zachování příznivého bezpečnostního profilu.

S ohledem na skutečnost, že IgA nefropatie je jednou z nejčastějších glomerulonefritid a její kauzální léčba dosud není přesvědčivě stanovena, mohl by se sparsentan stát jedním z pilířů léčby těchto pacientů a spolu s dalšími léky s odlišným mechanismem účinku, např. protizánětlivým (budesonid, felzartamab či sibeprenlimab) nebo blokujícím komplement (iptakopan), přispět k účinnému ovlivnění tohoto závažného onemocnění ledvin, které může vést k jejich nezvratnému selhání.[8–10]

LITERATURA

1. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. Lancet 2023;401:1584–1594.
2. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;402:2077–2090.
3. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? J Am Soc Nephrol 2006;17:2974–2984.

4. Thompson A, Carroll K, Inker LA, et al. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2019;14:469–481.
5. Inker LA, Heerspink HL. Evaluation of surrogate end points for progression to ESKD: necessary and challenging. Am J Kidney Dis 2018;72:771–773.
6. Rovin BH, Barratt J, Cook HT, et al.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) IgAN and IgAV Work Group. KDIGO 2025 clinical practice guideline for the management of immunoglobulin A nephropathy (IgAN) and immunoglobulin A vasculitis (IgAV). Kidney Int 2025;108(Suppl 4):S1–S71.
7. Kohan DE, Bedard PW, Jenkinson C, et al. Mechanism of protective actions of sparsentan in the kidney: lessons from studies in models of chronic kidney disease. Clin Sci (Lond) 2024;138:645–662.
8. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, et al. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1197–1203.
9. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al.; Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007;18:3177–3183.
10. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2023;18:727–738.

Inhibitor komplementu iptakopan zpomaluje progresi IgA nefropatie

Barratt J, Eren N, Kashihara N, et al; APPLAUSE-IgAN Study Group. Iptakopan in IgA nephropathy – final 24-month data.
N Engl J Med 2026; Mar 29. Online ahead of print. DOI: 10.1056/NEJMoa2600743.

KLÍČOVÁ SLOVA: IgA nefropatie – iptakopan – alternativní cesta aktivace komplementu – proteinurie – glomerulární filtrace – nefroprotekce

IgA nefropatie má u pacientů léčených současnou standardní léčbou velmi špatnou prognózu a u cca 50 % pacientů s IgA nefropatií onemocnění v průběhu života progreduje do chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin.[1] Kromě udržovací léčby zaměřené na snížení krevního tlaku a proteinurie (ovlivněním glomerulární hypertenze) byly u IgA nefropatie v posledních letech testovány další přístupy zaměřené na cílené ovlivnění patogeneze onemocnění.[2] Aktuální doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) doporučují v léčbě IgA nefropatie od začátku současně ovlivňovat jak imunologické faktory hrající roli v patogenezi IgA nefropatie, tak nespecifické mechanismy vedoucí k další ztrátě nefronů a progresi chronického onemocnění ledvin.[3]

V patogenezi IgA nefropatie hraje klíčovou roli zvýšená aktivita alternativní cesty aktivace komplementu, která významně přispívá k rozvoji glomerulárního zánětu a poškození ledvin. Depozice C3 v glomerulech je přítomna u 90 % pacientů s IgA nefropatií a je asociována s progresí onemocnění a jeho horší prognózou. Aktivace komplementu mimo glomerulus navíc přispívá k poškození tubulů, k zánětu renálního intersticia, rozvoji intersticiální fibrózy a k rychlejší ztrátě funkce ledvin.[4] Inhibice komplementu by tak u IgA nefropatie mohla mít pozitivní účinky jak v glomerulech, tak v renálním intersticiu.

Iptakopan je perorálně podávaný vysoce aktivní inhibitor faktoru B alternativní cesty aktivace komplementu.[5] Inhibice faktoru B brání štěpení C3 zprostředkovanému faktorem B s následným spuštěním amplifikační smyčky a tím inhibuje aktivaci membranolytického komplexu (C5b-9), který je zodpovědný za tkáňové poškození.

Iptakopan výrazně zlepšil prognózu pacientů s C3 glomerulopatií a s paroxysmální noční hemoglobinurií, tedy u dalších onemocnění spojených s dysregulací alternativní cesty aktivace komplementu.

Výsledky studie fáze II a interim analýza studie fáze III APPLAUSE po devíti měsících ukázaly, že iptakopan je účinný u pacientů s IgA nefropatií ve vysokém riziku progrese onemocnění.[6,7] Interim analýza studie APPLAUSE ukázala,[7] že léčba iptakopanem vede ve srovnání s placebem ke statisticky významnému snížení poměru protein/kreatinin v 24hodinovém vzorku moči (PCR) o 38,3 % ($p < 0{,}001$). Komentovaná publikace ukazuje finální data po 24 měsících léčby iptakopanem.

Celkem 478 pacientů s biopticky (méně než pět let před zařazením do studie) potvrzenou IgA nefropatií starších 18 let a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) > 30 ml/min/1,73 m² a PCR > 1 g/g i přes maximální tolerovanou a stabilní dávku inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátoru receptoru AT_1 pro angiotenzin II po dobu alespoň 90 dní (s možnou, ale nevyžadovanou léčbou inhibitorem sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 [SGLT2]) bylo randomizováno v poměru 1 : 1 k léčbě iptakopanem v dávce 200 mg dvakrát denně nebo k podávání placeba (standardní podpůrné léčbě). U pacientů s eGFR 30–45 ml/min/1,73 m² musela být renální biopsie provedena před méně než dvěma lety a muselo v ní být méně než 50 % intersticiální fibrózy. Randomizace byla stratifikována podle geografie (Asie vs. ostatní), vstupní proteinurie (PCR < 2 g/g vs. > 2 g/g kreatininu) a eGFR (30–45 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 45 ml/min/1,73 m²). Pacienti zařazení do studie museli být povinně očkováni proti *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*, očkování proti *Haemophilus influenzae* typu b bylo doporučeno v souladu s místními opatřeními.

Primárním cílovým parametrem byla průměrná roční rychlost ztráty eGFR sledované po dobu 24 měsíců.

Sekundárním cílovým parametrem byl poměr protein/kreatinin z 24hodinového vzorku moči < 1 g/g po devíti měsících léčby, aniž by pacient musel užívat záchrannou terapii a aniž by musela být zahájena náhrada funkce ledvin. Složený cílový parametr zahrnoval trvalý pokles eGFR < 15 ml/min/1,73 m² po dobu ≥ 4 týdnů, zahájení dialyzační léčby nebo transplantaci ledvin nebo úmrtí v souvislosti se selháním ledvin. Hodnoceny byly také změna indexu únavy FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) a bezpečnost léčby.

Průměrný věk studijní populace byl 39 let, 53 % tvořili muži, 46 % pacientů bylo běloošské rasy, 52 % asijské rasy, střední doba od renální biopsie byla 0,9 roku, významná část pacientů měla již přesto v ledvinách (parametr T1 – 35 % nebo T2 – 3 % podle Oxfordské klasifikace IgA nefropatie MEST [mesangiální hypercelularita, endokapilární proliferace, segmentární skleróza, tubulární atrofie/intersticiální fibróza]) přítomny chronické změny. Střední vstupní proteinurie byla 1,7 g/g, u cca 60 % pacientů byl poměr protein/kreatinin < 2 g/g a u cca 40 % pacientů byl PCR ≥ 2 g/g. Průměrná eGFR byla u pacientů při vstupu do studie cca 64 ml/min/1,73 m².

Během dvouletého sledování přerušilo léčbu 18,9 % pacientů léčených iptakopanem a 36,8 % pacientů užívajících placebo. Nejčastějším důvodem přerušení léčby byl (prespecifikovaný) pokles eGFR o ≥ 30 %. Demografické a klinické parametry pacientů v aktivním a placebovém rameni se významně nelišily. Studijní populace dobře reprezentovala širší populaci pacientů s IgA nefropatií. Celkem 19,3 % pacientů bylo při vstupu do studie léčeno inhibitorem SGLT2. Záchranná léčba z důvodu progrese onemocnění byla zahájena u 4,6 % pacientů léčených iptakopanem a 13,4 % pacientů užívajících placebo.

Pacienti léčení iptakopanem měli ve srovnání s pacienty užívajícími placebo statisticky významně pomalejší roční ztrátu eGFR (3,1 ml/min/1,73 m²/rok vs. 6,1 ml/min/1,73 m²/rok, $p < 0{,}001$), přičemž tento efekt byl významný ve všech prespecifikovaných skupinách. Pacienti léčení iptakopanem měli také významně větší pokles proteinurie po devíti měsících léčby (43,9 % vs. 17 %, $p < 0{,}001$) a významně nižší riziko (relativní riziko 0,57) dosažení složeného parametru selhání ledvin ($p < 0{,}003$). Iptakopan také snížil podíl pacientů s mikroskopickou hematurií. Rozdíl ve skóre FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) nebyl statisticky významný.

Celkový výskyt nežádoucích účinků byl v průběhu studie u pacientů užívajících iptakopan i placebo srovnatelný. Většina nežádoucích účinků u pacientů léčených iptakopanem byla navíc jen mírné nebo střední závažnosti. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 12,2 % pacientů léčených iptakopanem a 11,7 % pacientů užívajících placebo. Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení léků se vyskytly v každé skupině u 4,6 % pacientů. Žádný pacient během sledování nezemřel.

KOMENTÁŘ

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

Pacienti léčení v komentované studii APPLAUSE iptakopanem měli cca o 50 % pomalejší rychlost ztráty funkce ledvin než pacienti na standardní podpůrné léčbě, a tedy také významně menší celkový pokles glomerulární filtrace během celé doby sledování.

I tato studie tedy mimo jiné potvrdila špatnou prognózu pacientů s IgA nefropatií léčených standardní podpůrnou léčbou. Účinek léčby iptakopanem byl konzistentní ve všech prespecifikovaných podskupinách. Iptakopan měl podobný (nebo spíše ještě mírně výraznější) účinek u pacientů léčených inhibitory SGLT2, což podporuje léčbu IgA nefropatie kombinací obou léků. Iptakopan také snížil riziko „tvrdého" složeného renálního cílového parametru. Pacienti léčení iptakopanem měli významně větší pokles proteinurie již po devíti měsících a tento rozdíl byl zachován i po 24 měsících. Pozorovaný pokles počtu pacientů s mikroskopickou hematurií svědčí pro významný protizánětlivý účinek iptakopanu v glomerulech. Absence účinku iptakopanu na index únavy zřejmě souvisí s tím, že vstupní hodnota indexu únavy byla u pacientů s IgA nefropatií v této studii srovnatelná se zdravou populací podobného věku.

Nežádoucí účinky iptakopanu byly během jeho 24měsíčního podávání v této studii v souladu se známým bezpečnostním profilem iptakopanu.[7] *Iptakopan vysadil kvůli nežádoucím účinkům jen malý počet pacientů. Inhibice komplementu zvyšuje riziko infekcí opouzdřenými bakteriemi. V této studii byl sice opravdu pozorován vyšší výskyt infekcí u pacientů léčených iptakopanem, infekce opouzdřenými bakteriemi se však vyskytovaly stejně často v aktivní i placebové větvi, jistě i díky očkování. Infekce* Streptococcus pneumoniae *se vyskytly u dvou pacientů léčených iptakopanem, v obou případech s příznivou odpovědí na léčbu antibiotiky. Meningitida ani meningokoková sepse se u pacientů léčených iptakopanem v této studii (ani v jiných studiích s iptakopanem) nevyskytly.*

Pacienti zařazení do této studie představovali reprezentativní populaci pacientů s progresivní IgA nefropatií, a to jak z hlediska věku, pohlaví, tak z hlediska geografického zastoupení. Vstupní charakteristiky pacientů zařazených do studie se významně nelišily od pacientů zařazených do jiných recentních studií u pacientů s IgA nefropatií.[8,9]

Iptakopan snížil rychlost ztráty glomerulární filtrace z více než 6 ml/min/1,73 m² na 3 ml/min/1,73 m², to je však stále výrazně více, než činí fyziologická ztráta glomerulární filtrace u zdravých jedinců starších 35 let (< 1 ml/min/1,73 m²). Léčbu iptakopanem tedy bude zřejmě do budoucna vhodné kombinovat s dalšími léky (KDIGO, 2025).[3]

Některé otázky týkající se možného využití iptakopanu v léčbě IgA nefropatie zůstávají otevřené, např. již zmíněná kombinační nebo sekvenční léčba. Dále chybějí informace týkající se bezpečnosti dlouhodobé léčby (delší než dva roky) iptakopanem. Probíhající malá mechanistická studie (NCT06797518), ve které jsou pacienti léčení iptakopanem opakovaně bioptováni, by měla umožnit lépe pochopit mechanismus léčebného účinku iptakopanu. Nejasné také zůstává to, zda by měl iptakopan pozitivní efekt i u pacientů s nižším renálním rizikem (nižší proteinurií), kteří nebyli do této studie zařazeni.

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. Floege J, Bernier-Jean A, Barratt J, et al. Treatment of patients with IgA nephropathy: a call for a new paradigm. Kidney Int 2025;107: 640–651.
3. Floege J, Barratt J, Cook HT, et al. Executive summary of the KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). Kidney Int 2025;108:548–554.
4. Petr V, Thurman JM. The role of complement in kidney disease. Nat Rev Nephrol 2023;19:771–787.
5. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. Proc Natl Acad Sci USA 2019;116:7926–7931.
6. Zhang H, Rizk DV, Perkovic V, et al. Results of a randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study propose iptacopan as an alternative complement pathway inhibitor for IgA nephropathy. Kidney Int 2024;105:189–199.
7. Perkovic V, Barratt J, Rovin B, et al. Alternative complement pathway inhibition with iptacopan in IgA nephropathy. N Engl J Med 2025;392:531–543.
8. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. Lancet 2023;402:859–870.
9. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;402:2077–2090.

