

Prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.,  
Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.,  
Prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.,  
a kolektiv

# **MODERNÍ FARMAKOTERAPIE AUTOIMUNITNÍCH CHOROB**

**3. aktualizované a doplněné  
vydání**

maxdorf jessenius

## 6 IgA NEFROPATIE

Josef Zadražil, Milan Raška

### KLINICKÉ REPETITORIUM

#### Definice

- Imunoglobulin A nefropatie – zkráceně IgA nefropatie (IgAN) – je z hlediska prevalence celosvětově nejčastější primární glomerulonefritidou, ačkoliv v některých zemích a komunitách je její výskyt neobvykle nízký. V Evropě je příčinou 30–40 % všech glomerulopatií. Incidence v ČR je asi 12 případů na 1 mil. obyvatel, postihuje 2× častěji muže než ženy, a to převážně ve druhém a třetím deceniu života.

#### Patogeneze

- Patogeneze onemocnění je velmi složitá a komplexní. Celogenomové asociační studie (GWAS) prokázaly významnou genetickou predispozici, kde kumulativní zátěž rizikových alel je silně asociována s věkem manifestace choroby. Klíčovým etiopatogenetickým faktorem je zvýšená tvorba polymerního imunoglobulinu A1 s abnormálním složením některých postranních *O*-glykanů připojených k vybraným aminokyselinám pantové oblasti molekuly IgA1. Podstatou abnormality *O*-glykanů IgA1 je absence galaktózy navázané na N-acetylgalaktosamin, který je jako jádrový cukr připojený k pantové oblasti IgA *O*-glykosydicovou vazbou. Hovoříme o galaktózově deficientním IgA1 (Gd-IgA1). V séru pacientů s IgAN jsou přítomny autoprotilátky specificky reagující s Gd-IgA1. Tyto autoprotilátky vykazují znaky somatické hypermutace typické pro patologické, nikoliv přirozené autoprotilátky. Při aktivaci imunitního systému např. v důsledku infekce slizničních tkání dochází u pacientů s IgAN ke zvýšení produkce některých cytokinů, zejména IL-6 a k tvorbě Gd-IgA1 a zřejmě i Gd-IgA1 specifických autoprotilátek. Tyto autoprotilátky vytvářejí s Gd-IgA1 cirkulující imunokomplexy (CIK), které se deponují v mezangiu ledvin. Patogenní CIK o molekulové hmotnosti 800–900 kDa stimulují mezangiální buňky, zvyšují expresi prozánětlivých cytokinů a tvorbu extracelulární matrix. Následkem je zánět, sklerotizace glomerulů a tubulointerstiální fibróza. Sumárně je etiopatogeneze IgAN popisována jako nezbytné a nezastupitelné spolupůsobení pěti faktorů:

~ faktor 0 – genetická predispozice

~ faktor 1 – zvýšená produkce Gd-IgA1

~ faktor 2 – tvorba autoprotilátek proti Gd-IgA1

~ faktor 3 – tvorba patogenních CIK

~ faktor 4 – depozice CIK do glomerulů, aktivace zánětlivé reakce a poškození renálních funkcí

■ **Tabulka 6.1** Oxfordská klasifikace IgA nefropatie (skóre MEST-C)

Typ poškození	Definice	Skóre
mezangiální hypercelularita	< 4 mezangiální buňky / plochu mezangia = 0 4–5 mezangiálních buněk / plochu mezangia = 1 6–7 mezangiálních buněk / plochu mezangia = 2 > 8 mezangiálních buněk / plochu mezangia = 3 (skóre se kalkuluje jako průměrné skóre ze všech glomerulů)	M0 ≤ 0,5 M1 > 0,5
endokapilární hypercelularita	zvýšený počet buněk v glomerulárním kapilárním lumen, které způsobují jeho zúžení	E0 nepřítomna E1 přítomna
segmentální glomeruloskleróza	jákýkoli počet glomerulů postižených segmentální sklerotizací nebo přítomností adhezí k Bowmanovu pouzdru	S0 nepřítomna S1 přítomna
tubulární atrofie / intersticiální fibróza	rozsah kůry v procentech postižené tubulární atrofíí nebo intersticiální fibrózou	T0 0–25 % T1 26–50 % T2 > 50 %
srpky	nepřítomnost srpků srpky v ≤ 25 % glomerulů srpky v > 25 % glomerulů	C0 C1 C2

### CAVE

- Galaktózová deficiencie sama o sobě k rozvoji IgAN nestačí. Třetina pokrevních příbuzných pacientů s IgAN má zvýšenou sérovou koncentraci Gd-IgA1 bez jakýchkoliv klinických známek choroby. Depozita IgA jsou přítomna v renálních biopsiích u 3–16 % jedinců, kteří nemají žádné jiné známky onemocnění ledvin. Jde zřejmě o subklinické formy onemocnění s fyziologickou glomerulární filtrací a benigním průběhem.

### Histologický obraz

- Diagnóza IgAN může být stanovena pouze biopticky. Ve světelné mikroskopii nacházíme mezangioproliferativní glomerulonefritidu s mezangiální hypercelularitou. Imunofluorescence prokáže přítomnost difuzních mezangiálních keříčkovitých depozit IgA v glomerulech, někdy i v kapilární stěně subendoteliálně. Elektronová mikroskopie potvrdí proliferaci mezangiálních buněk, mezangiální a paramezangiální depozita a ztenčení, rozštěpení nebo duplikace bazální membrány.
- Součástí každého histologického vyšetření u IgA nefropatie je stanovení numerického skóre morfologického postižení pomocí tzv. Oxfordské klasifikace (tab. 6.1). Tato klasifikace byla publikována v r. 2009 (skóre MEST) a v r. 2016 byla revidována a doplněna o další komponentu, kterou jsou srpky (skóre MEST-C). Tvorba srpků je nespecifická odpověď na závažné poškození glomerulární kapilární stěny u glomerulárních chorob, včetně IgAN a jejich přítomnost představuje velice závažný rizikový faktor progresu onemocnění. Nález závažnějších histologických změn v biopsii přispívá v kombinaci s klinickými projevy aktivity k predikci vývoje onemocnění. Přítomnost aktivních proliferativních lézí (M1/E1/C1-C2) predikuje vyšší riziko progresu onemocnění a může být podnětem k agresivnější léčbě. Naopak převažující nález chronických změn (S1/T1-T2) pravděpodobnost úspěšnosti imunosupresivní léčby snižuje.

## Klinické projevy

- Podezření na IgAN musíme mít u mladších pacientů s perzistující nebo intermitentní hematurií a případně i malou proteinurií do 1 g/24 h. Jsou-li navíc přítomny epizody makroskopické hematurie vázané na bakteriální nebo virovou infekci horních dýchacích cest („synfaryngická“ hematurie) je diagnóza IgAN velmi pravděpodobná. U 30–50 % pacientů s IgAN je přítomna zvýšená koncentrace IgA v séru. Již v době diagnózy onemocnění může být přítomna arteriální hypertenze nebo snížená glomerulární filtrace. Nefrotický syndrom nebo rychle progredující glomerulonefritida bývají popisovány u méně než 10 % pacientů s IgAN.

## Průběh

- Průběh IgAN je vysoce variabilní. Renální funkce se progresivně zhoršují u 40 % nemocných, asi polovina z nich vyvine v průběhu 20 let chronické renální selhání (CKD G5) s nutností náhrady funkce ledvin transplantací, hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

### *Klinické projevy IgA nefropatie*

- epizody makroskopické hematurie vázané na infekci („synfaryngická“ hematurie)
- asymptomatická mikroskopická hematurie perzistující nebo intermitentní
- izolovaná proteinurie
- nefrotický syndrom
- arteriální hypertenze
- snížená funkce ledvin (CKD G2–G4)
- chronické selhání ledvin (CKD G5)

### *Podezření na IgA nefropatii*

- mladší pacient s trvalou nebo přechodnou mikroskopickou hematurií, případně s nízkou proteinurií do 1 g/24 h
- jsou-li přítomny navíc ataky synfaryngicky vázané makroskopické hematurie, je diagnóza IgAN velmi pravděpodobná
- diagnózu IgAN podporuje zvýšení hladiny IgA v séru (30–50 % pacientů)
- definitivní diagnóza může být stanovena pouze biopticky průkazem polymerů IgA při imunofluorescenčním vyšetření
- diferenciatně diagnosticky musíme vyloučit jiné glomerulopatie, které se manifestují perzistující izolovanou hematurií, především hereditární nefritidu (nemocí kolagenu IV. typu, zejména Alportův syndrom a nemoc tenkých bazálních membrán)

### *Prognosticky nepříznivé faktory IgA nefropatie*

- snížená funkce ledvin v době biopsie
- proteinurie > 1 g/den
- arteriální hypertenze
- mužské pohlaví
- vyšší věk
- tubulární atrofie / intersticiální fibróza
- segmentální glomeruloskleróza
- vaskulární skleróza
- přítomnost srpků

### *Sekundární IgA nefropatie*

- chronické jaterní choroby, zejména alkoholická cirhóza
- glutenová enteropatie
- HIV infekce
- ankylozující spondylartritidy
- Crohnova choroba, idiopatická proktokolitida
- Hodgkinova choroba, T buněčné lymfomy včetně mycosis fungoides
- psoriasis vulgaris, dermatitis herpetiformis

## TERAPIE

### Optimalizovaná podpůrná péče

- Optimalizovaná podpůrná péče je podle současných názorů základním krokem v léčbě IgAN. Pod tímto pojmem se rozumí kontrola krevního tlaku, podávání ACEI/ARB v maximální tolerované dávce, redukce kardiovaskulárního rizika a úprava životního stylu a dietní opatření. Zdravý životní styl zahrnuje přiměřenou tělesnou aktivitu, kontrolu hmotnosti, restrikcí kalorického příjmu u obézních osob, omezení příjmu tuků u pacientů s hypercholesterolemií na < 30 % celkového kalorického příjmu, omezení příjmu soli na < 5 g/den a restrikcí příjmu proteinů, obvykle na 0,8–1 g/den s ohledem na velikost proteinurie a eGF. Ke zdravému životnímu stylu patří samozřejmě také zanechání kouření, zvládnání stresu pomocí meditačních a relaxačních technik a omezení příjmu alkoholu na < 20 g ethanolu u mužů/den a < 10 g ethanolu u žen/den.

### Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory receptoru pro angiotenzin II

- Mnoho randomizovaných studií prokázalo, že kontrola TK a redukce proteinurie zpomalují progresi chronických onemocnění ledvin (CKD) a snižují kardiovaskulární riziko. Existují přesvědčivá data potvrzující, že nekontrolovaná hypertenze a velikost proteinurie jsou nezávislé prediktivní faktory progresse IgAN. Proteinurie je nejzávažnější prognostický faktor IgAN a velikost proteinurie zásadně ovlivňuje rychlost progresse onemocnění. U pacientů s proteinurií  $\geq 3$  g/24 h byl pozorován až 25× rychlejší pokles eGF v porovnání s pacienty, jejichž proteinurie byla < 1 g/24 h. Neléčená nebo špatně léčená arteriální hypertenze je asociována s větší proteinurií a rychlejším poklesem eGF. Je všeobecně akceptováno, že ACEI a ARB mají antihypertenzivní, antiproteinurický a renoprotektivní efekt. Tyto léky selektivně dilatují glomerulární eferentní arteriolu a na rozdíl od ostatních antihypertenziv snižují glomerulární tlak výrazněji než systémový krevní tlak a zřejmě v souvislosti s blokádou některých dalších nepříznivých nehemodynamických účinků angiotenzinu II (např. stimulace fibrózy) mají specifický renoprotektivní efekt.
- Všichni pacienti s IgAN a proteinurií > 0,5 g/24 h mají být léčeni ACEI nebo ARB, a to bez ohledu na to, zda mají nebo nemají arteriální hypertenzi. Obvykle začínáme menší dávkou těchto léků, kterou postupně zvyšujeme za laboratorních kontrol kreatininu a kalia až na maximální tolerovanou dávku. U pacientů s arteriální hypertenzí bychom v reálné klinické praxi měli dosáhnout cílový TK 120–130/70–80 mmHg. V současné době nemáme k dispozici žádná definitivní data o tom, zda máme v léčbě IgAN preferovat ACEI nebo ARB. V našich podmínkách je zvykem zahájit léčbu ACEI a při jejich intoleranci nebo manifestaci nežádoucích účinků (závratě a bolesti hlavy, únava a tělesná slabost, suchý kašel, nevolnost, průjem, svalové křeče a enantém) přecházíme na léčbu ARB.

- Pokud jde o duální inhibici systému renin–angiotenzin–aldosteron (RAAS) kombinací ACEI a ARB nelze ji v léčbě IgAN doporučit. V současné době nejsou k dispozici žádné randomizované studie, které by u těchto pacientů prokázaly superioritu duální blokády RAAS nad monoterapií ACEI nebo ARB a žádný aditivní benefit duální blokády nebyl pozorován ani v post-hoc analýze studie STOP-IgAN.