Účinek dapagliflozinu na kostní metabolismus u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin

Elshayeb M, Abdulgalil A, El-Husseini A, et al. Impact of dapagliflozin on bone mineral metabolism in non-diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Kidney J 2025;19:sfaf384.*

KLÍČOVÁ SLOVA: SGLT2i – dapagliflozin – chronické onemocnění ledvin – kostní metabolismus – markery kostního obratu – objemová hustota kostního minerálu – kvantitativní výpočetní tomografie – chronické onemocnění ledvin bez diabetu

V rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studiích byla prokázána účinnost inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i) při zpomalení progrese chronického onemocnění ledvin (CKD) u diabetických a nediabetických pacientů.[1,2] Jejich účinek nezávisí pouze na kontrole glykemie, ale také na řadě pleiotropních účinků, včetně snížení intraglomerulárního tlaku prostřednictvím posílení mechanismu tubuloglomerulární zpětné vazby, sníženého transportu sodíku a glukózy přes proximální tubulární buňky, zvýšení natriurézy a snížení hodnoty systémového krevního tlaku.[3]

V dosud publikovaných pracích je účinek SGLT2i na kostní metabolismus značně kontroverzní. Zatímco některé studie prokázaly, že SGLT2i mohou mít negativní vliv na kostní metabolismus,[4] jiné práce tento účinek nepotvrzují.[5,6] Potenciální negativní vliv SGLT2i na skelet není navíc zcela objasněn. Inhibitory SGLT2 způsobují mírné zvýšení vylučování vápníku močí sekundárně k osmotické diuréze, což zvyšuje tubulární průtok krve a snižuje resorpci vápníku v proximálních tubulech.[7] Zvýšené vylučování vápníku močí spouští zpětnovazebné zvýšení sekrece parathormonu (PTH), který následně obnovuje rovnováhu vápníku v séru podporou resorpce kostí.[8] Navíc kotransportéry sodíku a fosfátu typu II v proximálním renálním tubulu zvyšují reabsorpci fosfátů, což způsobuje uvolňování fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF23), který potlačuje syntézu 1,25-dihydroxyvitaminu D, což snižuje absorpci vápníku ve střevě a následně zvyšuje uvolňování PTH.[9]

Je překvapivé, že zatímco některé studie prokázaly, že SGLT2i mohou ovlivňovat markery kostního obratu se zvýšenými koncentracemi karboxyterminálního telopeptidu kolagenu typu 1 (CTX-1) a tartrát-rezistentní kyselé fosfatázy 5b (TRAP-5b), což naznačuje zvýšenou resorpci kostí,[10,11] jiné studie neprokázaly žádný vliv na markery kostního obratu (BTM).[12] Sporný je i vliv SGLT2i na hustotu kostních minerálů (BMD). Zatímco užívání kanagliflozinu bylo spojeno se snížením BMD, zejména v proximálním femuru a v bederním obratli, jiné studie neprokázaly škodlivý účinek SGLT2i na BMD.[6,10]

Tato prospektivní randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie byla navržena s cílem prozkoumat potenciální účinky dapagliflozinu na BTM a objemovou hustotu kostního minerálu (vBMD) u pacientů s CKD bez diabetu. Do studie bylo zařazeno 100 dospělých pacientů bez diabetu s CKD a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 25–75 ml/min/1,73 m². Studie byla realizována v urologickém a nefrologickém centru v Mansoura City v Egyptě v období od září 2022 do listopadu 2023.

Účastníci byli randomizováni v poměru 1 : 1 k užívání 10 mg dapagliflozinu nebo placeba denně po dobu 12 měsíců a byli vstupně stratifikováni pomocí počítačově generovaného schématu podle věku a eGFR. Průměrný věk účastníků byl 53,5 ± 11,1 roku, bez významného rozdílu mezi skupinami s dapagliflozinem (53,1 ± 10,8 roku) a placebem (54,1 ± 11,6 roku) (p = 0,66). Rozložení pohlaví bylo téměř identické, s 29 % účastnic v obou skupinách (p = 0,97). Podobně nebyly mezi skupinami pozorovány žádné statisticky významné rozdíly, pokud jde o tělesnou hmotnost (p = 0,28) nebo index tělesné hmotnosti (BMI) (p = 0,46), což naznačuje srovnatelná antropometrická měření.

Na začátku studie, jeden měsíc po randomizaci a poté každé tři měsíce byly měřeny sérové koncentrace kreatininu, eGFR, poměr protein/kreatinin, vápník/kreatinin a fosfor/kreatinin v moči. Kostní metabolismus byl hodnocen ve stejných časových intervalech pomocí markerů tvorby kostí, kostně-specifické alkalické fosfatázy (BASP), celkového N-terminálního propeptidu prokolagenu typu I (P1NP) a markerů resorpce kostí – CTX-1 a TRAP-5b.

Markery kostního obratu byly stanoveny pomocí komerční soupravy pro enzymově vázanou imunosorbentní analýzu (ELISA).

K posouzení vBMD byla použita kvantitativní výpočetní tomografie (QCT), prováděná na začátku studie a po jednom roce, přičemž T-skóre bylo použito ke kategorizaci zdraví kosti. Skeny bederní páteře (L1–L5) byly pořízeny pomocí tomografu kalibrovaného s fantomy z pevného hydroxyapatitu vápenatého pro zajištění přesného měření BMD.

Analýza QCT poskytla měření vBMD trabekulární kosti na každé úrovni obratle, což odráží metabolicky aktivní kost, která je vysoce citlivá na hormonální a metabolické poruchy. Vzhledem k tomu, že trabekulární kost je přednostně a dříve postižena, poskytuje QCT bederní páteře citlivý prostředek k detekci časných kostních změn. Byla také vypočítána T-skóre, která představují počet směrodatných odchylek od průměrné BMD mladých zdravých dospělých. Z randomizace byli vyloučeni pacienti s chronickým aktivním onemocněním jater, dýchacích cest, infekcemi (virus lidské imunodeficience, virus hepatitidy B, virus hepatitidy C, tuberkulóza), pacienti užívající SGLT2i nebo léky ovlivňující kostní metabolismus (včetně imunosupresivní terapie) po dobu delší než tři měsíce před studií a těhotné nebo kojící ženy. Dále byli vyloučeni pacienti s anamnézou recidivujících infekcí močových cest, aktivní malignity nebo transplantace orgánů. Velikost studijní skupiny byla vypočítána tak, aby se zjistil klinicky významný rozdíl v BTM mezi skupinami s dapagliflozinem a placebem.

V době návrhu studie nebyly k dispozici žádné publikované údaje o velikosti účinku dapagliflozinu na kostní metabolismus u pacientů s CKD. V té době byly dostupné pouze důkazy s kanagliflozinem týkající se změn BTM. Tímto markerem byl β-C-telopeptid (β-CTX), u kterého byla prokázána měřitelná reakce na SGLT2i. Proto byla pro určení očekávané velikosti účinku a variability použita data z randomizované studie Bilezikiana a spol.[10] Tato studie zaznamenala 10–22% zvýšení koncentrace β-CTX po 52 týdnech užívání kanagliflozinu ve srovnání s placebem. Studie týkající se dapagliflozinu, jako například práce Ljunggrena a spol.[16], uváděly menší a nevýznamné změny hodnot β-CTX při podávání dapagliflozinu, což podporovalo původní optimistický předpoklad.

Ve skupině s dapagliflozinem byl ve srovnání se skupinou s placebem pozorován statisticky významný pokles tělesné hmotnosti i BMI. Pokud jde o funkci ledvin, nebyly mezi skupinami s dapagliflozinem a placebem pozorovány žádné významné rozdíly, pokud jde o sérovou koncentraci kreatininu nebo eGFR. Ve skupině s dapagliflozinem byl však ve srovnání se skupinou užívající placebo doložen statisticky významný pokles poměru protein/kreatinin v moči ($p = 0{,}04$). Mezi skupinami s dapagliflozinem a placebem nebyly po 12 měsících zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v sérových koncentracích vápníku, fosforu, hořčíku, PTH ani v poměrech vápník/kreatinin, ani v poměru fosfor/kreatinin v moči.

V obou skupinách došlo po 12 měsících k významnému poklesu hodnot BASP a TRAP-5b. Naproti tomu skupina s placebem vykázala po jednom roce statisticky významný nárůst CTX-1. Po 12 měsících léčby neodhalilo hodnocení BTM žádné významné rozdíly mezi skupinami s dapagliflozinem a placebem. Na začátku léčby a po jednom roce léčby bylo T-skóre na více úrovních obratlů (L1–L5) a celkové T-skóre srovnatelné mezi skupinami s dapagliflozinem a placebem. Měření objemu bederních obratlů pomocí QCT na začátku léčby a po 12 měsících léčby byla srovnatelná mezi skupinami s dapagliflozinem a placebem na různých úrovních a v celkovém skóre.

KOMENTÁŘ

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

V této roční explorativní, randomizované, prospektivní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii nebyly shledány žádné významné rozdíly v hodnotách BTM nebo vBMD mezi dapagliflozinem a placebem u nediabetických pacientů s CKD. Tato zjištění poskytují předběžné důkazy o možné bezpečnosti účinku inhibitorů SGLT2 na kostní tkáň v této dosud nedostatečně studované populaci.

Skupina s dapagliflozinem i placebem prokázala významný pokles aktivity kostně specifické alkalické fosfatázy (BSAP) během jednoletého sledovaného období ($p < 0{,}001$). *Tento pokles se však mezi skupinami významně nelišil, což naznačuje, že jej nelze připsat léčbě dapagliflozinem. Tento výsledek je v souladu s předchozím výzkumem Masajtis-Zagajewské a spol.,*[12] *kteří neprokázali žádný vliv užívání empagliflozinu na změny BSAP u diabetických i nediabetických pacientů s CKD.*

Podobně jako pokles aktivity BSAP vykazovaly obě skupiny pokles aktivity TRAP-5b, bez statisticky významných rozdílů mezi skupinami. Toto spojené snížení markerů tvorby kostí (BSAP) a resorpce (TRAP-5b) koresponduje s celkovým trendem směrem ke sníženému kostnímu obratu. El-Husseini a spol. uvedli,[13] *že nízký kostní obrat je u pacientů s mírným až středně těžkým CKD velmi častý* (84 %).

Analýza podskupin randomizované kontrolované studie se 103 japonskými pacienty s diabetes mellitus 2. typu (T2DM) zjistila, že užívání ipragliflozinu bylo spojeno se zvýšenou aktivitou TRAP-5b po 12 a 24 týdnech. Tento rozdíl ve výsledcích by mohl být vysvětlen rozdíly ve studovaných populacích a době sledování. Na druhou stranu stejná studie ukázala, že hodnoty BSAP nevykazovaly při užívání ipragliflozinu významné změny, což je v souladu s nálezy v komentované studii.[11]

Kromě BSAP a TRAP-5b byly hodnoceny další klíčové parametry kostního obratu. Marker tvorby kostí N-terminální propeptid prokolagenu typu 1 (P1NP) po jednom roce nevykazoval mezi skupinami žádný významný rozdíl. Tyto výsledky byly v souladu se zjištěními Bolindera a spol.,[14] *kteří u evropských pacientů s T2DM nezaznamenali žádné významné změny v P1NP po léčbě dapagliflozinem po dobu 102 týdnů.*

Kromě TRAP-5b nevykazoval další marker kostní resorpce CTX-1 žádné významné meziskupinové rozdíly po jednom roce. Toto zjištění je v rozporu se studií Bilezikiana a spol.,[10] *kteří uvádějí zvýšené koncentrace CTX-1 při léčbě kanagliflozinem. Tuto nesrovnalost ve výsledcích lze připsat rozdílům ve sledované populaci a rozdílné velikosti vzorku. Zatímco komentovaná studie byla provedena v jednom centru u pacientů s CKD bez diabetu, tato studie zahrnovala pacienty s T2DM ze 17 různých zemí. Analogicky s komentovanou studií Bolinder a spol. zjistili,*[14] *že dapagliflozin neovlivnil koncentraci CTX-1 po 102 týdnech léčby.*

Nálezy kvantitativní výpočetní tomografie (QCT) (T-skóre) u pacientů ve skupině s dapagliflozinem a placebem neprokázaly žádné statisticky významné rozdíly mezi těmito dvěma skupinami. Při srovnání dapagliflozinu s placebem po jednom roce byly upravené mediány T-skóre obecně srovnatelné napříč úrovněmi bederní páteře. Na druhou stranu byl upravený medián vBMD mezi oběma skupinami srovnatelný.

Zatímco komentovaná studie prokázala stabilitu parametrů BMD po dobu jednoho roku, jiná randomizovaná kontrolovaná studie zahrnující pacienty s T2DM prokázala mírný, ale statisticky významný pokles BMD v celé oblasti kyčle během 104týdenního období sledování ve skupině s kanagliflozinem.[10] *Rozdíly ve výsledcích mohou souviset s dobou sledování i se studovanou populací. Naopak jiná randomizovaná kontrolovaná studie neprokázala žádné významné rozdíly v BMD mezi dapagliflozinem a placebem, zjištěné měřením upravené průměrné procentuální změny od výchozího stavu ve 102. týdnu v oblasti bederní páteře, krčku stehenní kosti a celé kyčle.*[14]

Toto zjištění bylo podpořeno metaanalýzou 20 randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících 12 764 pacientů, která dospěla k závěru, že SGLT2i nemají významný vliv na BMD bederní páteře u pacientů s T2DM.[15]

Podávání dapagliflozinu vedlo během jednoletého sledování ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti i BMI. Účastníci ve skupině s dapagliflozinem zaznamenali průměrný úbytek hmotnosti o 2,5 kg (p < 0,05). Tato analýza je v souladu s metaanalýzou 116 randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících 98 467 pacientů, která prokázala průměrný úbytek hmotnosti o 1,79 kg (p < 0,001) při užívání SGLT2i ve srovnání s placebem.[17] *Rychlý nebo významný úbytek hmotnosti, zejména u jedinců s normálním nebo nízkým BMI, je spojen se sníženou BMD a zvýšeným rizikem zlomenin, což se často připisuje současnému snížení libové tělesné hmoty, která je klíčovým determinantem pevnosti kosti. Na druhou stranu několik studií naznačilo, že pokud je úbytek hmotnosti tvořen primárně úbytkem tukové hmoty, je pravděpodobné, že dojde ke zlepšení BMD v poměru k tělesné hmotnosti.*[18]

Důležité je, že úbytek hmotnosti pozorovaný v této studii s dapagliflozinem byl relativně mírný a probíhal postupně v průběhu jednoho roku. Navíc absence významných změn parametrů BMD hodnocených pomocí QCT naznačuje, že tento stupeň úbytku hmotnosti neměl ve studované populaci nepříznivý vliv na zdraví kostí.

Komentovaná studie hodnotila účinky dapagliflozinu na zdraví kostí u nediabetických pacientů s CKD po dobu 12 měsíců. Integrací BTM a vBMD měřených pomocí QCT poskytuje tato studie komplexní posouzení potenciálních účinků dapagliflozinu na skelet v populaci s omezeným množstvím existujících důkazů.

I když práce neprokázala žádné významné změny BTM ani vBMD, musíme si být vědomi celé řady limitujících faktorů studie. Zaprvé, velikost souboru byla velmi skromná a založená na odhadech velikosti účinku odvozených ze studií s kanagliflozinem, protože v době návrhu studie nebyly k dispozici žádné specifické údaje o dapagliflozinu. Jiný výzkum naznačuje, že dapagliflozin může mít menší nebo zanedbatelné účinky na BTM.

Zadruhé, ačkoli koncentrace β-CTX mohou být ovlivněny funkcí ledvin, tento účinek se stává klinicky relevantním především u pokročilého CKD, zejména pokud eGFR klesne pod 30 ml/min/1,73 m². V této studované kohortě měl pouze malý počet účastníků eGFR < 30 ml/min/1,73 m², což činí podstatnou variabilitu související s eGFR nepravděpodobnou.

A konečně, 12měsíční období sledování nemuselo být dostatečné k detekci dlouhodobých nebo mikroarchitektonických skeletálních účinků, které by mohly být v budoucích studiích lépe posouzeny pomocí QCT s vysokým rozlišením nebo pomocí kostní biopsie. K definitivnímu stanovení dlouhodobé bezpečnosti dapagliflozinu pro skelet u pacientů s CKD bez diabetu jsou zapotřebí rozsáhlejší studie.

LITERATURA

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383:1436–1446.
2. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2023;388:117–127.
3. Takata T, Isomoto H. Pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: renoprotective mechanisms beyond glycemic control. Int J Mol Sci 2021;22:4374.
4. Cianciolo G, De Pascalis A, Capelli I, et al. Mineral and electrolyte disorders with SGLT2i therapy. JBMR Plus 2019;3:e10242.

5. Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, et al. Effects of ipragliflozin versus metformin in combination with sitagliptin on bone and muscle in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of a prospective, randomized, controlled study (PRIME-V study). J Diabetes Investig 2021;12:200–206.
6. Shigeno R, Horie I, Haraguchi A, et al. A randomized controlled trial on the effect of luseogliflozin on bone microarchitecture evaluated using HR-pQCT in elderly type 2 diabetes. Diabetes Ther 2024;15:2233–2248.
7. Edwards A, Bonny O. A model of calcium transport and regulation in the proximal tubule. Am J Physiol Renal Physiol 2018;315:F942–F953.
8. Alexander RT, Dimke H. Effects of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium. Am J Physiol Renal Physiol 2017;312:F998–F1015.
9. Blau JE, Bauman V, Conway EM, et al. Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. JCI Insight 2018;3:e99123.
10. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:44–51.
11. Rosenstock J, Frias J, Páll D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes Obes Metab 2018;20:520–529.
12. Masajtis-Zagajewska A, Holub T, Pęczek K, et al. Different effects of empagliflozin on markers of mineral-bone metabolism in diabetic and non-diabetic patients with stage 3 chronic kidney disease. Medicina (Kaunas) 2021;57:1352.
13. El-Husseini A, Abdalbary M, Lima F, et al. Low turnover renal osteodystrophy with abnormal bone quality and vascular calcification in patients with mild-to-moderate CKD. Kidney Int Rep 2022;7:1016–1026.
14. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson I, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes Obes Metab 2014;16:159–169.
15. Wang X, Zhang F, Zhang Y, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on fractures, bone mineral density, and bone metabolism markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2023;34:2013–2025.
16. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson I, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. Diabetes Obes Metab 2012;14:990–999.
17. Cheong AJY, Teo YN, Teo YH, et al. SGLT2 inhibitors on weight and body mass: a meta-analysis of 116 randomized controlled trials. Obesity (Silver Spring) 2022;30:117–128.
18. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, et al. Relationship of obesity with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1640–1646.

Dapagliflozin u pacientů s chronickou renální insuficiencí na podkladě Fabryho choroby

Battaglia Y, Vitturi N, Marchi G, et al. Dapagliflozin in patients with CKD with Fabry disease.
KIReports 2026;11:103742.

KLÍČOVÁ SLOVA: Fabryho choroba – renální funkce – progrese – dapagliflozin

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2) zpomalují progresi chronického onemocnění ledvin (CKD) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, CKD či srdečním selháním. Proto je užívání inhibitorů SGLT2 u těchto skupin pacientů součástí doporučených léčebných postupů. Pacienti s Fabryho chorobou však ve studiích s gliflozinami zahrnuti nebyli. Jednalo se o prospektivní multicentrickou studii, kdy byl analyzován vliv dapagliflozinu na albuminurii, proteinurii a renální funkci u pacientů s Fabryho chorobou, chronickou renální insuficiencí a albuminurií nebo proteinurií.

Studie se zúčastnilo sedm nefrologických center v Itálii, do studie byli zařazeni pacienti (muži i ženy) s geneticky potvrzenou Fabryho chorobou s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) > 25 ml/min, s poměrem albumin/kreatinin v moči (UACR) > 30 mg/g a/nebo s proteinurií > 150 mg/24 h, kteří již byli minimálně šest měsíců léčeni enzymatickou léčbou nebo migalastatem a maximální tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátoru receptoru AT_1 pro angiotenzin II (sartanu). Z 51 vyšetřovaných pacientů splnilo vstupní (inclusion) kritéria 16 pacientů (9 mužů, 7 žen, průměrný věk 54,8 ± 10,5 roku). Dvanáct pacientů mělo klasickou formu Fabryho choroby, čtyři pacienti měli formu s pozdním nástupem onemocnění. Celkem 18,7 % pacientů bylo léčeno agalsidázou alfa, 75,1 % agalsidázou beta a 6,2 % pacientů migalastatem. Medián léčby byl šest let. Celkem 44,4 % pacientů užívalo inhibitory ACE, 55,6 % pacientů sartan. Proteinurie, UACR, eGFR a hodnota krevního tlaku byly stanoveny 12 měsíců před nasazením dapagliflozinu (T0), v době zahájení léčby (T1) a po 12 měsících léčby dapagliflozinem (T2). Dvanáct měsíců před zahájením léčby dapagliflozinem (T0) byla průměrná eGFR 69,43 ± 24,57 ml/min/1,73 m² a vstupní proteinurie 0,32–1,40 g/den.

Po 12 měsících léčby dapagliflozinem významně klesl UACR – o 47 % (v T1 300,1 mg/g vs. v T2 142,5 mg/g; $p = 0{,}01$), proteinurie klesla o 22,2 % (v T1 0,45 g/24 h vs. v T2 0,35 g/24 h; $p < 0{,}001$). Pokles eGFR před zahájením podávání dapagliflozinu byl –5,63 ml/min/1,73 m², po roce podávání dapagliflozinu zůstala eGFR stabilní (63,5 ml/min/1,73 m² v T1 vs. 64,3 ml/min/1,73 m² v T2). Systolický krevní tlak (průměr 129,68 mm Hg v T1 vs. 127,81 mm Hg v T2) i diastolický krevní tlak (průměr 78,12 mm Hg v T1 vs. 76,87 mm Hg v T2) byly po celou dobu studie stabilní.

Během 12 měsíců se u pacientů nevyskytly žádné významné nežádoucí události, které by vedly k vysazení dapagliflozinu. Pouze jeden pacient prodělal nekomplikovanou infekci močových cest, která byla zaléčena antibiotiky.

Závěrem této prospektivní studie bylo, že již po roce podávání dapagliflozinu u pacientů s Fabryho chorobou s renální insuficiencí a mikroalbuminurií/proteinurií léčených enzymatickou léčbou nebo migalastatem došlo k významnému poklesu albuminurie/proteinurie a ke stabilizaci glomerulární filtrace.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Inhibitory SGLT2 vykazují řadu renoprotektivních účinků u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Snížení resorpce sodíku a glukózy v proximálním tubulu ledvin vede ke zvýšenému přísunu sodíku k macula densa, což vede k va-

zokonstrikci vas afferens, a tím ke snížení intraglomerulárního tlaku. Dochází k poklesu albuminurie. Maladaptivní hyperfiltrace je i jedním z mechanismů, které vedou k zániku dalších glomerulů u pacientů s jakoukoli renální insuficiencí. Snížením resorpce sodíku a glukózy se šetří i buňky proximálního tubulu, snižuje se spotřeba kyslíku v těchto buňkách, snižuje se oxidační stres a zvyšuje se funkce mitochondrií. Dále inhibitory SGLT2 snižují produkci prozánětlivých cytokinů, jako jsou interleukin 6 a tumor nekrotizující faktor alfa, které přispívají k fibrotizaci intersticia ledvin a k poklesu renální funkce. Inhibitory SGLT2 ve velkých studiích DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY jednoznačně vedly u pacientů s renální insuficiencí a proteinurií ke zpomalení poklesu eGFR, k poklesu proteinurie a ke snížení kardiovaskulárního rizika těchto pacientů. Pacienti s Fabryho chorobou však v těchto velkých studiích zařazeni nebyli. Užití inhibitorů SGLT2 je v převážné většině současných doporučených postupů pro praxi navrženo pro pacienty s CKD s eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m², kteří mají současně diabetes mellitus 2. typu, srdeční selhání či UACR > 200 mg/g.

Mutace genu GLA u Fabryho choroby způsobuje absolutní nebo relativní nedostatek enzymu a jeho důsledkem je hromadění globotriaosylceramidu (Gb3) v lysozomech buněk různých tkání a jejich poškození. Ke střádání dochází již intrauterinně. Akumulace Gb3 vede postupně k poškození tkání a následně k orgánovému selhání. Ve druhém a třetím decenniu dochází k poškození ledvin, které se projevuje u těžších forem mikroalbuminurií již v dětství, postupně narůstá proteinurie a k renálnímu selhání bez léčby dochází většinou ve čtvrté dekádě života. Pacienti jsou již 25 let léčeni enzymatickou léčbou, v posledních letech je u některých pacientů s některými záměnnými mutacemi podáván chaperon (migalastat). Přesto u řady pacientů přetrvává proteinurie, která dlouhodobě zhoršuje jejich renální prognózu.

V této prospektivní italské multicentrické studii byl u 16 pacientů s Fabryho chorobou léčených enzymatickou léčbou nebo migalastatem při současném podávání inhibitoru ACE v maximálně tolerované dávce potvrzen signifikantní pokles albuminurie/proteinurie a stabilizace renální funkce po ročním podávání 10 mg dapagliflozinu. Po 12 měsících podávání dapagliflozinu došlo k poklesu albuminurie o 47,6 %, poklesu proteinurie o 22,2 % nezávisle na eGFR těchto pacientů. Redukce albuminurie/proteinurie byla nezávislá na krevním tlaku, který byl během studie bez změny. Tyto změny byly obdobné jako ve velké studii DAPA-CKD u diabetické i nediabetické populace s chronickou renální insuficiencí.[1] Třicetiprocentní redukce UACR je jedním z cílů při podávání léků pacientům s postižením ledvin a dlouhodobě je podle amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) spojena s pozitivním vlivem na funkci ledvin.[2]

Dalším významným pozorováním byla stabilizace poklesu eGFR. Obdobné výsledky byly pozorovány v malé retrospektivní studii s deseti pacienty s Fabryho chorobou, kde také došlo ke vzestupu eGFR o 1,25 ml/min/1,73 m²/rok.[3] Typický vstupní pokles eGFR po zahájení podávání dapagliflozinu u pacientů s chronickou renální insuficiencí nebyl u pacientů s Fabryho chorobou pozorován. V této studii však byla eGFR stanovena až po 12 měsících léčby.

Limitací této studie je jistě sledování pouze 16 pacientů s Fabryho chorobou a pouze 12měsíční doba sledování. Dále UACR/proteinurie a eGFR byly hodnoceny až po roce léčby. Dále budou analyzována i kardiovaskulární data (elektrokardiografie, echokardiografie) a v závěru je konstatováno, že pacienti budou sledováni minimálně dalších 24 měsíců.

Dapagliflozin podle výsledků této menší prospektivní studie poskytuje aditivní antiproteinurický vliv u pacientů s Fabryho chorobou léčených enzymatickou léčbou nebo migalastatem a inhibitory systému renin–angiotenzin–aldosteron.

LITERATURA

1. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383:1436–1444.
2. Heerspink HJL, Inker LA, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria and GFR slope as joint surrogate end points for kidney failure: implications for Phase 2 clinical trials in CKD. J Am Soc Nephrol 2023;34:955–968.
3. Okamoto H, Goto S, Fujita M, Fujii H. Renoprotective effects of SGLT2 inhibitors in patients with Fabry disease. Mol Genet Metab Rep 2025;45:101271.

Vztah mezi matrixovými metaloproteinázami a těžkými kovy (kadmiem, olovem a arzenem) a selenem u chronického onemocnění ledvin

Chen HH, Wu CY, Hsu SL, et al. Interaction between plasma matrix metalloproteinases and arsenic, cadmium, lead, and selenium on chronic kidney disease.
Ecotoxicol Environ Saf 2026;309:119529.

KLÍČOVÁ SLOVA: matrixové metaloproteinázy – chronické onemocnění ledvin – kadmium – olovo – selen – arzen

Chronické onemocnění ledvin (CKD) se vyznačuje zvýšenou akumulací extracelulární matrix v intersticiu, která nakonec vede k akcentované fibrotizaci ledvinné tkáně a k progresi CKD. Významnou úlohu hrají matrixové metaloproteinázy (MMP), zejména gelatinázy MMP-2 a MMP-9. Dalším faktorem podílejícím se na progresi fibrózy u CKD je expozice těžkým kovům, přičemž jejich účinek může být také zprostředkován zvýšenou expresí MMP. Expresi MMP-2 a MMP-9 mohou ovlivňovat i polymorfismy jejich genů *MMP-2* a *MMP-9*.

Do studie provedené ve dvou nemocnicích v Taipei bylo zařazeno 215 pacientů s CKD a 389 zdravých kontrol odpovídajícího věku a pohlaví. Zařazeni byli pacienti s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² podle rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), pokud snížení eGFR přetrvávalo déle než tři měsíce a nebyla nutná náhrada funkce ledvin. Kontrolní skupinu tvořily osoby bez anamnézy CKD s eGFR > 60 ml/min/1,73 m².

Pro laboratorní analýzy byla odebrána krev a moč. Krevní vzorky po centrifugaci byly rozděleny na plazmu, erytrocyty a buffy coat a uchovávány při teplotě –80 °C do doby analýzy. Plazmatické koncentrace selenu, kadmia a olova byly stanoveny pomocí hmotnostní spektrometrie s induktivně vázaným plazmatem. Sloučeniny arzenu v moči byly rozděleny metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) a následně kvantifikovány atomovou absorpční spektrometrií. Celkové koncentrace arzenu v moči pak byly standardizovány na koncentraci kreatininu v moči. Plazmatické koncentrace MMP-2 a MMP-9 byly stanoveny metodou enzymové imunoanalýzy (ELISA). Byla provedena také genotypizace vybraných jednonukleotidových polymorfismů (SNP) MMP-2 a MMP-9.

Výsledky studie prokázaly asociaci vyšších plazmatických koncentrací MMP-2 s CKD (poměr šancí [OR] 12,45; 95% interval spolehlivosti [CI] 6,04–25,66 při srovnání nejvyššího a nejnižšího tercilu). Podobně byla prokázána asociace i pro MMP-9 (OR 3,77; 95% CI 2,14–6,66). U pacientů s CKD byly zjištěny vyšší koncentrace arzenu v moči a vyšší koncentrace kadmia a olova v krvi. Naopak vyšší koncentrace selenu byly spojeny s nižším rizikem CKD. Byla prokázána negativní korelace mezi plazmatickými koncentracemi MMP-2 a MMP-9 a hodnotou eGFR. Nebyla prokázána významná asociace mezi genetickými polymorfismy *MMP-2*, *MMP-9* a výskytem CKD.

Dále byla zjištěna souvislost mezi plazmatickými koncentracemi MMP-2 a vyššími koncentracemi arzenu v moči i vyššími koncentracemi kadmia a olova v krvi. U MMP-9 byla významná asociace prokázána pouze s koncentracemi kadmia. Byly pozorovány synergické interakce mezi koncentracemi MMP a expozicí kovům, zejména mezi MMP-2 a olovem.

S ohledem na to, že studovaný soubor zahrnoval dobře zastoupenou kontrolní skupinu, jsou zajímavé i další výsledky studie. Koncentrace MMP-2 byly vyšší u mužů, dále u jedinců, kteří pravidelně užívali analgetika, a u osob s diabetes mellitus a hypertenzí v anamnéze, dále pak u jedinců, kteří nekonzumovali alkohol, kávu ani čaj. Podobně byly koncentrace MMP-9 vyšší u mladších účastníků studie a bývalých kuřáků, ale nebyl zjištěn vliv konzumace alkoholu.