### Kortikosteroidy

- Vývoj názorů na léčbu IgAN kortikosteroidy (KS) je velmi fascinující a poučný a je jedním z velkých témat současné klinické nefrologie. Podle závěrů několika prvních randomizovaných studií vede podávání prednisonu v dávce vyšší než 30 mg/den nebo vysoké dávky pulzně podávaného methylprednisolonu u pacientů s IgAN ke snížení proteinurie a redukcí rizika rozvoje chronického selhání ledvin. V době, kdy byly tyto první studie designovány, nebyla ale ještě jako první krok v léčbě IgAN důrazně doporučována optimalizovaná podpůrná terapie a doporučení pro antihypertenzivní a antiproteinurickou léčbu nebyla tak striktní, jako je tomu dnes.
- To je také hlavní důvod, proč byla realizována studie STOP-IgAN. Tato německá studie, do které bylo randomizováno 162 pacientů, ukázala, že přidání KS k maximální podpůrné léčbě nevedlo u intervenovaných pacientů k signifikantnímu zlepšení renálních výsledků ( $p = 0,32$ ) a statisticky významný nebyl ani pokles proteinurie po třech letech sledování ( $p = 0,49$ ). Rovněž follow-up těchto pacientů s mediánem sledování 7,4 let neprokázal z hlediska renálních funkcí a velikosti proteinurie žádný rozdíl mezi pacienty, kteří dostávali KS a těmi, kteří byli ponecháni pouze na maximální podpůrné léčbě.
- Zcela jiné výsledky však přinesla zatím nejrozsáhlejší studie týkající se problematiky léčby IgAN, čínská studie TESTING (Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global Study), která randomizovala 262 pacientů. První část této studie, kdy intervenovaní pacienti dostávali perorálně methylprednisolon v dávce 0,6–0,8 mg/kg/den (maximálně 48 mg/den), byla ukončena pro vysoký výskyt fatálních i nefatálních infekčních komplikací. Následně studie pokračovala s nižšími dávkami methylprednisolonu 0,4 mg/kg/den (maximálně 32 mg/den). Vyhodnocení studie ukázalo, že pacienti léčení methylprednisolonom mají signifikantně menší pokles eGF, renálního selhání nebo úmrtí z renálních příčin ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Nižší dávky methylprednisolonu byly přitom stejně efektivní jako dávky vysoké.
- Obě studie jsou stále v nefrologické komunitě velmi diskutovány a protichůdné výsledky, které přinesly, se vysvětlují zejména rozdíly ve studovaných populacích, a to jak po stránce etnické, tak i heterogenitou souborů z hlediska věku, počáteční úrovně funkce ledvin, velikosti proteinurie a komorbidit.
- Podle současných doporučení KDIGO by terapie KS měla být nabídnuta pacientům s IgAN, kteří mají navzdory tříměsíční maximální podpůrné péči a léčbě inhibitory RAAS v maximální tolerované dávce perzistující proteinurii  $> 1$  g/24 h a jsou tak v riziku progresse onemocnění. Před rozhodnutím o podávání KS by měli být všichni pacienti podrobně informováni o jejich možných nežádoucích účincích. Rozhodnutí o léčbě musí být vždy individuální s velmi pečlivým zvážením poměru přínosu a rizik. Velmi opatrní bychom měli být u pacientů s diabetem, obezitou, latentními infekcemi, vředovou chorobou nebo osteoporózou.
- Kortikosteroidy je možno podávat podle různých terapeutických režimů. Uvádíme dva z nich, které se používají nejčastěji:
  1. Prednison v dávce 0,8–1 mg/kg/den po dobu prvních dvou měsíců léčby, následně se dávka prednisonu každý měsíc redukuje o 0,2 mg/kg/den a v léčbě se pokračuje další čtyři měsíce. Celková délka léčby je šest měsíců (Manno, 2009).
  2. Prednison 0,8–1 mg/kg/den po dobu 8 týdnů s redukcí dávky o 5–10 mg každé dva týdny. Celková délka léčby je osm měsíců (Lv, 2017).

## 7 MEMBRANÓZNÍ NEFROPATIE

Nadežda Petejová, Josef Zadražil

### KLINICKÉ REPETITORIUM

#### Definice

- Membranózní nefropatie (MN) je nejčastější příčinou primárního nefrotického syndromu u dospělých. Jde o autoimunitní onemocnění s tvorbou imunokomplexů lokalizovaných mezi epitelálními buňkami a glomerulární bazální membránou (subepitelální imunodepozita).

#### Patogeneze

- Cílovým antigenem cirkulujících antipodocytních autoprotilátek je u většiny pacientů s *primární idiopatickou membranózní nefropatií (IMN)* M-typ receptoru pro fosfolipázu A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>R), který je normálně exprimován lidskými podocyty. Nejčastěji bývá diagnostikována u mužů starších 40 let, prokáže-li se u mladých žen, musíme vždy pomýšlet na systémový lupus erythematos (SLE).

#### Histologický obraz

- U pacientů s nefrotickým syndromem a podezřením na MN je indikována biopsie ledviny. Protože jde o neproliferativní glomerulonefritidu, není buněčnost glomerulů zvýšena. V časných stádiích bývá nález ve světelné mikroskopii normální, později je charakteristickým znakem MN difúzní ztlustění glomerulární bazální membrány.
- Na základě elektronmikroskopického vyšetření (ELMI) rozlišujeme čtyři stadia MN (tab. 7.1).

#### Antipodocytní protilátky a membranózní nefropatie

- Za hlavní podocytní antigen u MN je považován M-typ receptoru pro fosfolipázu A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>R). Protilátky proti PLA<sub>2</sub>R lze u pacientů s MN prokázat v séru, v renální biopsii a nově i v moči. Pozitivita anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek je dokumentována u 70–80% pacientů s MN. PLA<sub>2</sub>R je excelentní biomarker, který lze využít k monitorování aktivity onemocnění, léčebné odpovědi i k predikci relapsu. Pokles titru protilátek proti PLA<sub>2</sub>R předchází obvykle o několik měsíců remisi proteinurie, protože ta vyžaduje úpravu glomerulární architektury.

■ **Tabulka 7.1** Histologická klasifikace membranózní nefropatie

Stadium I	ELMI prokáže imunodepozita lokalizovaná subepitelálně, bazální membrána není změněna
Stadium II	vícečetná a větší depozita, mezi která proniká bazální membrána výběžky („spikes“)
Stadium III	bazální membrána se ztlustuje a imunodepozita jsou do ní postupně inkorporována
Stadium IV	dekompozice imunodepozit a ztráta pravidelné struktury glomerulární bazální membrány

ELMI – elektronmikroskopické vyšetření

- Další protilátkou, které je v souvislosti s IMN věnována pozornost, je protilátka proti THSD<sub>7</sub>A (thrombospondin type-1 domain containing <sub>7</sub>A). Tato protilátka se vyskytuje až u 10 % pacientů s IMN. Patří podobně jako PLA<sub>2</sub>R protilátka do podtřídy IgG4 a pro IMN jsou příznačná právě subepiteliální depozita s pozitivitou IgG4. Obě protilátky mají prakticky 100% specifitu pro MN, proto může být diagnóza MN postavena na pozitivitě těchto protilátek. U séronegativních pacientů s IMN, kterých je asi 10–20 %, se pravděpodobně vyskytují další antipodocytární nebo protilátky proti endogenním antigenům primárně neexprimovaných na glomerulech, mezi něž patří anti-neural EGF-like 1 protein (NELL-1), který je asociován převážně s primární MN a v 10–33 % s maligním onemocněním, dále anti-semaphorin 3B (antipodocytární) vyskytující se hlavně u dětí a mladých dospělých s pozitivní rodinnou anamnézou na MN, která může být klinicky prezentována jako kortikorezistentní nefrotický syndrom. Proto byla recentně zvažována také určitá možnost genetické predispozice u tohoto typu MN. Další nově zjištěné protilátky jsou anti-protocadherin-7 (PCDH7) vyskytující se u starších pacientů s MN, u nichž nebyla v renální biopsii potvrzena aktivace komplementu. U těchto nemocných může častěji dojít ke spontánní remisi bez potřeby zahájení imunosupresivní terapie. U pacientů s autoimunitním systémovým onemocněním (např. SLE, systémové onemocnění pojiva), může být MN asociována s exostosinem 1 / exostosinem 2 (EXT1/EXT2), přičemž protilátky proti zmíněnému antigenu v současnosti nelze spolehlivě detegovat sérologickým vyšetřením, pouze bioptickým nálezem. Tato forma MN má oproti předchozím navíc proliferativní složku v oblasti mezangiální a endokapilární. K antipodocytárním protilátkám jsou recentně řazeny také anti-HTRA1 (high-temperature requirement A serine protease), anti-CNTN1 (contactin 1) anebo anti-NTNG1 (netrin-G1).
- U sekundárních forem MN bývají anti-PLA<sub>2</sub>R protilátky obvykle negativní. V biopsii neprokážeme predominanci IgG4, ale převahu IgG1, IgG2 nebo IgG3 a přítomnost C1q. V tomto případě vyšetříme hladinu C3 složky komplementu, která bývá v normě u IMN, ale je zvýšena u MN asociované se SLE nebo hepatitidou B. Při podezření na SLE vyšetříme dále antinukleární protilátky a anti-ds-DNA.

### CAVE

- U pacientů, kteří mají negativní anti-PLA<sub>2</sub>R protilátky a u nichž nález v biopsii svědčí pro sekundární MN, by mělo být pátráno po možném nádorovém onemocnění. Malignita bývá obvykle diagnostikována v době objevení se proteinurie, ale může se klinicky projevit i s odstupem několika let po stanovení diagnózy MN (paraneoplastická MN).

### Tabulka 7.2 Klinické projevy membranózní nefropatie

- |  |
|--|
| • Nefrotický syndrom                       |
| • Subnefrotická proteinurie (< 3,5 g/24 h) |
| • Mikroskopická hematurie                  |
| • Arteriální hypertenze                    |
| • Snížená funkce ledvin (CKD G2–G4)        |
| • Chronické selhání ledvin (CKD G5)        |



## Klinické projevy

- U většiny postižených (80 %) se MN manifestuje jako nefrotický syndrom. Zbývajících 20 % pacientů má subnefrotickou proteinurii (< 3,5 g/24 h). Mikroskopická hematurie se vyskytuje u 30–50 % pacientů s MN. V době diagnózy bývá arteriální hypertenze popisována u 20–30 % jedinců a snížená glomerulární filtrace u méně než 10 % pacientů s MN (tab. 7.2).

## PROGNÓZA

- Prognóza MN závisí na řadě faktorů (tab. 7.3). Vysoké, až 80% riziko rozvoje renální insuficience (CKD G2–G4) a chronického selhání ledvin (CKD G5) s nutností náhrady funkce ledvin v průběhu 10 let od diagnózy mají jedinci s proteinurií vyšší než 8 g/24 h, která přetrvává déle než 3 měsíce, a kteří mají v době diagnózy sníženou funkci ledvin nebo jejichž glomerulární filtrace v průběhu 3měsíčního observačního období klesá. Střední riziko mají osoby s proteinurií 4–8 g/24 h, která se v průběhu šestiměsíčního sledování nezhoršuje a jejichž glomerulární filtrace je v normě nebo je jen lehce snížená. U pacientů ve středním riziku je asi 50% pravděpodobnost rozvoje progresivní formy CKD v průběhu 10 let. Ženy, mladší jedinci, pacienti s normální funkcí ledvin, proteinurií < 4 g/24 h a ti pacienti, kteří nemají v biopsii nález glomerulární sklerózy nebo tubulointerstiální fibrózy, mají dobrou prognózu.
- Podle recentních doporučení KDIGO 2021 prognóza progresu renálního postižení se ztrátou ledvinných funkcí závisí na klinických a laboratorních kritériích, podle nichž jsou pacienti s MN rozděleni do čtyř základních skupin:
  1. **Pacienti s nízkým rizikem** (low risk) – normální eGF, malá nebo střední proteinurie (< 3,5 g/24 h) a zvykle normální sérový albumin (> 30 g/l). Patří sem také pacienti splňující uvedená kritéria, a navíc s poklesem proteinurie o > 50 % v průběhu 6 měsíců od zahájení konzervativní terapie s ACEI/ARB.
  2. **Pacienti se středním rizikem** (moderate risk) – normální eGF, nefrotická proteinurie (> 3,5 g/24 h), bez dosažení poklesu proteinurie o > 50 % v průběhu 6 měsíců od zahájení konzervativní terapie s ACEI/ARB. Do této kategorie spadají rovněž pacienti nespĺňující kritéria pro vysoké riziko.
  3. **Pacienti s vysokým rizikem** (high risk) – pokles eGF < 1 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> a/nebo s těžkou nefrotickou proteinurií (>8 g/24 h) v průběhu více než 6 měsíců. Do této skupiny řadíme rovněž pacienty s normální eGF, s nefrotickou proteinurií (> 3,5 g/24 h) bez poklesu proteinurie o > 50 % v průběhu 6 měsíců od zahájení konzervativní terapie s ACEI/ARB v kombinaci s některým s následujících faktorů:

■ **Tabulka 7.3** Prognosticky nepříznivé faktory membranózní nefropatie

• Věk > 50 let
• Mužské pohlaví
• Proteinurie > 8 g/den
• Arteriální hypertenze
• Snížená funkce ledvin v době diagnózy
• Stadium IV. histologické klasifikace
• Tubulointerstiální fibróza

■ **Tabulka 7.4** Průběh membranózní nefropatie

Vývoj onemocnění	Zastoupení (%)
spontánní kompletní remise	30
spontánní parciální remise	20
progrese do chronického selhání ledvin	50

■ **Tabulka 7.5** Sekundární membranózní nefropatie

<b>Léčivé látky a těžké kovy</b>	nesteroidní antirevmatika, penicilamin, anti-TNF terapie, soli zlata, kaptopril, buclilamin, chlorpropamid, litium, rtuť, trimethadion, tiopronin, diuretika
<b>Nádory</b>	bronchogenní karcinom, kolorektální karcinom, karcinom prsu, leukemie, lymfomy (zvláště ne Hodgkinův lymfom)
<b>Infekce</b>	hepatitida B, hepatitida C, malárie, HIV, syfilis, schistosomóza, lepra, filarióza
<b>Systémová onemocnění</b>	SLE (typ V dle WHO klasifikace), revmatoidní artritida, sklerodermie, Sjögrenův syndrom, sarkoidóza, dermatitis herpetiformis, dermatomyositis, Crohnova choroba, IgG4 nemoc, urtikariální vaskulitida (normokomplementová a hypokomplementová forma)
<b>Ostatní</b>	autoimunitní tyreoiditida, diabetes mellitus, potransplantační de novo MN, protilátky proti antigenu kravského mléka

a) hypoalbuminemie (<25 g/l), b) anti-PLA<sub>2</sub>R > 50 RU/ml – udáváno v referenčních jednotkách na ml, c) ztráty α1-mikroglobulinu v moči > 40 μg/min, d) ztráty imunoglobulinu IgG v moči > 1 μg/min, e) ztráty β2-mikroglobulinu v moči > 250 mg/24 h a f) index selektivity vypočítaný z poměru clearance IgG/clearance albuminu > 0,20.

4. **Pacienti s velmi vysokým rizikem** – život ohrožující nefrotický syndrom nebo rychlý pokles renálních funkcí, který nemá jinou příčinu.