Autoři uzavírají, že zvýšené koncentrace MMP-2 a MMP-9 korelují s tíží CKD a že expozice těžkým kovům může tyto vztahy dále modulovat.

KOMENTÁŘ

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

Autoři jsou uvedeni v abecedním pořadí. Oba autoři přispěli rovným dílem.

Předkládaná práce poukazuje na možnou asociaci mezi expozicí těžkým kovům a zvýšenými plazmatickými koncentracemi matrixových metaloproteináz jako potenciálně synergicky působících faktorů v etiopatogenezi CKD.

Matrixové metaloproteinázy, skupina na zinku a vápníku závislých endopeptidáz, zejména gelatinázy MMP-2 a MMP-9, jsou u pacientů s CKD zvýšené a korelují s poklesem eGFR. Deregulace systému MMP/TIMP (tkáňové inhibitory metaloproteináz) doprovází řadu renálních onemocnění včetně CKD.[1–3]

Matrixové metaloproteinázy se podílejí nejen na remodelaci extracelulární matrix, ale také na regulaci zánětlivých procesů, chemotaxi a proliferaci buněk.[4,5] *MMP-2, MMP-7 a MMP-9 podporují epiteliálně-mezenchymovou transformaci a progresi fibrózy.*[6] *MMP-7 a MMP-10 narušují podocytární spojení a zvyšují glomerulární permeabilitu.*[7] *Matrixové metaloproteinázy ovlivňují i cévní regulaci a mikrovaskulární změny.*[8]

V aktivitě MMP může hrát roli prostředí, ze kterého jedinci pocházejí, a také dietní zvyklosti. Autoři se v této studii zabývali pouze nápoji a zjistili nižší koncentraci MMP-2 u příležitostných konzumentů kávy a čaje. Bioaktivní látky v nich obsažené mohou zřejmě snižovat koncentrace MMP-2. Kyselina chlorogenová, vyskytující se v kávě a čaji, suprimovala MMP-2 a MMP-9 a touto cestou inhibovala metastazování, migraci a invazi nádorových buněk ve studii na buňkách dlaždicobuněčného karcinomu jícnu.[9]

Kadmium a olovo jsou významné nefrotoxiny.[10] *Zvýšené koncentrace těchto kovů jsou opakovaně spojovány s vyšším rizikem CKD.*[11,12] *V této studii mohla hrát roli i rozdílná expozice mezi skupinami. Environmentální expozice těžkým kovům představuje významný faktor ovlivňující progresi CKD zejména ve stárnoucí populaci.*[13,14] *Mechanismy zahrnují vazbu kovů na thiolové skupiny, oxidační stres, zánět a mitochondriální dysfunkci.*[15,16] *I nízká expozice kadmiu může vést k morfologickým změnám ledvin.*[17] *V práci nejsou uvedeny informace o stravě účastníků studie, což i sami autoři považují za její limitaci. Samozřejmě je všeobecně znám i vliv stravy na koncentrace těžkých kovů v různých populacích v závislosti na dietních zvyklostech, například na konzumaci ryb.*[18,19]

Polymorfismy MMP-2 a MMP-9 nebyly v této práci asociovány s CKD, na rozdíl od jiných studií.[20] *Vliv chronické expozice kadmiu na genetické polymorfismy* MMP-2 *a* MMP-9 *byl pozorován v průřezové studii v brazilské populaci v oblastech vystavených kontaminaci v bývalé průmyslové oblasti produkce kovů, kde se kadmium používá při technologickém zpracování jiných kovů.*[21]

Selen vykazuje protektivní účinky, pravděpodobně prostřednictvím modulace oxidačního stresu a zánětlivých drah.[22] *Nízké koncentrace selenu jsou častým nálezem jak u pacientů s akutním poškozením ledvin, tak u pacientů s CKD, a jsou spojeny se zvýšenou mortalitou a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.*[23]

Vztah MMP a těžkých kovů byl studován také v těhotenství. Plazmatické profily MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9 a MMP-10 byly specifické v prvním a třetím trimestru těhotenství a lišily se právě v závislosti na expozici jednotlivým těžkým kovům – arzenu, kadmiu, rtuti, olovu a manganu.[24]

V souvislosti s posuzovanou studií je vhodné se zamyslet nad úlohou expozice těžkým kovům, které zřejmě modifikují expresi jednotlivých MMP v tkáni ledvin a představují jednu z drah podílejících se na patogenezi CKD. Práce dále rozšiřuje poznatky o interakci MMP a těžkých kovů v patogenezi CKD. Potřebné jsou však další studie k přesnému objasnění těchto mechanismů.

LITERATURA

1. Tan RJ, Liu Y. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases: an update. Am J Physiol Renal Physiol 2024;327:F967–F984.
2. Zakiyanov O, Kalousová M, Zima T, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in kidney disease. Adv Clin Chem 2021;105:141–212.
3. Zakiyanov O, Kalousová M, Zima T, et al. Matrix metalloproteinases in renal diseases: a critical appraisal. Kidney Blood Press Res 2019;44:298–330.
4. Chase AJ, Newby AC. Regulation of matrix metalloproteinase (matrixin) genes in blood vessels: a multi-step recruitment model for pathological remodelling. J Vasc Res 2003;40:329–343.
5. Moore CS, Crocker SJ. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. Am J Pathol 2012;180:12–16.
6. Chung AW, Yang HH, Kim JM, et al. Upregulation of matrix metalloproteinase-2 in the arterial vasculature contributes to stiffening and vasomotor dysfunction in patients with chronic kidney disease. Circulation 2009;120:792–801.
7. Ramnath RD, Butler MJ, Newman G, et al. Blocking matrix metalloproteinase-mediated syndecan-4 shedding restores the endothelial glycocalyx and glomerular filtration barrier function in early diabetic kidney disease. Kidney Int 2019;95:951–965.
8. Chung AW, Yang HH, Sigrist MK, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 exacerbate arterial stiffening and angiogenesis in diabetes and chronic kidney disease. Cardiovasc Res 2009;84:494–504.
9. Chen YK, Ngoc NTM, Chang HW, et al. Chlorogenic acid inhibition of esophageal squamous cell carcinoma metastasis. Anticancer Res 2022;42:3389–3402.
10. Turkington RE, Hukriede NA, Ho J, et al. Metal mechanisms of mitochondrial toxicity: recent review of arsenic, cadmium, and lead-induced nephrotoxicity. Environ Sci Pollut Res Int 2025;32:14439–14451.
11. Kuo PF, Huang YT, Chuang MH, et al. Association of low-level heavy metal exposure with risk of chronic kidney disease and long-term mortality. PLoS One 2024;19:e0315688.
12. Yeon J, Kang S, Park J, et al. Association between blood cadmium levels and the risk of chronic kidney disease in Korea, based on the

Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016–2017. Asian Biomed (Res Rev News) 2025;19:60–66.
13. Aaseth J, Alexander J, Alehagen U, et al. The aging kidney—as influenced by heavy metal exposure and selenium supplementation. Biomolecules 2021;11:1078.
14. Zhou J, Huang Y, Li G, et al. Cadmium exposure induces renal fibrosis by inhibiting hsa_circ_0075684/miR-363-3p/KLF4 signaling pathway. Sci Rep 2026;16:ověřit po vydání.
15. Sabolić I, Breljak D, Skarica M, et al. Role of metallothionein in cadmium traffic and toxicity in kidneys and other mammalian organs. Biometals 2010;23:897–926.
16. He Y, Zhou X, Huang W, et al. Cadmium exposure and advanced cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: an integrated multi-organ perspective based on epidemiology and adverse outcome pathways. Ecotoxicol Environ Saf 2025;303:118885.
17. Barregard L, Sallsten G, Lundh T, et al. Low-level exposure to lead, cadmium and mercury, and histopathological findings in kidney biopsies. Environ Res 2022;211:113119.
18. Kucukosmanoglu AG, Filazi A. I;nvestigation of the metal pollution sources in Lake Mogan, Ankara, Turkey. Biol Trace Elem Res 2020;198:269–282.
19. Sorokina T, Sobolev N, Belova N, et al. Diet and blood concentrations of essential and non-essential elements among rural residents in Arctic Russia. Nutrients 2022;14:3214.
20. Zhang H, Gao X, Gui Z, et al. Single-nucleotide polymorphisms of matrix metalloproteinase genes are associated with graft fibrosis after kidney transplantation. Transl Androl Urol 2023;12:375–383.
21. Perini JA, Silva MCD, Correa LV, et al. Chronic cadmium exposure and genetic polymorphisms of MMP-2 and MMP-9 in a population exposed to steel slag in the State of Rio de Janeiro, Brazil: A cross-sectional study. Int J Environ Res Public Health 2022;19:15304.
22. Candan B, Karakuyu NF, Gülle K, et al. Beneficial effects of selenium on kidney injury via NF-κB and aquaporin-1 levels. Biol Trace Elem Res 2024;202:3653–3661.
23. Iglesias P, Selgas R, Romero S, et al. Selenium and kidney disease. J Nephrol 2013;26:266–272.
24. Au F, Bielecki A, Blais E, et al. Blood metal levels and third trimester maternal plasma matrix metalloproteinases (MMPs). Chemosphere 2016;159:506–515.

Účinek baxdrostatu na 24hodinový ambulantní krevní tlak u pacientů s rezistentní hypertenzí (Bax24): randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze III

Azizi M, Brown JM, Dwyer JP, et al.; Bax24 investigators.

Effect of baxdrostat on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension (Bax24): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2026;407:988–999.

KLÍČOVÁ SLOVA: baxdrostat – studie Bax24 – rezistentní hypertenze – aldosteronová syntáza – ambulantní monitorace krevního tlaku – randomizovaná studie

Bax24 (NCT06168409) byla mezinárodní studie, která probíhala v 79 centrech ve 22 zemích (Spojené státy americké, Kanada, Argentina, Izrael, Saúdská Arábie, Filipíny, Malajsie, Thajsko, Tchaj-wan, Vietnam, Austrálie, Belgie, Bulharsko, Německo, Polsko, Slovensko, Spojené království, Česká republika, Maďarsko a Jihoafrická republika) a testovala účinek inhibitoru aldosteronové syntázy baxdrostatu na hodnoty 24hodinového ambulantně měřeného krevního tlaku.

Zařazeni byli pacienti ve věku ≥ 18 let se systolickým krevním tlakem (STK) ≥ 140 mm Hg a < 170 mm Hg, přestože užívali tři a více antihypertenziv včetně diuretika. Koncentrace draslíku při screeningu musela být ≥ 3,5 mmol/l a < 5,0 mmol/l. Odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) musela být > 45 ml/min/1,73 m^2.

Hlavními vylučovacími kritérii byly STK v ordinaci ≥ 170 mm Hg nebo diastolický krevní tlak ≥ 110 mm Hg a koncentrace sodíku < 135 mmol/l. Dalšími vylučovacími kritérii byly sekundární hypertenze na podkladě stenózy renální arterie, nekontrolované nebo neléčené hypotyreózy či hypertyreózy, feochromocytomu, Cushingova syndromu nebo koarktace aorty, dále srdeční selhání třídy IV podle klasifikace New York Heart Association (NYHA) nebo perzistentní fibrilace síní.

Studie byla zahájena dvoutýdenní fází podávání placeba, která testovala adherenci pacientů. Poté byli pacienti se STK ≥ 130 mm Hg randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání baxdrostatu nebo placeba po dobu 12 týdnů spolu se základní léčbou. Následovala dvoutýdenní bezpečnostní fáze po vysazení léčby. Primárním cílovým ukazatelem byla změna 24hodinového ambulantního STK oproti výchozí hodnotě u pacientů, kteří užili alespoň jednu dávku studijní medikace a měli validní měření ambulantního STK na počátku studie i po 12 týdnech léčby. Chybějící nebo nevalidní měření nebyla nahrazována. Bezpečnostní analýza zahrnovala všechny pacienty, kteří užili alespoň jednu dávku studijní medikace.

Sponzor studie (AstraZeneca) se podílel na uspořádání studie, sběru dat, jejich analýze a interpretaci i na přípravě publikace.

V období mezi 1. 3. 2024 a 16. 4. 2025 proběhl screening celkem 854 pacientů, z nichž 634 bylo vyloučeno, 437 pacientů před placebovou fází a 197 pacientů během ní. Celkem 217 pacientů bylo randomizováno k podávání baxdrostatu (n = 108) nebo placeba (n = 109). Muži tvořili 140 pacientů (65 %) a ženy 77 pacientů (35 %). Celkem 78 % pacientů (n = 170) bylo bělošské rasy. Medián věku činil 60 let (mezikvartilové rozpětí [IQR] 51,0–68,0).

Po 12 týdnech představovala změna ambulantního STK –16,6 mm Hg (95% interval spolehlivosti [CI] –18,8 až –14,3) ve skupině s baxdrostatem (n = 89) a –2,6 mm Hg (95% CI –4,7 až –0,4) ve skupině s placebem (n = 95); rozdíl korigovaný na placebo činil –14,0 mm Hg (95% CI –17,2 až –10,8; p < 0,0001). Podíl pacientů, kteří měli

na konci 12. týdne STK < 130 mm Hg, představoval 71 % ve skupině s baxdrostatem a 17 % ve skupině s placebem. Výsledky byly konzistentní napříč předem definovanými podskupinami podle věku, pohlaví, rasy, etnicity, geografické oblasti, výchozí hodnoty STK, výchozí eGFR a indexu tělesné hmotnosti.

Nežádoucí účinky se vyskytly u 56 pacientů (52 %) ve skupině s baxdrostatem a u 40 pacientů (37 %) ve skupině s placebem. Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení léčby byly zaznamenány u pěti pacientů ve skupině s baxdrostatem. Koncentrace draslíku > 6 mmol/l byla zaznamenána u tří pacientů (3 %) ve skupině s baxdrostatem a u žádného pacienta ve skupině s placebem. Po ukončení podávání baxdrostatu se krevní tlak u většiny pacientů vrátil k výchozím hodnotám.

Autoři uzavírají, že studie prokázala účinnost baxdrostatu při snižování krevního tlaku u pacientů s rezistentní hypertenzí.

KOMENTÁŘ

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

Bax24 je jednou ze studií ověřujících účinnost inhibitoru aldosteronové syntázy baxdrostatu.[1] Její hlavní předností oproti ostatním je ověření účinnosti pomocí 24hodinové ambulantní monitorace krevního tlaku. Jak sami autoři uvádějí, rozdíl v poklesu průměrné hodnoty STK oproti placebu je nejvyšší ze všech dosud zkoumaných intervencí u rezistentní hypertenze. K tomu jistě přispěl fakt, že u placebové větve došlo jen k minimálnímu poklesu krevního tlaku oproti výchozí hodnotě (–2,6 mm Hg), zatímco ve studii s lorundrostatem činil pokles v placebové větvi –7,4 mm Hg.[2] Podobný pokles se v placebové větvi uváděl i ve studiích s renální denervací.[3]

Příčin tohoto rozdílu může být více. Autoři sice ověřovali užívání baxdrostatu kontrolou jeho koncentrací v krvi, ale již ne adherenci k základní medikaci. Protože pacienti uspokojivě užívali baxdrostat, předpokládají autoři podobný přístup pacientů i k ostatní medikaci. Run-in fáze s placebem vyřadila nejen pacienty nedostatečně adherentní k medikaci, ale i ty, kteří v rámci studie začali lépe užívat původní medikaci a hodnoty jejich STK se tak dostaly pod 130 mm Hg. Pokud původní medikace zahrnovala pouze tři léky, tito pacienti přestali splňovat definici rezistentní hypertenze, do studie nebyli zařazeni, a nemohli tak způsobovat falešný pokles krevního tlaku v placebové větvi.