### Průběh

- Membranózní nefropatie může mít různý průběh. Spontánní kompletní remise (proteinurie < 0,3 g/24 h) se častěji vyvíjí u žen než u mužů a může k ní dojít v průběhu několika let až u 30 % pacientů. Tito pacienti mají velmi dobrou dlouhodobou prognózu. Parciální remise MN (proteinurie < 2 g/24 h) se v průběhu 5 let vyvine přibližně u 20 % pacientů, přičemž až třetina z nich prodělá v průběhu sledování jeden nebo více relapsů nefrotického syndromu. Dosažení parciální remise NS signifikantně redukuje riziko progrese onemocnění do CKD-G5. U zbývajících přibližně 50 % pacientů dojde k rozvoji chronické renální insuficience nebo selhání ledvin. Až 40 % pacientů s perzistujícím nefrotickým syndromem progreduje v průběhu 10 let do CKD-G5. Pacienti s nízkou hladinou anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek mají větší pravděpodobnost dosažení spontánní remise, zatímco pacienti s přetrvávající vysokou nebo narůstající koncentrací anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek mají větší riziko progrese onemocnění a ztráty renální funkce a měli by být indikováni k imunosupresivní léčbě (tab. 7.4).
- Přibližně 25 % MN je u dospělých pacientů sekundárním projevem jiného onemocnění. Nejčastěji se jedná o SLE, chronickou hepatitidu B, léky a malignity, zejména u pacientů starších 65 let. Příčiny sekundárních forem MN jsou velmi početné a v tabulce 7.5 jsou uvedeny jen některé z těch nejčastějších.

- U všech pacientů s MN by tedy měla být v rámci diferenciální diagnostiky doplněna tato vyšetření: sonografie břicha s posouzením nálezu na ledvinách a urotraktu. V indikovaných případech také doplnění dopplerografického vyšetření s vyloučením trombózy renální žíly (bolest, hematurie, zvětšená ledvina), která může provázet nefrotický syndrom. Sonografické vyšetření břicha je zároveň vhodným diagnostickým postupem k vyloučení nádorů parenchymatózních orgánů. Dále doplnění sérologie na viry, parazity a bakterie, imunologické vyšetření na přítomnost autoimunitních protilátek v séru, rentgenové vyšetření plic a neméně důležité je také vyloučení možných příčinných léků nebo těžkých kovů.

## TERAPIE

- Léčebná opatření u IMN můžeme rozdělit do tří základních směrů (tab. 7.6):
  - ~ základní (neimunosupresivní) terapie – indikována je u všech pacientů s MN a proteinurií
  - ~ imunosupresivní terapie – indikována je u všech pacientů s rizikem progresu renální insuficience
  - ~ alternativní léčebné postupy

### ZÁKLADNÍ (NEIMUNOSUPRESIVNÍ) TERAPIE

- Vzhledem k možnosti spontánní remise IMN je imunosupresivní terapie indikována jen u selektovaných jedinců s těžkými nebo progredujícími formami onemocnění. Léčbu obvykle zahajujeme u všech pacientů ACEI nebo ARB. Tato léčba je indikována u všech proteinurických nefropatií, protože významně redukuje riziko progresu onemocnění. ACEI a ARB mají antiproteinurické, renoprotektivní a antihypertenzivní účinky. Cílová hodnota TK u pacientů s MN by měla být stejně jako u všech proteinurických nefropatií < 130/90 mmHg. Velmi důležitou komponentou antihypertenzivní léčby, zejména u pacientů léčených

■ **Tabulka 7.6** Rozdělení základních směrů terapie IMN

Základní terapie (neimunosupresivní)	Imunosupresivní terapie	Alternativní léčebné možnosti
inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) blokátory receptoru pro angiotenzin II (ARB)	kombinovaná imunosupresivní terapie (cyklofosamid, chlorambucil) + kortikosteroidy (methylprednisolon, prednisolon, prednison)	adrenokortikotropní hormon (ACTH)
dieta s nízkým obsahem soli, diuretika	inhibitory kalcineinu (cyklosporin A, takrolimus)	mofetil-mykofenolát
statiny	rituximab	azathioprin
antikoagulancia		intravenózní imunoglobuliny

ACEI, je dieta s nízkým obsahem soli. Nanejvýš žádoucí je rovněž korekce případné retence tekutin kličkovými diuretiky, zvláště u pacientů s otoky a známkami nefrotického syndromu.

- U všech pacientů s nefrotickým syndromem by měla být kontrolována hypercholesterolemie statiny a měla by u nich být zajištěna prevence tromboembolické choroby. Membranózní nefropatie představuje získaný trombofilní stav, který se může manifestovat nejen hlubokou žilní trombózou a plicní embolií, ale i trombózou renálních žil. Prediktorem tromboembolických příhod není velikost proteinurie, ale koncentrace albuminu v séru. Doporučuje se, aby pacienti s albuminemií < 22 g/l byli profylakticky zajištěni antikoagulační léčbou. Toto doporučení se týká zvláště obézních pacientů, pacientů s městnavou srdeční slabostí NYHA III a IV, pacientů, kteří jsou dlouhodobě imobilizováni nebo recentně prodělali břišní nebo ortopedickou operaci, a jedinců, kteří jsou k tromboembolickým příhodám geneticky predisponováni. Nicméně u pacientů s velmi vysokým rizikem krvácivých příhod je namísto zvážit podávání antiagregační terapie. Výpočet rizika tromboembolické komplikace a závažného krvácení u pacientů s MN lze najít na odkazu: <https://www.med.unc.edu/gntools/bleeds.html>.

### IMUNOSUPRESIVNÍ TERAPIE

Podle míry rizika je u pacientů s MN v současnosti doporučeno zahájení imunosupresivní terapie, kterou shrnuje tabulka 7.7.

#### Alkylační činidla a kortikosteroidy

- Správná indikace a optimální zahájení této terapie vyžaduje velký klinický cit a zkušenost. Ve většině případů musíme opakovaně posoudit klinický stav a laboratorní nálezy, jejich vývoj v čase, a to včetně titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek. Musíme si být vědomi toho, že mnoho pacientů s malým nebo středním rizikem vyvine spontánní remisi při základní terapii a že předčasné nasazení imunosupresivní terapie může mít řadu nežádoucích účinků, a to jak z krátkodobého, tak i z dlouhodobého hlediska. Na druhé straně nemůžeme zahájení imunosupresivní terapie v indikovaných případech příliš oddalovat, abychom neproměškali čas, kdy můžeme zpomalit vývoj onemocnění a zabránit jeho progresi do CKD-G5.
- Imunosupresivní terapii zahajujeme u pacientů s biopticky verifikovanou IMN, kteří mají nefrotický syndrom a alespoň jedno z těchto kritérií:
  - ~ v průběhu minimálně 6měsíčního sledování proteinurie opakovaně převyšuje 4 g/den a perzistuje i při adekvátní antihypertenzivní a antiproteinurické terapii
  - ~ koncentrace kreatininu v séru narůstá během 6–12 měsíců o více než 30 %, ale eGF neklesá pod 0,5 ml/s
  - ~ vysoký nebo narůstající titr anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek
  - ~ jsou přítomny závažné, život ohrožující komplikace nefrotického syndromu (NS)
- Jak ukázaly randomizované studie, monoterapie glukokortikoidy není v porovnání se základní (neimunosupresivní) terapií IMN efektivnější, a to ani z hlediska navození remise NS, ani z pohledu zpomalení progresu chronické renální insuficience. U pacientů, kteří splňují kritéria pro zahájení imunosupresivní terapie, je indikována kombinační léčba alkylačními látkami a steroidy. Tři randomizované kontrolované studie s follow-up až 10 let prokázaly, že tato léčba signifikantně zvyšuje pravděpodobnost dosažení kompletní nebo parciální remise NS a zpomaluje rozvoj chronické renální insuficience a chronického selhání ledvin.
- Preferovaným terapeutickým režimem v léčbě IMN je šestiměsíční cyklická terapie kortikosteroidy a cyklofosfamidem nebo chlorambucilem, kdy kortikosteroidy se podávají 1., 3. a 5. měsíc a cyklofosfamid,

■ **Tabulka 7.7** Imunosupresivní terapie podle míry rizika a dávky léčiv

Míra rizika	Imunosupresivní terapie
nízké (low risk)	Není indikována
střední (moderate risk)	<p>Zvážit možný postup bez imunosupresivní terapie <i>anebo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rituximab</b> – 1 g i.v. podán 2× v průběhu 2 týdnů (1. a 15. den) <i>anebo</i></li> <li>• <b>Rituximab</b> – 375 mg/m<sup>2</sup> podán 1–4× v týdenním intervalu <i>anebo</i></li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>INHIBITOR KALCINEURINU ± KORTIKOIDY</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Takrolimus</b> – 0,05–0,1 mg/kg/den s požadovanou údolní koncentrací léčiva 3–8 ng/ml po dobu 12 měsíců <i>anebo</i></li> <li>• <b>Cyklosporin A</b> – 3,5 mg/kg/den s požadovanou údolní koncentrací léčiva 125–225 ng/ml +</li> <li>• <b>Prednison</b> – 10–20 mg/den</li> </ul>
vysoké (high risk)	<p style="text-align: center;"><b>RITUXIMAB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rituximab</b> – 1 g i.v. podán 2× v průběhu 2 týdnů (1. a 15. den) <i>anebo</i></li> <li>• <b>Rituximab</b> – 375 mg/m<sup>2</sup> podán 1–4× v týdenním intervalu <i>anebo</i></li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>CYKLOFOSFAMID + KORTIKOSTEROIDY</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cyklofosfamid (cyklicky)</b> – 2,5 mg/kg/den p.o. ve 2., 4. a 6. měsíci terapie (viz tab. 7.8)</li> <li>• Methylprednisolon 1,0 g i.v. po dobu 3 dnů jako úvodní terapie v 1., 3. a 5. měsíci léčby</li> <li>• Prednison 0,5 mg/kg/den po podání methylprednisolonu v 1., 3. a 5. měsíci léčby* <i>anebo</i></li> <li>• <b>Cyklofosfamid (kontinuálně)</b> – 1,5 mg/kg/den p.o. po dobu 6 měsíců</li> <li>• Methylprednisolon 1,0 g i.v. po dobu 3 dnů jako úvodní terapie v 1., 3. a 5. měsíci léčby</li> <li>• Prednison 0,5 mg/kg/den po všechny následující dny po dobu 6 měsíců s následnou postupnou detrací dávky*</li> </ul> <p style="text-align: center;"><i>anebo</i></p> <p style="text-align: center;"><b>INHIBITOR KALCINEURINU + RITUXIMAB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Takrolimus</b> – 0,05–0,1 mg/kg/den s požadovanou údolní koncentrací léčiva 3–8 ng/ml po dobu 12 měsíců <i>anebo</i></li> <li>• <b>Cyklosporin A</b> – 3,5 mg/kg/den s požadovanou údolní koncentrací léčiva 125–225 ng/ml +</li> <li>• <b>Rituximab</b> – 1 g i.v. podán 2× v průběhu 2 týdnů (1. a 15. den) <i>anebo</i></li> <li>• <b>Rituximab</b> – 375 mg/m<sup>2</sup> podán 1–4× v týdenním intervalu</li> </ul>
velmi vysoké (very high risk)	<p style="text-align: center;"><b>CYKLOFOSFAMID + KORTIKOSTEROIDY</b></p> <p>(všechny léky jsou podávány v režimu, jak je uvedeno pro vysoké riziko)</p>

\* léčba kortikosteroidy se řídí vždy platným doporučením pro jejich podávání a vysazování

■ **Tabulka 7.8** Cyklická terapie glukokortikoidy a alkylačními látkami (tzv. Ponticelliho protokol)

1. měsíc	1–3. den methylprednisolon 1 g i.v., dalších 27 dní prednison 0,5 mg/kg/den p.o.
2. měsíc	denně chlorambucil 0,15–0,2 mg/kg/den p.o. nebo cyklofosfamid 2–2,5 mg/kg/den p.o.
3. měsíc	léčba je stejná jako 1. měsíc
4. měsíc	léčba je stejná jako 2. měsíc
5. měsíc	léčba je stejná jako 1. a 3. měsíc
6. měsíc	léčba je stejná jako 2. a 4. měsíc

■ **Tabulka 7.9** Nežádoucí účinky alkylačních cytostatik

• Zvýšené riziko oportunních infekcí
• Reaktivace virových hepatitid
• Rozvoj alopecie
• Poškození gonád (porucha spermatogeneze a ovulace)
• Hemoragická cystitida (jen v případě cyklofosfamidů)
• Myelodysplastický syndrom, akutní myeloidní leukemie
• Papilokarcinom močového měchýře, močovodu a pánvičky
• Toxická hepatitida

případně chlorambucil, 2., 4. a 6. měsíc. Schéma nejčastěji používaného postupu, tzv. protokolu podle Ponticelliho, je uvedeno včetně dávkování léků v tabulce 7.7 a 7.8.

- Je možné i současné (necyklické) podávání těchto léků (tab. 7.7), ale tato léčba může být provázena vyšším rizikem toxicity a její dlouhodobá efektivita a bezpečnost není tak dobře validována, jako je tomu u cyklické léčby. Cyklofosfamid je možno podávat i intravenózně, ale účinnost a bezpečnost tohoto postupu u IMN není dostatečně charakterizována, a proto experti nedávají v tomto smyslu na základě současných informací žádná doporučení. Terapeutická efektivita cyklofosfamidů a chlorambucilu je srovnatelná, ale v komparativních studiích byla prokázána větší bezpečnost cyklofosfamidů oproti chlorambucilu, a proto je cyklofosfamid většinou center v léčbě IMN preferován. Při poklesu titru anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek po 6 měsících léčby imunosupresivou o > 90 % můžeme terapii ukončit, při poklesu 50–90 % v léčbě pokračujeme, a je-li pokles anti-PLA<sub>2</sub>R protilátek < 50 %, měli bychom zvážit konverzi na jinou terapeutickou modalitu. Nejzávažnější nežádoucí účinky léčby alkylačními látkami jsou uvedeny v tabulce 7.9.
- Dávkování alkylačních látek je nutno přizpůsobit aktuální funkci ledvin, věku, případným komorbiditám a respektovat případné kontraindikace jejich podání (tab. 7.10).