Bohužel připadá v úvahu i jiné vysvětlení. Primární hyperaldosteronismus nebyl překážkou účasti ve studii. Přitom ve studii s dexfadrostatem byla prokázána účinnost inhibitoru aldosteronové syntázy u tohoto onemocnění.[4] Není tedy vyloučeno, že vyšší zastoupení těchto pacientů mohlo mít vliv na dosažené výsledky.

Pro nefrology je jako obvykle významným omezením zařazení pouze pacientů s glomerulární filtrací do stadia G3a. Pokud nebudou provedeny další studie i u pacientů s nižší eGFR, pak velká část našich pacientů z těchto léků nebude moci mít užitek.

Další nevýhodou studie je její krátké trvání, pouze 12 týdnů aktivní léčby. Jak uvádějí i sami autoři, bude potřeba provést další studie, aby se potvrdilo, že baxdrostat ovlivňuje kromě krevního tlaku i prognózu pacientů.

Inhibitory aldosteronové syntázy, tedy i baxdrostat, jsou velmi účinná antihypertenziva. Pokud se efekt na krevní tlak promítne i do zlepšení prognózy, pak by až 70 % pacientů s rezistentní hypertenzí mohlo dosáhnout plné kontroly krevního tlaku a snížení kardiovaskulárního rizika.

LITERATURA

1. Flack JM, Azizi M, Brown JM, et al. Efficacy and safety of baxdrostat in uncontrolled and resistant hypertension. N Engl J Med 2025;393:1363–1374.
2. Laffin LJ, Kopjar B, Melgaard C, et al. Lorundrostat efficacy and safety in patients with uncontrolled hypertension. N Engl J Med 2025;392:1813–1823.
3. Kandzari DE, Mahfoud F, Townsend RR, et al. Long-term safety and efficacy of renal denervation: 24-month results from the SPYRAL HTN-ON MED trial. Circ Cardiovasc Interv 2025;18:e015194.
4. Mulatero P, Wuerzner G, Groessl M, et al. Safety and efficacy of once-daily dexfadrostat phosphate in patients with primary aldosteronism: a randomised, parallel-group, multicentre, phase 2 trial. eClinicalMedicine 2024;71:102576.

Sofistikovaná analýza kontinuálního monitorování relativní změny krevního objemu (RBV) dokáže předpovědět riziko intradialyzační hypotenze během následující hodiny hemodialyzační procedury

Aniort J, Bachelet T, Seris P, et al. Continuous monitoring of relative blood volume allows real-time assessment of intradialytic hypotension risk.
Clin Kidney J 2026;19:sfag052.

Ke komentované prezentaci byla vybrána tato francouzská prospektivní multicentrická studie zejména proto, že přináší nový pohled na vztah mezi kontinuální změnou intravaskulárního objemu krve (RBV) během dialýzy a predikcí symptomatického poklesu krevního tlaku.

Vztah mezi změnou intravaskulárního objemu a rizikem intradialyzační hypotenze (IDH) zkoumaly i dřívější, většinou observační studie. Přesvědčivé spojení mezi konkrétní hodnotou RBV a rizikem IDH však prokázáno nebylo. Limitem bylo mimo jiné využívání izolovaných hodnot RBV pouze v konkrétním časovém okamžiku, a nikoliv kontinuálního průběhu změn.

Do multicentrické francouzské studie bylo zařazeno 56 hemodialyzovaných (HD) pacientů. V průběhu celkem 459 HD procedur byl on-line kontinuálně monitorován relativní pokles intravaskulárního objemu (údaj v % výchozí hodnoty, modul BVM) s cílem určit, zda získané záznamy mohou predikovat výskyt IDH, a to konkrétně v čase 10–60 minut v návaznosti na určitou hodnotu RBV. Dosavadní studie v tomto směru nebyly přínosné, mimo jiné pro své metodické zpracování.

Intradialyzační hypotenze je stále častou a klinicky významnou komplikací. Je spojena nejen se subjektivním diskomfortem (slabost, závrať až synkopa a porucha vědomí, křeče, nauzea, zvracení a další projevy), ale i s orgánovou ischemií („end-organ injury“) a následně se zvýšením mortality. Ischemické poškození se týká myokardu (mikroischemizace s následnou fibrózou a diastolickou dysfunkcí), centrálního nervového systému (pokles kognitivních funkcí až rozvoj demence), střevní stěny a dalších struktur, včetně ledvin, kde mimo jiné vede ke zrychlení úbytku reziduální renální funkce.

Jednotlivé publikace zabývající se hemodynamickou nestabilitou a intradialyzační hypotenzí používají bohužel definici IDH nejednotně. V dané publikaci byla IDH definována poklesem systolického krevního tlaku (STK) pod 90 mm Hg souběžně s poklesem STK o nejméně 20 mm Hg v porovnání se vstupní hodnotou.

Kontinuální záznamy RBV byly zařazeny do klastrů. Sofistikované statistické zpracování (GLMM) umožnilo pracovat nejen s RBV v daném časovém okamžiku, ale i s cíleným vyhodnocením kontinuálních změn (dynamický výsledek). Metoda GLMM je rozšířením klasických lineárních modelů a využívá se například při opakovaných měřeních u téhož pacienta. Uplatnění nachází také při zpracování multicentrických studií a registrů.

Pro porozumění výsledkům a pro představu i srovnání s „našimi“ pacienty uvádíme vybrané základní charakteristiky souboru: věk 72 let, dialyzační léčba trvající déle než 11 let, hypertenze v 90 %, diabetes mellitus v 53 %, srdeční selhání ve 14 %, fibrilace síní v 25 %, koncentrace sodíku v krvi 139 mmol/l, koncentrace sodíku v dialyzačním roztoku 138 mmol/l, ultrafiltrace během dialýzy celkem 2,3 litru, tj. 3,1 % tělesné hmotnosti, a ultrafiltrační rychlost 7,6 ml/h/kg (pokud údaje nejsou uvedeny v %, jde o průměrné hodnoty). Překvapivá je nejen délka dialyzační léčby (zejména při vysokém zastoupení diabetiků), ale i poměrně nízká potřebná ultrafiltrace a z toho vyplývající relativně bezpečná ultrafiltrační rychlost. Přesto byl

výskyt intradialyzační hypotenze v rozmezí popisovaném ve většině studií.

Podle charakteristiky záznamu RBV a následného výskytu IDH byly HD procedury rozděleny do „high-risk“ (výskyt IDH 33,2 % a 30,9 %) a „low-risk“ klastrů (výskyt IDH 18,8 %). Low-risk klastr byl charakterizován nižší ultrafiltrací (1,5 litru oproti 2,4 litru). Pro ověření klinicky stanovené suché hmotnosti bylo provedeno biospektroskopické vyšetření pomocí monitoru složení těla (BCM). V low-risk klastru nebyl zjištěn žádný rozdíl, zatímco pacienti v high-risk klastru byli podle hodnot BCM již vstupně mírně dehydratovaní (–0,9 l). I tento faktor mohl přispět k výraznějšímu poklesu RBV během dialýzy.

Bez ohledu na zařazení do klastrů se intradialyzační hypotenze vyskytla u 29,7 % procedur a byla asociována se změnou RBV. Každý 1% pokles relativního objemu krve zvyšoval podle této studie riziko IDH o 5 % (poměr šancí 1,05; $p < 0{,}001$). Pokud však RBV klesl pod stanovenou dynamickou hodnotu, zvýšilo se riziko IDH více než dvojnásobně (poměr šancí 2,37; $p < 0{,}001$).

Pro představu, co to znamená v klinické praxi: sestavený grafický průběh bezpečných limitů dynamického vývoje hodnot RBV ukazuje, že v čase 150 minut po zahájení HD je kritickou hodnotou pokles intravaskulárního objemu o 10 % (tj. RBV 90 %). Pokud by byl pokles intravaskulárního objemu vyšší, pravděpodobnost IDH v následujících 10–60 minutách by se zvýšila více než dvojnásobně. Analogicky byly odvozeny kritické hodnoty pro všechny časové body procedury. Průběh těchto „kritických“ hodnot však není lineární. Nejméně strmý je mezi 60. a 120. minutou. V grafické podobě je uveden v původní publikaci.

Autoři nyní pracují na validaci modelu a jeho začlenění do regulačních mechanismů dialyzační procedury. Domnívají se, že pokud by byl model využit v automatizovaném řízení dialýzy, mohl by pomoci personifikovat ultrafiltrační strategii a zvýšit bezpečnost dialyzační léčby.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Historicky byla intradialyzační hypotenze definována poklesem STK o více než 20 mm Hg nebo poklesem středního arteriálního tlaku (MAP) o více než 10 mm Hg, zejména pokud pokles krevního tlaku byl provázen symptomy či vyžadoval klinickou intervenci. Post hoc *analýzy pozdější velmi známé studie HEMO spolu s reálnými daty rozsáhlých průřezových studií však přístup změnily a za kritickou determinantu IDH byla navržena hodnota STK < 90 mm Hg, neboť pouze pro tuto hodnotu krevního tlaku byla ukázána souvislost s mortalitou. Odtud byl jen krok k posunu k „outcome-orientované“ definici IDH. Na ni navázala konference KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2019,*[1] *jejíž definici převzali mimo jiné i autoři komentované práce.*

Hlavní hnací silou intradialyzační hypotenze je ultrafiltrace. Úbytek intravaskulárního objemu (neboť veškeré fyzikální procesy během dialýzy se odehrávají primárně v cévním řečišti) je kompenzován přestupem tekutiny z intersticia do cév (refil). Pokud však ultrafiltrace přesáhne kapacitu refilu, objem krve nefyziologicky klesá a organismus se pokouší pro zachování perfuze pokles volumu kompenzovat kardiovaskulárními mechanismy. K nim patří především zvýšení srdeční frekvence a srdeční kontraktility (zvýšení srdečního výdeje), zvýšení periferní cévní rezistence i zvýšení žilního návratu.

Jak známo, kompenzační možnosti srdce a cév bývají u dialyzovaných pacientů často narušeny. Vyplývá to nejen ze známých kardiovaskulárních komorbidit (systolická i diastolická dysfunkce z nejrůznějších příčin), ale například i z medikamentózní léčby (vyřazení reaktivity cév, a tedy neschopnost zvýšit periferní cévní rezistenci u blokátorů kalciových kanálů či zvýšení srdeční frekvence i kontraktility limitované betablokátory apod.). Problémem je i autonomní neuropatie, ale také anémie a řada dalších okolností. Fyziologický refil, jehož hlavní hnací silou je hydrostatický tlak v intersticiu, je snížen při hypalbuminemii a nízké koncentraci sodíku v dialyzačním roztoku. Vazoaktivitu cév snižuje, resp. ovlivňuje, i teplota dialyzačního roztoku.

Jak již bylo uvedeno a jak ostatně vyplývá ze vztahu ultrafiltrace versus regulační kapacita organismu, IDH je stále častá, byť při pečlivém personifikovaném dialyzačním předpisu lze její výskyt snížit. Kuipers a spol. provedli metaanalýzu původně několikatisícového počtu publikací na téma intradialyzační hypotenze. Do finální analýzy však zařadili jen malý počet publikací s vysokou kvalitou (celkově více než 132 tisíc pacientů). Metodickým problémem byla nejednotnost definice IDH, dále i velká variabilita v reportovaných symptomech a v prováděné intervenci. Pokud byly použity limitní hodnoty STK < 90 mm Hg či kritéria shodná s komentovanou studií, byl výskyt intradialyzační hypotenze překvapivě nízký, mezi 10,1 % a 11,5 %, pokud by však byly zahrnuty další studie, výskyt by se pohyboval v rozmezí 5–30 %.[2]

Pro srovnání uvedeme základní data z jiné publikace, která sledovala možný vztah mezi RBV a intradialyzační hypotenzí.[3] *V průběhu šesti měsíců byla intermitentně, ale opakovaně u 842 pacientů zaznamenávána hodnota RBV po první, druhé a třetí hodině hemodialýzy. Lepší prognóza, resp. nižší výskyt IDH, byla spojena se změnou RBV o 4–7 % po první hodině, o 6–11 % po druhé hodině a o 8–14 % po třetí hodině. Za zmínku stojí podobná hodnota RBV pro druhou a třetí hodinu a zejména prakticky shoda s komentovanou prací, kde kritická hodnota RBV ve 150. minutě koresponduje s údaji ve zmiňované studii, čímž komentovaná studie získává podporu pro svou další implementaci.*

Téma hemodynamické nestability, resp. její hlavní manifestace, kterou je intradialyzační hypotenze, představuje „nikdy

nekončící příběh“ nejen minulý a současný, ale i budoucí. Personifikovaný přístup se stal již nutností a máme k tomu i mnohé pomocné nástroje. Absolutně nutný však zůstává i klinický pohled. Pro validní nastavení tzv. suché hmotnosti je nezbytné nejen stanovit tělesné oddíly pomocí biospektroskopie, ale i vyšetřit pacienta, zda není dušný, nemá otoky a skutečně je či není převodněný. Stejně tak je však třeba správně interpretovat i výsledky přístrojových měření. Byť měření změn intravaskulárního objemu je dlouhodobou rutinou, můžeme se setkat i s obtížnou interpretací. Izolinii při ultrafiltraci nelze pro predikci hypotenze využít, neboť pacient zůstává hyperhydratovaný. Příliš strmý pokles může znamenat již odstranění tekutin s rizikem ischemie, či naopak stav, kdy refil je příliš pomalý; k rozlišení může pomoci přechodné krátkodobé vypnutí ultrafiltrace. Raritním nálezem je skokový pokles RBV až o ≥ 5 %, který však nemá s ultrafiltrací tekutiny nic společného. Odráží sice úbytek tekutiny v cévách, avšak jiným směrem (tvorba žaludeční šťávy jako reakce na příjem potravy).

Lze shrnout, že kontinuální měření změn intravaskulárního objemu krve během dialýzy neposkytuje sice spolehlivou informaci o suché hmotnosti, ale může významně přispět k posouzení bezpečnosti procedury z hlediska ultrafiltrační strategie.

LITERATURA

1. Flythe JE, Chang TI, Gallagher MP, et al. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2020;97:861–876.
2. Kuipers J, Verboom LM, Ipema KJR, et al. The prevalence of intradialytic hypotension in patients on conventional hemodialysis: a systematic review with meta-analysis. Am J Nephrol 2019;49:497–506.
3. Preciado P, Zhang H, Thijssen S, et al. All-cause mortality in relation to changes in relative blood volume during hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2019;34:1401–1408.

Vliv indukční imunosupresivní terapie na infekci BK virem v časném potransplantačním období

Ammar S, Eyck PT, Axelrod D, et al.
Characterizing the impact of induction therapy on BK polyoma viral reactivation: a single-center analysis. Transplant Proc 2026;58:441–446

KLÍČOVÁ SLOVA: BK polyomavirus – BKPyV – BK polyomavirová nefropatie – BKPyVN – transplantace ledviny – indukční imunosuprese – hemodialýza – index profilu dárce ledviny – KDPI

Infekce BK polyomavirem (BKPyV) se týká přibližně 80 % populace ještě před dosažením dospělosti. Virus poté zůstává v epiteliálních buňkách proximálních tubulů v latentní fázi. Reaktivace úzce souvisí s mírou oslabení imunitního systému příjemce, může způsobit předčasné selhání štěpu především během prvního roku po transplantaci, kdy je imunosuprese nejintenzivnější.[1] Vzhledem k absenci specifických možností léčby u pokročilé BK polyomavirové nefropatie (BKPyVN) představuje aktivní screening replikace BKPyV a následná úprava imunosuprese zásadní opatření v prevenci rozvoje tohoto onemocnění.[2]

Autoři ve své monocentrické studii porovnávali vliv různých typů indukční imunosupresivní terapie na riziko rozvoje reaktivace BKPyV po transplantaci. Pacienti byli randomizováni podle podané indukční léčby (thymoglobulin, alemtuzumab a basiliximab) za monitorace rozvoje viremie BKPyV v následujícím období.

Do retrospektivní analýzy bylo zahrnuto celkem 456 pacientů, kteří podstoupili transplantaci v centru University of Iowa v letech 2018–2023. Screening reaktivace viru probíhal pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce (PCR) krve standardizovaně v intervalech 1,5 měsíce, 3, 6, 9 a 12 měsíců po transplantaci. Primárním sledovaným ukazatelem byla ne-/přítomnost viremie BKPyV napříč jednotlivými skupinami s rozdílnou indukční imunosupresí: 163 pacientů obdrželo thymoglobulin, 199 alemtuzumab a basiliximab dostalo 94 sledovaných. Vylučovacími kritérii byly pediatrický věk, transplantace v jiném centru a nedokončení jednoročního sledování.

Z celkového počtu se viremie BKPyV rozvinula u 101 pacientů, což představuje 22 % případů. Nejvyšší incidence pozitivity BKPyV byla jednoznačně zaznamenána u pacientů léčených basiliximabem, a to ve 32 % případů. U pacientů s indukční léčbou alemtuzumabem byla incidence prokazatelně nižší, konkrétně 21 %. Zcela nejnižší míru incidence (18 %) vykázala skupina léčená thymoglobulinem.

Indukce pomocí látek depletujících T-buňky (alemtuzumab a thymoglobulin) tak byla spojena s významně nižším rizikem reaktivace BKPyV. Autoři to přisuzují možnému následnému využití nižší udržovací imunosuprese u těchto přípravků.

Zajímavé výsledky související s významně vyšším rizikem infekce BKPyV byly spojeny také se sledovaným parametrem indexu profilu dárce ledviny (KDPI). Ve skupině s thymoglobulinem, která zahrnovala dárce s delší studenou ischemií (976 minut v průměru), byly zaznamenány nejvyšší hodnoty prvně zachycené virové nálože BKPyV, stejně tak přítomnost BKPyVN. Rozdílné bylo i procentuální zastoupení původu darovaných ledvin u jednotlivých typů zvolené indukční léčby. Skupina s thymoglobulinem obdržela zdaleka nejvíce ledvin od dárců orgánů po nevratné zástavě oběhu (DCD) (33 %), zatímco ve skupině pacientů s basiliximabem byl nejčastěji transplantován orgán od žijícího dárce (43 %). Pacienti s indukční terapií basiliximabem měli zaznamenaný vyšší počet rejekcí, jednalo se o skupinu staršího věku (v průměru 60,8 roku).

KOMENTÁŘ

MUDr. Ester Kurašova
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN Olomouc

V éře stále náročnějších transplantací s rozšířenými dárcovskými kritérii a intenzivními imunosupresivními protokoly představuje infekce BKPyV závažnou komplikaci, která ohrožuje funkci štěpu, a to zejména během prvního roku po transplantaci. V současné době snížení intenzity imunosuprese zůstává nadále hlavní možností léčby a sestává z křehkého balancování mezi snahou umožnit tělu bojovat s virem a zároveň zabránit rejekci ledviny.

Zajímavým zjištěním výše uvedené monocentrické analýzy bylo, že podání látek depletujících T-buňky (thymoglobulin nebo alemtuzumab) souvisí oproti očekávání s nižším rizikem reaktivace BKPyV oproti podání basiliximabu. Tento jev autoři vysvětlují následným využitím méně intenzivní udržovací imunosuprese u pacientů po depleci T-buněk.

Mezi rizikové faktory predisponující ke vzniku BKPyVN patří nejen vliv imunosupresivní terapie, ale i původ ledviny (riziko je mírně vyšší u ledvin od zemřelých dárců ve srovnání s žijícími), sérostatus BKPyV dárce, delší doba studené ischemie, vyšší věk i vyšší počet neshod v lidských leukocytárních antigenech (HLA) mezi dárcem a příjemcem. Výsledky studií dále naznačují, že viremie BKPyV pochází převážně od dárce, spíše než že by se jednalo o reaktivaci latentní infekce u příjemce.[3] Bylo by přínosné, kdybychom dokázali odhadnout riziko progrese do závažné formy BKPyV, tj. BKPyVN, u pacientů s časně detekovanou viremií.

Ukázalo se také, že ledvinné štěpy s vysokým KDPI (**tab. 1**) *jsou spojeny s vyšším rizikem rozvoje BKPyV. Přesná příčina této spojitosti zatím není jasná, může mít souvislost s výraznější citlivostí na ischemicko-reperfuzní poškození během odběru, uchování a následného vhojení, což často ústí v opožděný rozvoj funkce štěpu. Vysoký KDPI silně koreluje s pokročilým věkem dárce, neboť s rostoucím věkem populace stoupá prevalence latentní infekce BKPyV v ledvinné tkáni, tudíž se i zvyšuje pravděpodobnost, že si štěp v sobě virus „přinese“. Tento soubor faktorů vytváří ideální podmínky pro to, aby se latentní BKPyV aktivoval, začal se v regenerujících tubulech množit a vyústil v klinicky manifestní viremii BKPyV či BKPyVN.*

TAB. 1 Charakteristika dárce s vysokým indexem profilu dárce ledviny (KDPI)

Parametr dárce s vysokým KDPI
Věk
Příčina úmrtí
Etnický původ (rasa)
Darování po zástavě oběhu
Výška
Hmotnost
Hypertenze
Diabetes mellitus
Sérová hodnota kreatininu
Pozitivita viru hepatitidy C

Autoři upozorňují na limity studie, neboť se jedná o retrospektivní analýzu jednoho centra s relativně menším vzorkem pacientů, proto budou nutné další prospektivní výzkumy.

Závěrem lze říci, že infekce BKPyV je závažnou komplikací po transplantaci ledviny spojenou s významnou morbiditou a mortalitou. Infekce probíhá asymptomaticky a v současné době ji lze diagnostikovat pouze pomocí rutinního screeningu. Většina center zavedla přísnější sledovací protokoly, což vede k časnému záchytu. Léčba pokročilé infekce BKPyV v časném potransplantačním období zůstává nadále terapeutickou výzvou. Doufáme, že s příchodem cílené léčby pomocí specifických antivirotik s přímým účinkem, jakou je multiepitopová vakcína, imunoterapie zprostředkovaná specifickými T-lymfocyty či protilátkami, jež se prozatím nacházejí ve fázi výzkumu, se v blízké budoucnosti dočkáme výrazných terapeutických úspěchů. Pokud se prokáže, že tato léčba je bezpečná a účinná, mohla by být skutečným průlomem v transplantační medicíně s potenciálem zabránit u pacientů rozvoji rejekce štěpu a ztrátě orgánu v důsledku infekce BKPyV.[4]

LITERATURA

1. Yi SG, Knight RJ, Lunsford KE. BK virus as a mediator of graft dysfunction following kidney transplantation. Curr Opin Organ Transplant 2017;22:320–327.
2. Krejci K, Tichy T, Bednarikova J, et al. BK virus-induced renal allograft nephropathy. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2018;162:165–177.
3. Parajuli S, Aziz F, Zhong W, et al. BK polyomavirus infection: more than 50 years and still a threat to kidney transplant recipients. Front Transplant 2024;3:1309927.
4. Geddes CC, Phelan PJ. Ten tips on management of BK nephropathy in kidney transplant patients. Clin Kidney J 2026;19:sfag061.

Erdheimova–Chesterova choroba: vzácné systémové onemocnění pohledem nefrologa – kazuistiky

MUDr. Natálie Hourová[1]; MUDr. Petra Hubíková[1]; MUDr. Václav Ptáčník, Ph.D.[2]; MUDr. Josef Karban, CSc.[3]; MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.[1]; doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.[1]

[1] Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze; [2] Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN v Praze; [3] I. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod

Erdheimova–Chesterova choroba (ECD) je vzácné histiocytární onemocnění s rozmanitými klinickými projevy, od indolentních, lokalizovaných forem až po život ohrožující multisystémové onemocnění. Má tendenci postihovat hlavně kosti, centrální nervový systém (CNS), retroperitoneum, endokrinní systém, srdce a velké cévy. Podle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) „Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues" z roku 2016 je řazena mezi histiocytární neoplazie.[1]

Histiocyty jsou speciálním podtypem tkáňových makrofágů se schopností fagocytózy. Onemocnění je histologicky charakterizováno infiltrací tkání pěnitými buňkami, což jsou lipidem naplněné histiocyty s malými jádry.[2] Etiologie ECD není zcela objasněna. Často jsou u pacientů detekovány somatické mutace vedoucí k aktivaci signální dráhy MAPK/ERK. Nejčastěji bývá popisována mutace genu *BRAF* (V600E), která se v současnosti využívá jako cíl tzv. cílené terapie, např. vemurafenibem (přípravek Zelboraf®).[2] Diagnostika ECD je velmi obtížná, neboť projevy nemoci se u jednotlivých pacientů liší a jsou často spojeny se „zánětlivými" laboratorními změnami, což může vést k mylné diagnóze. V této práci uvádíme dva případy pacientů s ECD, které jsme diagnostikovali na naší klinice.

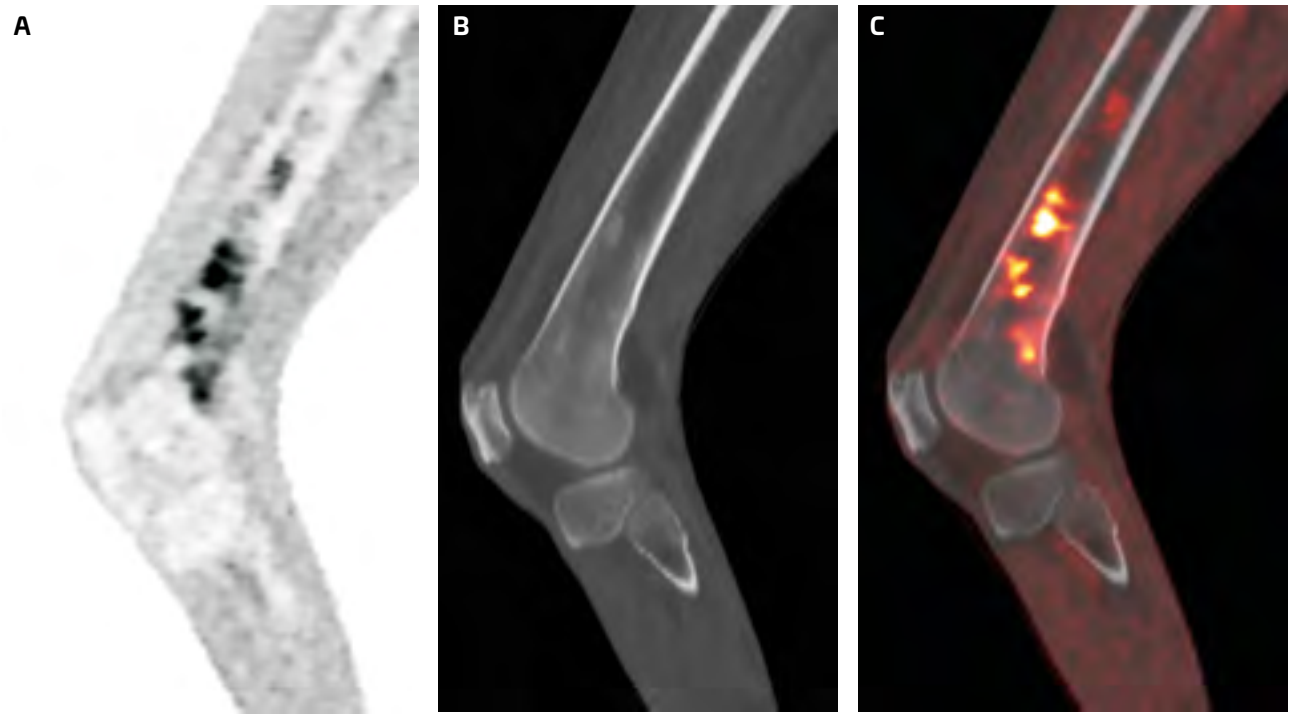
Kazuistika I

80letý pacient s ischemickou chorobou srdeční, arteriální hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu byl vyšetřován cestou spádové kardiologie pro dva měsíce trvající dušnost, suchý kašel, nechutenství a úbytek hmotnosti. Při rentgenovém (RTG) vyšetření hrudníku byl zjištěn bilaterální fluidothorax, ve výsledcích laboratorních vyšetření byla patrna mírná elevace hodnot C-reaktivního proteinu (CRP) a mírné snížení renální funkce se sérovou koncentrací kreatininu 119 µmol/l. Po vyloučení kardiální etiologie byla pacientovi empiricky podána antibiotická terapie. Při opakovaných kontrolních vyšetřeních však RTG nález zůstával neměnný, stejně jako laboratorní parametry a klinický stav.

O šest měsíců později nemocný absolvoval pravidelné urologické vyšetření pro benigní hyperplazii prostaty. Vzhledem k nejasnému ultrasonografickému nálezu bylo indikováno vyšetření výpočetní tomografií (CT) urotraktu, které odhalilo bilaterální měkkotkáňové infiltrace v oblasti dutých systémů ledvin se stenózou vývodných cest a lehkým městnáním ledvin. Radiologický nález vzbudil podezření na autoimunitní etiologii či IgG_4-asociované onemocnění, pacient byl tedy odeslán k nefrologickému vyšetření a následně referován na naši kliniku.

Vzhledem k přetrvávajícímu bilaterálnímu fluidothoraxu byla provedena punkce pleurálního výpotku s nálezem exsudátu. Cytologické vyšetření prokázalo pouze řídkou lymfoplazmocytární celulizaci benigního charakteru, kultivační vyšetření bylo negativní. Následné vyšetření pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s výpočetní tomografií (PET/CT) trupu popsalo pleurální výpotky do šíře až 60 mm, nevzdušnost přilehlého plicního parenchymu, oboustranné nepravidelné zesílení pleury a nepravidelný splývavý infiltrát v hilu obou ledvin a na mezenteriu. Po konzultaci s pneumology bylo přistoupeno k pleuroskopii s biopsií pleury, která však byla nevýtěžná z hlediska suspektní IgG_4-asociované choroby (fibrinózní exsudát, zánětlivý infiltrát, absence plazmatických buněk). Následovala laparoskopická biopsie radixu mezenteria s histologickým nálezem fibrohistiocytární léze nejisté biologické povahy, na jehož podkladě bylo vysloveno podezření na ECD či ALK-pozitivní histiocytózu. Molekulárněgenetické vyšetření metodou PCR záhy potvrdilo mutaci v kodonu 600 genu *BRAF* typickou pro ECD.