# REJSTRÍK

## A

- abatacept *141, 566*  
– u idiopatických myozitid *229*
- abrocitinib *480, 560*
- ACE inhibitory *24, 73*  
– u AIN *115*
- acitretin *466*
- acne inversa viz hidradenitis suppurativa
- adalimumab *141, 348, 549, 550*  
– u PsA *175, 485*  
– u psoriázy *469*  
– u uveitid *280*
- Addisonova choroba viz autoimunitní adrenalitida
- adrenální (addisonská) krize *311*
- adrenokortikotropní hormon (ACTH) *79, 106*
- akutní humorní rejekce *18*
- akutní intersticiální nefritida *109*  
– terapie *114, 119*
- akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie *446*  
– terapie *448*
- albumin *95, 104*
- alemtuzumab *433*  
– u AA *394*
- alergická granulomatóza  
s angitidou viz eozinofilní granulomatóza  
s polyangitidou
- alkylační činidla *73*
- alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk *391, 444*
- aminosalicyláty *526*
- amoxicilin *22, 333*
- anakinra *141, 549, 552, 553*  
– u AOSD *180*  
– u idiopatických myozitid *229*
- analgetika *160*
- analogy vitamínu D3 *464*
- ANCA asociované vaskulitidy *35, 253*
- androgeny *394*
- anifrolumab *197*
- ankylozující spondylitida *156*  
– farmakoterapie *159*  
– chirurgická terapie *164*  
– klasifikační kritéria *156*  
– léčba preparáty cílenými proti TNF alfa *161*  
– nefarmakologická terapie *159*
- anthralin *465*
- antiagregační terapie  
– u MPGN *87*  
– u PMR *244*  
– u temporální arteriitidy *244*
- antibiotika *185*  
– u HS *484*
- anti-CD20 monoklonální protilátky *489*
- antifosfolipidový syndrom *193, 199*  
– hematologické manifestace *204*  
– kardiovaskulární manifestace *204*  
– komplikace antikoagulační léčby *204*  
– SLE s antifosfolipidovými protilátkami *203*  
– terapie *202*  
– v graviditě *204*
- antiinfekční terapie *394*
- antikoagulační terapie *95*  
– u MPGN *87*
- antimalarika *193*  
– u idiopatických myozitid *229*  
– u MCTD *234*  
– u RA *140*  
– u SjS *210*
- antinukleární protilátky *188*
- antipodocyární protilátky *68*
- antirennální glomerulonefritida *51*  
– kombinovaná imunosupresivní terapie *53*  
– plasmafézeza *54*

- terapie 52, 54
- antirevmatika modifikující chorobu
  - u axSpA 160
  - u PsA 173
  - u RA 138, 139
- anti-TBM intersticiální nefritida 115
- antithymocytární globulin 126, 392
- aPCC 407
- aplastická anemie 386
  - lékové skupiny spojené se vznikem  
aplastické anemie 387
  - terapie 391
  - v graviditě 395
- apremilast 472, 538
  - u Behçetovy choroby 262
  - u PsA 176
- ARB 115
- atopická dermatitida 476
  - systémová terapie 479
- atrofická gastritida 331
  - terapie 333
- autoimunitní adrenalitida 308
  - terapie 309
- autoimunitní enteropatie 335
  - terapie 336
- autoimunitní gastrointestinální  
dysmotilita 331
- autoimunitní hemolytická anemie 381
  - terapie AIHA s tepelnými  
protilátkami 383
- autoimunitní hepatitida 355
  - pacienti s cirhózou 361
  - terapie 358
  - transplantace jater 361
  - v graviditě 361
- autoimunitní pankreatitida 362
  - symptomatická léčba klinických projevů  
a komplikací 366
  - terapie 364
- autoimunitní postižení příštítných  
tělísek 318
  - terapie 319
- autoimunitní tyreoiditida 284
  - terapie 287
- autologní transplantace hemopoetických  
buněk 198
- avakopan 31, 41
- avatrombopag 401

- axiální spondyloartritidy 154
- azathioprin 32, 48, 53, 80, 105, 516
  - u AD 479
  - u AIP 365
  - u autoimunitní hepatitidy 359
  - u Behçetovy choroby 262
  - u BP 498
  - u idiopatických myozitid 227
  - u IgAN 62
  - u MCTD 234
  - u NMOsD 443
  - u PAN 256
  - u pemfigu 490
  - u relabující polychondritidy 237
  - u Sjs 210
  - u SLE 194
  - u Takayasuovy arteriitidy 247
  - u uveitid 278

**B**

- balneoterapie u psoriázy 465
- Banffské histologické klasifikace biopsií  
ledvinných štěpů 123
- baricitinib 141, 480, 560
- basiliximab 563
- Behçetova choroba 259
  - terapie 261
- belatacept 566
- belimumab 197, 572
- betablokátory u Gravesovy-Basedowovy  
choroby 294
- betamethason 484
- bezlepková dieta 340
- bimekizumab 472, 485, 555
  - u AS 163
  - u PsA 176
- biologická léčba
  - u PsA 174
  - u Sjs 210
  - u uveitid 280
- biologické chorobu modifikující léky 141
- Birminghamské skóre aktivity  
vaskulitidy 27
- blokátory IL-1 180
- blokátory receptoru pro angiotenzin II 104
  - u MPGN 86
- bortezomib 126



brodalumab 471, 549, 555  
 budesonid  
 – u autoimunitní hepatitidy 359  
 – u IgAN 61  
 – u PBC 376  
 bulózní pemfigoid 494  
 – terapie 496

## C

canakinumab 549, 553  
 celecoxib 529  
 celiakie 337  
 – refrakterní 341  
 – terapie 340  
 certolizumab 549, 550  
 certolizumab pegol 141, 469  
 – u PsA 175  
 cignolin 465  
 Coganův syndrom 268  
 – terapie 269  
 Crohnova nemoc 345 viz též idiopatické  
 střevní záněty  
 cyklofosfamid 30, 39, 47, 75, 96, 522  
 – u antireální GN 53  
 – u autoimunitní hepatitidy 360  
 – u Behçetovy choroby 262  
 – u idiopatických myozitid 227  
 – u IgAN 62  
 – u MCTD 234  
 – u MPGN 88  
 – u NMO 442  
 – u NMOSD 443  
 – u PAN 256  
 – u pemfigu 490  
 – u relabující polychondritidy 237  
 – u SJS 210  
 – u sklerodermie 217  
 – u SLE 195  
 – u Takayasuovy arteriitidy 247  
 – u uveitid 279  
 cykloplegika 277  
 cyklosporin 535  
 – u AA 393  
 – u AD 479  
 – u autoimunitní hepatitidy 360  
 – u Behçetovy choroby 262  
 – u BP 498

– u idiopatických myozitid 227  
 – u JIA 150  
 – u PsA 173  
 – u psoriázy 466  
 – u relabující polychondritidy 237  
 – u uveitid 279

## D

dapson  
 – u BP 498  
 – u pemfigu 490  
 – u relabující polychondritidy 236  
 delgocitinib 560  
 demyelinizační polyradikuloneuritidy 446  
 dermatologie 457  
 dermatomyozitida 223 viz též idiopatické  
 myozitidy  
 – terapie kalcinózy 230  
 – terapie kožních projevů 230  
 deukravacitinib 473, 560  
 dexamethason 105, 533  
 diabetes insipidus 316  
 dieta  
 – bezlepková 340  
 – s omezením sodíku 94, 103  
 diklofenak 529  
 dilatační kardiomyopatie 413  
 – terapie 415  
 dimethyl fumarát 427, 542  
 disease modifying drugs viz antirevmatika  
 modifikující chorobu  
 dithranol 465  
 diuretika 95, 104  
 – kličková 24  
 dupilumab 480, 498, 563