Na doporučení hematologa byla doplněna série dalších vyšetření. Celotělové PET/CT zobrazilo kromě postižení pleury, ledvin a kořene mezenteria se zvýšenou akumulací ^{18}F-fluorodeoxyglukózy (FDG) nově také postižení distál-



OBR. 1A–C Levý femur, typické postižení dlouhých kostí při Erdheimově–Chesterově chorobě – (**A**) FDG-PET; (**B**) CT; (**C**) fúzovaný snímek PET/CT

ních partií obou femurů (**obr. 1**), pravé fibuly a ložiskově sakra. Vyšetření kostní dřeně, magnetická rezonance (MR) mozku i echokardiografické vyšetření žádné abnormality neprokázaly.

Terapie byla zahájena na hematologickém pracovišti podáváním kladribinu, cytotoxického purinového analoga inhibujícího syntézu a opravu DNA. Po schválení revizním lékařem byl pacient převeden na cílenou léčbu vemurafenibem, inhibitorem BRAF kinázy.

Kazuistika II

52letý pacient s hypertenzí, dyslipidemií, polytopním vertebrogenním algickým syndromem a anamnézou operace krční páteře byl praktickým lékařem odeslán na naši kliniku k diferenciálnědiagnostickému došetření dlouhodobých polytopních obtíží a patologického plicního nálezu. Pacient udával roky trvající suchý dráždivý kašel, zhoršující se při námaze. Na RTG hrudníku byl přítomen nespecifický nález, výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (HRCT) plic prokázala difuzně ve všech lalocích rozložená ložiska typu opacit mléčného skla s diskrétní retikulací, bez lymfadenopatie, s mírnou progresí v čase.

Laboratorně byla zjištěna mírná renální insuficience se sérovou koncentrací kreatininu 116 µmol/l, smíšený močový nález s proteinurií 0,5 g/24 hodin a hyperkalciurií. Imunologické vyšetření prokázalo slabě pozitivní antinukleární protilátky (ANA), ostatní imunologické parametry byly negativní.

Byl konzultován pneumolog, který v diferenciální diagnostice zvažoval IgG_4-asociované onemocnění či non-Langerhansovu histiocytózu a nevyloučil ani sarkoidózu. Nález doporučeného bronchoskopického vyšetření byl makroskopicky nevýtěžný, přítomna byla pouze lehká bronchitida bez známek vaskulitidy. Kultivační vyšetření bylo negativní. Následně bylo provedeno PET/CT vyšetření, které prokázalo větší infiltráty se zvýšenou akumulací FDG v obou plicích a dále sklerotická ložiska skeletu, místy rovněž se zvýšenou akumulací FDG.

Definitivní histologické vyšetření vzorku z bronchoskopie prokázalo histiocytózu, pro pozitivitu CD1a byl stav uzavřen jako histiocytóza z Langerhansových buněk. V dalším laboratorním došetření byla zjištěna i mírně zvýšená hodnota chitotriosidázy (128,9 nmol/h/ml), zatímco vyšetření angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) bylo v normě.

K posouzení možného postižení ledvin byla provedena renální biopsie, která neprokázala změny v souvislosti s histiocytózou ani s jiným systémovým onemocněním, přítomny byly vaskulární změny. Magnetická rezonance mozku zobrazila drobné nespecifické infiltráty v oblasti temporomandibulárních kloubů bilaterálně a infiltraci sfenoidální kosti, bez známek postižení mening či centrálního nervového systému (CNS). Radiologický obraz odpovídal ECD. Magnetická rezonance myokardu neprokázala postižení histiocytózou. Následně byla doplněna trepanobiopsie, jejíž nález byl v souladu s klinicky zvažovanou ECD. Histiocytóza z Langerhansových buněk v kostní dřeni prokázána nebyla. Molekulárněgenetickým vyšetřením byla jak v kostní dřeni, tak v plicní biopsii prokázána mutace v genu *BRAF* (V600E).

Pacient byl s diagnózou smíšené histiocytózy předán do péče hematologů a byla zahájena léčba cytarabinem.

KOMENTÁŘ

Erdheimova–Chesterova choroba je multisystémové onemocnění, typicky postihující více orgánů. Až 80 % pacientů má mutaci v genech signální dráhy mitogenem aktivované proteinkinázy (mitogen-activated protein kinase, MAPK) / extracelulárně regulované kinázy (extracellular signal-regulated kinase, ERK).[3] Erdheimova–Chesterova choroba se nejčastěji objevuje u pacientů ve středním věku, častěji u mužů. V dětství je onemocnění velmi vzácné a postihuje především CNS.[4]

Projevy onemocnění jsou obecně velmi pestré a diagnostika bývá svízelná. Postižení CNS se projevuje mozečkovou symptomatologií, psychickými problémy či epilepsií. Dále může být přítomno oční postižení, například exoftalmus způsobený retrobulbární fibrózou. Časté jsou bolesti dlouhých kostí při postižení skeletu a současná přítomnost diabetes insipidus může vést k suspekci na ECD.[4,5] Možné projevy postižení kardiovaskulárního aparátu jsou také velmi heterogenní, od perikarditidy po postižení myokardu; časté jsou i tumory v síních a komorách. Kolem velkých cév bývají na PET/CT patrny infiltráty, které mohou připomínat vaskulitidu velkých tepen (Takayasuovu arteritidu).[5] Objevit se může i postižení plic, jater, sleziny, retroperitonea a kůže.

Pacient v první kazuistice byl opakovaně vyšetřován pro nespecifické příznaky, teploty, kašel a pleurální výpotky, opakovaně byl léčen antibiotickou terapií. Echokardiografie byla bez nálezu, neurologické vyšetření bylo v normě, punkce pleurálního výpotku byla nespecifická. Podezření na ECD bylo poprvé vysloveno na základě PET/CT vyšetření, kdy byl přítomen nález zesílení pleury, infiltrátů v hilu ledvin a infiltrátu v mezenteriu a zejména typický nález sklerotických změn v metafýzách femurů, fibuly a sakra. Diagnóza byla definitivně potvrzena histologickým vyšetřením infiltrátu v mezenteriu, kde byla prokázána fibrohistiocytární léze nejisté biologické povahy; následně bylo onemocnění klasifikováno jako ECD díky molekulárněgenetickému vyšetření, při němž byla prokázána mutace v kodonu 600 genu BRAF.

Ve druhé kazuistice se onemocnění u pacienta projevilo plicní symptomatologií; diferenciálněd iagnosticky byla zprvu zvažována sarkoidóza nebo ANCA-asociovaná vaskulitida. Postižení ledvin, které může být též součástí ECD a nejčastěji se projevuje jako retroperitoneální fibróza s uzávěrem ureterů, u pacienta prokázáno nebylo. K diagnostice přispěl průkaz postižení kostí při vyšetření MR mozku, kde byl nález typický pro ECD, a to nespecifické infiltráty v oblasti temporomandibulárního skloubení a infiltrace sfenoidálních kostí. Definitivně byla diagnóza potvrzena biopsií z bronchoskopického vyšetření a trepanobiopsií, kde byla v obou případech prokázána mutace v genu BRAF. *Pro pozitivitu CD1a v plicní biopsii nebylo možné zcela vyloučit ani smíšenou histiocytózu (ECD + histiocytóza z Langerhansových buněk).*

Poslední doporučení pro diagnostiku a léčbu ECD bylo publikováno v roce 2020.[3] Toto doporučení obsahuje podrobný výčet orgánového postižení a diferenciální diagnostiku, v níž jsou nejčastěji zvažována zánětlivá onemocnění, vaskulitidy, sarkoidóza či IgG_4-asociovaná onemocnění, která jsme zvažovali a vyloučili i v našich kazuistikách. Pro ECD je typické postižení skeletu, které lze prokázat celotělovou scintigrafií skeletu. V diagnostice je třeba provést vyšetření k potvrzení či vyvrácení orgánového postižení. Doporučeny jsou MR mozku, echokardiografie, neurologické vyšetření a PET/CT, kde je typický průkaz infiltrátů podél tepen. Dále mohou být přítomny retroperitoneální fibróza a postižení plic.[6]

Definitivní potvrzení nemoci přináší kombinace histologického vyšetření a průkazu genetické mutace.[7] Problémem může být správný odběr biologického materiálu. V první kazuistice bylo vyšetření pleurálního výpotku i vyšetření pleury nepřínosné, až ve tkáni z mezenteria byla prokázána ECD. V druhém případě byl negativní nález v renální biopsii a obtížné bylo i zařazení nálezu z plicní biopsie. V transbronchiální biopsii plic byla stanovena diagnóza histiocytózy z Langerhansových buněk. Definitivní diagnóza ECD byla stanovena až histologickým vyšetřením kostní dřeně, kde nebyly prokázány buňky histiocytózy z Langerhansových buněk, ale pěnité makrofágy CD1a-negativní a langerin-negativní.

Onemocnění je léčeno hematoonkologem. Samostatná léčba kortikosteroidy je nedostatečná. V posledních letech se strategie léčby výrazně změnila díky možnostem ovlivnění alterované signální dráhy MAPK/ERK. K dispozici jsou inhibitory BRAF *(vemurafenib, dabrafenib), inhibitory MEK (kobimetinib, trametinib) nebo kombinace inhibitorů BRAF a MEK. V první linii konvenční léčby se používají interferon alfa, kladribin či anakinra.*

Jako druhá linie léčby jsou k dispozici infliximab, imatinib, sirolimus, tocilizumab a metotrexát.[3,8]

Závěr

Erdheimova–Chesterova choroba je velmi vzácné a obtížně diagnostikovatelné systémové onemocnění. Definitivní potvrzení diagnózy je založeno na histologickém a molekulárněgenetickém vyšetření. V léčbě jsou používány léky cílené na ovlivnění dráhy MAPK/ERK (inhibitory BRAF a inhibitory MEK), které mohou vést ke kompletní remisi onemocnění. Léčba však není bez nežádoucích účinků. Probíhají další klinické studie zaměřené především na kombinační léčbu inhibitory BRAF a MEK.

LITERATURA

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia 2022;36:1703–1719.
2. Řezáčová J, Kvasnička T, Dvořák P, et al. Erdheim-Chester disease: radiologic findings of a rare multisystemic disease. Ces Radiol 2024;78:219–224.
3. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood 2020;135:1929–1945.
4. Sedrak P, Ketonen L, Hou P, et al. Erdheim-Chester disease of the central nervous system: new manifestations of a rare disease. AJNR Am J Neuroradiol 2011;32:2126–2131.

5. Starkebaum G, Hendrie P. Erdheim-Chester disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2020;34:101510.
6. Pegoraro F, Papo M, Maniscalco V, et al. Erdheim-Chester disease: a rapidly evolving disease model. Leukemia 2020;34:2840–2857.
7. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytosis. Blood 2012;120:2700–2703.
8. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-mutant Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. JAMA Oncol 2018;4:384–388.

Léčba dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12–17 let) s **C3 glomerulopatií** nebo **primární imunokomplexovou membranoproliferativní glomerulonefritidou** v kombinaci s **inhibitorem renin-angiotenzinového systému** s výjimkou případů, kdy léčba inhibitorem RAS není tolerována nebo je kontraindikována.

ASPAVELI® ▼
(pegcetakoplan)

CÍLÍ NA C3 • TLUMÍ DYSREGULACI • CHRÁNÍ LEDVINY

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

Zkrácená informace o léčivém přípravku Aspaveli® • **Název přípravku:** Aspaveli 1 080 mg infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 1080 mg pegcetakoplanu. Jeden ml obsahuje 54 mg pegcetakoplanu. Přípravek obsahuje sorbitol. Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nesmí být tento léčivý přípravek podán/tito pacienti nesmí tento léčivý přípravek použít. **Terapeutické indikace:** Léčba dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH), kteří mají hemolytickou anemii. Léčba dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 až 17 let s C3 glomerulopatií (C3G) nebo primární imunokomplexovou membranoproliferativní glomerulonefritidou (IC-MPGN) v kombinaci s inhibitorem renin-angiotenzinového systému (RAS) s výjimkou případů, kdy léčba inhibitorem RAS není tolerována nebo je kontraindikována. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hematologických nebo renálních onemocnění. Pegcetakoplan se u dospělých pacientů podává dvakrát týdně v dávce 1 080 mg. U dospívajících pacientů s C3G nebo IC-MPGN je dávkovací režim založen na tělesné hmotnosti pacienta /viz SPC bod 4.2.). Dávka podávaná dvakrát týdně má být podána 1. a 4. den každého týdne léčby. V léčbě přípravkem Aspaveli se doporučuje po celou dobu pacientova života, pokud nebude klinicky indikováno vysazení tohoto léčivého přípravku (viz SPC bod 4.4). Způsob podání: Subkutánní infuze aplikované systémem infuzní pumpy používajícím komerčně dostupnou injekční stříkačku nebo aplikátorem umístěným na těle, určeným pro podávání dávek do 20 ml. Pegcetakoplan může podávat odborný zdravotnický pracovník, pacient nebo pečovatel podle příslušných pokynů. Návod k přípravě a infuzi tohoto léčivého přípravku je podrobně uveden v SPC bodě 6.6. **Kontraindikace:** Léčba pegcetakoplanem nesmí být zahájena u pacientů 1) s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, 2) s nevyřešenou infekcí způsobenou opouzdřenými bakteriemi (např. *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*) 3) kteří v současnosti nejsou naočkování proti bakteriím *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*, pokud nedostávají vhodná antibiotika, dokud od vakcinace neuplynou 2 týdny. **Upozornění a opatření:** U všech pacientů musí být sledován výskyt časných známek infekce způsobené opouzdřenými bakteriemi. Všichni pacienti musí být naočkováni proti těmto bakteriím v souladu s platnými místními pokyny. Byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Pokud dojde k výskytu závažné hypersensitivní reakce (včetně anafylaxe), je nutné ihned přerušit infuzi přípravku Aspaveli a zahájit příslušnou léčbu. Pacienti musí být pravidelně sledováni, zda se u nich nevyskytnou známky a příznaky hemolýzy, včetně měření hladin LDH. Může docházet k interferencím mezi reagenciemi na bázi oxidu křemičitého obsaženými v koagulačních panelech a pegcetakoplanem, které vedou k artefaktu prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT). Doporučuje se pravidelné laboratorní vyšetření funkce ledvin pro potenciální dlouhodobé účinky kumulace PEG v ledvinách. Seznamte se prosím s pokyny pro předepisující lékaře. Lékaři musí s pacienty projednat přínosy a rizika léčby pegcetakoplanem a předat pacientům informační kartu pro pacienty a bezpečnostní kartu pro pacienty. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě údajů získaných in vitro se předpokládá, že pegcetakoplan má nízký potenciál pro lékové interakce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženám ve fertilním věku se doporučuje, aby během léčby pegcetakoplanem a nejméně po dobu 8 týdnů po poslední dávce pegcetakoplanu používaly účinné metody antikoncepce k zabránění otěhotnění. Podávání přípravku Aspaveli se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Během léčby pegcetakoplanem se doporučuje přerušit kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, chřipka, infekce močových cest, hypersenzitivní reakce, hemolýza, bolest hlavy, závrať, kašel, bolest břicha, průjem, nauzea, artralgie, bolest zad, bolest v končetině, akutní poškození ledvin, pyrexie, únava, reakce v místě infuze, komplikace očkování. Časté: sepse, Covid-19, gastrointestinální infekce, mykotická infekce, infekce kůže, orální infekce, infekce ucha, infekce, infekce dýchacích cest, virová infekce, bakteriální infekce, vaginální infekce, infekce oka, pneumonie, trombocytopenie, neutropenie, hypokalemie, hypertenze, dyspnoe, orofaryngeální bolest, nazální kongesce, epistaxe, nauzea, erytém, vyrážka, kopřivka, myalgie, svalové spazmy, chromaturie, zvýšená hladina alaninaminotrasferázy, zvýšená hladina bilirubinu. Seznamte se, prosím, s úplným seznamem nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8. **Držitel registračního rozhodnutí:** Swedish Orphan Biovitrum AB, SE 112 76 Stockholm, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/21/1595/001-002. **Datum revize textu:** 15. 1. 2026. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4. Tel.: +420 257 222 034.
Podrobné informace o léčivém přípravku jsou rovněž uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/.

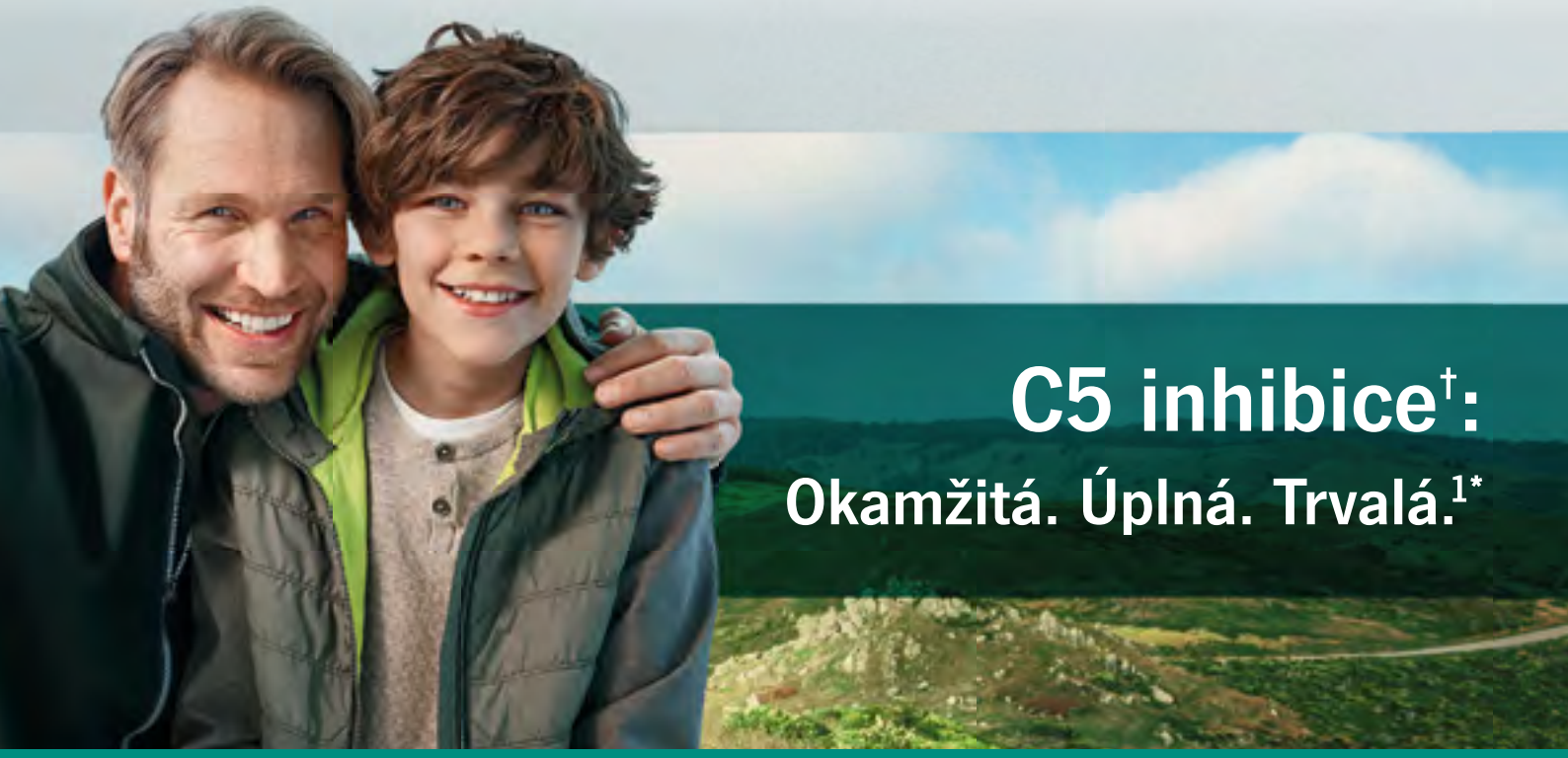
Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky nebo firmě Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. prostřednictvím e-mailu: mail.cz@sobi.com

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.
PP-31922 I únor 2026

sobi

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS)

ULTOMIRIS®
(ravulizumab)
koncentrát pro infuzní roztok



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

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

Přípravek se podává intravenózní infuzí 1x za 8 týdnů.[1**]

* Trvalá inhibice C5† přetrvávala u všech pacientů po dobu 26 týdnů léčby přípravkem ULTOMIRIS® ve studiích fáze 3.[1]

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

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku, ULTOMIRIS®. **2.** Rondeau E, et al. Kidney Int. 2020:97;1287-1296.
aHUS = atypický hemolyticko-uremický syndrom.
†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

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 ≥10 kg s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH): u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem (klinickými příznaky) svědčícím (svědčícími) o vysoké aktivitě onemocnění; u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem. Ultomiris je indikován k léčbě pacientů s tělesnou hmotností ≥10 kg s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS), kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázaná odpověď na ekulizumab. Ultomiris je, jako přídatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenií 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: Pediatričtí pacienti s PNH a aHUS a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg jsou léčení dle doporučeného dávkování pro dospělé. Dávkování a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až 20 kg je jednou za 4 týdny, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až 40 kg je jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky. Údaje potvrzující bezpečnost a účinnost ravulizumabu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 10 kg jsou omezené. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností <30 kg. Dávkování ravulizumabu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností <30 kg je založeno na dávkování použitém u pediatrických pacientů s aHUS. Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s gMG nebo NMOSD. Starší osoby: U pacientů s PNH, aHUS, gMG a NMOSD ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky. Porucha funkce ledvin: Není nutná úprava dávky. Porucha funkce jater: Bezpečnost a účinnost ravulizumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater studovány. Způsob podání: Pouze intravenózní infuze, podávat přes 0,2µm 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 nevyléčenou infekcí Neisseria meningitidis v době zahájení léčby; pacienti, kteří nemají platné očkování proti Neisseria meningitidis, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. **Zvláštní upozornění a opatření:** K zlepšení sledovatelnosti se má zaznamenat název a číslo šarže přípravku Ultomiris. Závažná meningokoková infekce: Na základě mechanismu účinku ravulizumab zvyšuje náchylnost pacienta k meningokokové infekci/sepsi (N. meningitidis). Může se objevit meningokokové onemocnění vyvolané jakoukoli séroskupinou. Ke snížení rizika infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby ravulizumabem, pokud riziko oddálení léčby nepřevyšuje riziko rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, kteří zahájí léčbu ravulizumabem dříve než za 2 týdny po podání vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Doporučují se vakcíny proti séroskupinám A, C, Y, W135 a B. Pacienti musí být očkováni nebo přeočkováni podle platných národních pokynů pro použití vakcíny. Pokud je pacient převeden z léčby ekulizumabem, musí lékaři ověřit, zda je očkování proti meningokokům aktuální. Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. U pacientů léčených ravulizumabem byly hlášeny případy závažných meningokokových infekcí/sepsí. Všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na časné známky meningokokové infekce a sepse. Pokud je podezření na infekci, musí být pacienti okamžitě vyšetřeni a léčeni vhodnými antibiotiky. Pacienti musí být na tyto známky a příznaky upozorněni. Lékaři musí pacientům poskytnout Příručku pro pacienty, rodiče a pečovatele a Kartu pacienta. Imunizace: Očkování může dále aktivovat komplement. V důsledku toho se mohou u pacientů s onemocněními zprostředkovanými komplementem vyskytovat ve zvýšené míře známky a příznaky základního onemocnění. Proto se u pacientů musí po doporučeném očkování pečlivě sledovat příznaky onemocnění. Pacienti mladší 18 let musí být očkováni proti Haemophilus influenzae a pneumokokovým infekcím. Další systémové infekce: viz SPC. Reakce na infuzi: Podávání ravulizumabu může vyvolat reakce na infuzi (včetně anafylaxe). V případě reakce na infuzi se má infuze ravulizumabu přerušit a pokud se vyskytnou známky kardiovaskulární nestability nebo respirační tísně, mají se zavést vhodná podpůrná opatření. Ukončení léčby PNH: Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné intravaskulární hemolýzy (více informací viz SPC) nejméně po dobu 16 týdnů. Ukončení léčby aHUS: O ukončení podávání ravulizumabu neexistují žádné konkrétní údaje. Pokud musí pacienti přerušit léčbu ravulizumabem, mají být průběžně sledováni ohledně známek a příznaků TMA. (Více informací viz SPC). Ukončení léčby gMG: gMG je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků základního onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky gMG, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. Ukončení léčby NMOSD: NMOSD je chronické onemocnění. Pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, proto mají být sledováni z hlediska příznaků recidivy onemocnění. Pokud se po přerušení léčby objeví příznaky NMOSD, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem. 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 ≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 uchovávání:** 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

Zkrácená informace o léčivém přípravku:

Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10 mg: jedna tableta obsahuje 10 mg empagliflozinu. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením: jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulinem. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním. K léčbě dospělých s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podávání:** Diabetes mellitus II. typu: počáteční dávka empagliflozinu je 10 mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg. U dětí s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a u dětí ve věku do 10 let nejsou dostupné žádné údaje. Srdeční selhání: doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. Chronické onemocnění ledvin: doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. Nedoporučuje se zahajovat léčbu u pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². Účinek empagliflozinu na snížení glykémie se u pacientů s diabetem mellitem II. typu a hodnotou eGFR < 45 ml/min/1,73 m² snižuje a při hodnotě eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pravděpodobně mizí zcela. **Kontraindikace**: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory, které jej mohou predisponovat k diabetické ketoacidóze. Empagliflozin může způsobit déletrvající 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 inzulinu. Empagliflozin se nemá používat u pacientů s diabetem mellitem I. typu. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. *Nedoporučuje se žádná úprava dávky s ohledem na věk. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 včetně empagliflozinu byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. Empagliflozin může zvýšit hematokrit. Pacienti s výrazným zvýšením hematokritu by měli být sledováni a vyšetřeni na možné hematologické onemocnění. **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s inzulinem nebo inzulinovým sekretagogem, *může být z důvodu snížení rizika vzniku hypoglykemie nutné redukovat dávku inzulinu nebo inzulinového 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 inzulinem). Nejčastějším nežádoucím účinkem léčiva u dětí byla hypoglykemie. Celkově byl ale bezpečnostní profil u dětí podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých s onemocněním diabetes mellitus II. typu. *U dospělých se dále vyskytovala vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest; žízeň; pruritus; časté močení; hypovolemie; dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená rychlost glomerulární filtrace; zvýšený hematokrit; zvýšené sérové lipidy; *diabetická ketoacidóza; vyrážka, urtikárie; a velmi vzácně tubulointersticiální nefritida. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních u srdečního selhání byla hypovolemie; dále zácpa a angioedém. Přítomnost diabetes mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. Nejčastějšími nežádoucími účinky v klinickém hodnocení u chronického onemocnění ledvin byly 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 v období 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:** 24. 3. 2026. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Německo.

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

Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: http://www.ema.europa.eu popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.gov.cz.

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o.
Purkyňova 2121/3 · 110 00 Praha 1
www.boehringer-ingelheim.cz
MEDInfo.CZ@boehringer-ingelheim.com
PC-CZ-104161; datum přípravy: 4/2026

Boehringer Ingelheim

Její ledviny jsou zranitelné

CHRAŇTE, *co je vzácné*

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

Přípravek Lupkynis je indikován a hrazen[2] v kombinaci s mofetil-mykofenolátem k léčbě dospělých s aktivní lupusovou nefritidou (LN) třídy III, IV nebo V (včetně kombinací III/V a IV/V).[1]

Lupkynis®
(voklosporin) tobolky 7,9 mg

Relevantní odpověď. Posun v léčbě.

Otsuka

TENTO MATERIÁL JE URČEN POUZE PRO ZDRAVOTNICKÉ ODBORNÍKY

REFERENCE:
1. SPC LUPKYNIS®
2. Rozhodnutí LP Lupkynis, Sp. zn. SUKLS180994/2023

Swixx BioPharma
Modern Medicines for All

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

PM-CZ-2026-2-1282, únor 2026

Zkrácená informace o léčivém přípravku Lupkynis (voklosporin)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.
Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Název přípravku: Lupkynis 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/V a IV/V). Dávkování a způsob podání: Doporučená dávka je 23,7 mg (tři 7,9 mg měkké tobolky) dvakrát denně. Léčba přípravkem Lupkynis má být zahájena a vedena kvalifikovaným lékařem se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou lupusové nefritidy. Perorální podání. Měkké tobolky je nutno polykat celé a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Při užívání přípravku Lupkynis se nedoporučuje konzumovat grapefruity 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-Pugha) je doporučená počáteční dávka 15,8 mg dvakrát denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) se podávání nedoporučuje. ***Porucha funkce ledvin:*** U pacientů s výchozí hodnotou eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m^2 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^2), 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, itrakonazol, 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 inhibitorem 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 prodlužujících 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 snížení 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 léčivy:*** 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 vyskytly anafylaktické reakce na sóju nebo arašídy, nesmí voklosporin užívat. ***Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:*** Současné podávání voklosporinu se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, 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 induktory 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 OATP1B1/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. **Předávkování:** Byly hlášeny případy náhodného předávkování voklosporinem; příznaky byly tremor a tachykardie. Příznaky předávkování jinými inhibitory kalcineurinu (které však u voklosporinu nebyly pozorovány) zahrnovaly bolest hlavy, nauzeu a zvracení, infekce, kopřivku, letargii, změny hladin elektrolytů a zvýšení krevní hladiny močovinového dusíku a alaninaminotransferázy. Žádné specifické antidotum na voklosporin není k dispozici. Pokud dojde k předávkování, je třeba zajistit obecná podpůrná opatření a symptomatickou léčbu zahrnující dočasné ukončení léčby voklosporinem a vyhodnocení krevní hladiny močovinového dusíku, sérové hladiny kreatininu, eGFR a alaninaminotransferázy. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** 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. **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/nezadouciucinky nebo firmě Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixxbiopharma.com