## E

efgartigimod alfa 455  
 ekulizumab  
 – u AMR 126  
 – u MG 454  
 – u MPGN 89  
 – u NMOSD 442  
 eltrombopag 401  
 – u AA 393  
 emicizumab 408

- emolienca 465  
 endokrinní orbitopatie 300  
 – terapie 302  
 – v graviditě 305  
 endokrinologie 281  
 eozinofilní ezofagitida 329  
 – terapie 330  
 eozinofilní fasciitida 239  
 eozinofilní gastroenteritida 334  
 – terapie 335  
 eozinofilní granulomatóza  
   s polyangiitidou 44  
 – indukční terapie 47  
 – v graviditě 49  
 erythema marginatum 185  
 etanercept 141, 549, 550  
 – u PsA 174  
 – u psoriázy 469  
 etorikoxib 529

## F

- filgotinib 141, 351, 560  
 fingolimod 429, 540  
 fokálně segmentální glomeruloskleróza 100  
 fostamatinib 402  
 fototerapie u psoriázy 468

## G

- gentamicin 23  
 glatiramer acetát 427, 544  
 globulin anti-D 400  
 glomerulonefritida 18  
 – antirenální viz antirenální  
   glomerulonefritida  
 – membranoproliferativní  
   viz membranoproliferativní  
   glomerulonefritida  
 – postinfekční  
   viz postinfekční glomerulonefritida  
 – poststafylokoková 20  
 – poststreptokoková 20  
 glomeruloskleróza 100  
 glukokortikoidy 30, 40, 47, 73, 96, 104,  
   120, 148, 160, 532  
 – a cyklofosamid 408  
 – u AA 395  
 – u AIHA 359, 383  
 – u AIN 114  
 – u AIP 365  
 – u antirenální GN 53  
 – u AOSD 180  
 – u autoimunitní adrenalitydy 310  
 – u Behčetoovy choroby 261  
 – u BP 497  
 – u CIDP 450  
 – u EF 240  
 – u EO 303  
 – u eozinofilní gastroenteritidy 335  
 – u Gravesovy-Basedowovy choroby 295  
 – u idiopatických myozitid 226  
 – u ITP 399  
 – u Kawasakiho choroby 251  
 – u MCTD 234  
 – u MPGN 87  
 – u PAN 256  
 – u pemfigu 490, 491  
 – u PMR 243  
 – u PsA 174  
 – u psoriázy 464  
 – u RA 140  
 – u relabující polychondritidy 237  
 – u RH 184  
 – u SjS 209  
 – u SLE 194  
 – u Takayasuovy arteriitidy 247  
 – u temporální arteriitidy 243  
 – u TINU 119  
 – u uveitid 277  
 – u získané hemofilie 408  
 golimumab 141, 350, 549, 550  
 – u PsA 175  
 Goodpastureova nemoc viz antirenální  
   glomerulonefritida  
 granulomatóza s polyangiitidou 26  
 – indukční terapie 29  
 – terapie k udržení remise GsP 32  
 Gravesova-Basedowova choroba 292  
 – terapie 293  
 – v graviditě a během laktace 296  
 guselkumab 470, 565  
 – u PsA 176

## H

- Hashimotova encefalopatie 290
- hemofilie, získaná 406
  - terapie krvácivých komplikací 407
- hemopoetické růstové faktory 394
- hemosubstituce 394
- heparin
  - u APS 202
  - u SLE 193
- hidradenitis suppurativa 482
  - terapie 484
- hydrokortison 533
- hydroxychlorochin 524
  - u AOSD 182
  - u APS 203
- hypertenze, akcelerovaná 24
- hypertyreóza 285, 289
  - u Gravesovy-Basedowovy choroby 295
- hypokalcemie 319
- hypoparatyreóza 318
- hypotyreóza 285, 287
  - subklinická 288

## Ch

- chelatace 394
- chlorochin 524
- chorea 185
- chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie 449
  - terapie 450

## I

- ibuprofen 529, 531
- idiopatické myozitidy 223
  - základní farmakoterapie 226
- idiopatické střevní záněty 343
  - terapie 346
- IgA nefropatie 56
- IgG4 asociovaná choroba u AIN 115
- ichtamol 465
- imunitní trombocytopenie 397
- imunoadsorpce
  - u AMR 125
  - u pemfigu 490

- imunoglobulin A nefropatie viz IgA nefropatie
- imunoglobuliny 546
  - intravenózní viz intravenózní imunoglobuliny
  - u Kawasakiho choroby 251
- imunosupresiva
  - u sklerodermie 217
  - u SLE 194
  - u TINU 120
  - u uveitid 278
- indeterminovaná kolitida 345
- inebilizumab 442
- infliximab 141, 347, 549, 550
  - biosimilární 348
  - k subkutánní aplikaci 348
  - u PsA 174
  - u psoriázy 469
  - u uveitid 280
- infuze čerstvé mražené plazmy 89
- inhibitory
  - ACE 59, 94, 104
  - – u MPGN 86
  - B lymfocytů 211
  - IL-1 552
  - IL-12 564
  - IL-17 554
  - IL-23 564
  - imunitních kontrolních bodů 115
  - JAK kináz 558, 559, 560, 561
  - kalcineurinu 63, 76, 96, 105, 234, 534
  - komplementu 454
  - protonové pumpy 330
  - sodíko-glukozového kotransportéru 2 (SGLT-2) 63, 87, 94, 104
  - TNF 210, 550
  - – u Behçetovy choroby 262
- interferon
  - alfa-2a 49, 280
  - beta 426, 556
- intravenózní imunoglobuliny 49, 80
  - u AIDP 448
  - u AMR 125
  - u CIDP 450
  - u idiopatických myozitid 228
  - u ITP 400
  - u pemfigu 490

- u SLE 197
- ixekizumab 471, 549, 555
- u AS 163
- u PsA 176

## J

- Janusovy kinázy 163
- jícen 329
- judové sloučeniny 295
- juvenilní idiopatická artritida 144
- klasifikační kritéria 146

## K

- kalcineurin 76, 105
- kalcium 319
- kanakinumab 552
- u AOSD 180
- kardiologie 411
- Kawasakiho choroba 249
- terapie 251
- keratolytika 465
- ketoprofen 529
- kladribin 431
- klazakizumab 128
- kličková diuretika 24
- klindamycin 23
- klobetasol propionát 498
- kolchicin
- u Behçetovy choroby 261
- u PBC 375
- kortikosteroidy viz glukokortikoidy
- u IgAN 60
- koxiby 530
- krvetočné kmenové buňky 386
- kryoglobulinemická vaskulitida 264
- terapie 266
- kumarinové deriváty 193
- kyselina acetylsalicylová 529
- u APS 202
- u Kawasakiho choroby 251
- u RH 184
- u SLE 193
- kyselina obeticholová 375
- kyselina ursodeoxycholová 360, 374

## L

- lebrikizumab 480, 563
- leflunomid 520
- u AOSD 182
- u JIA 149
- u PsA 173
- u RA 140
- u Takayasuovy arteriitidy 247
- lithium 295
- lokalizovaná sklerodermie 218
- lupénka viz psoriáza
- lymfocytární hypofyzitida 313
- léčba hormonální poruchy 315
- redukce hypofyzární masy 315
- terapie 315

## M

- membranoproliferativní  
glomerulonefritida 83
- imunosupresivní farmakoterapie 87
- klasifikace 84
- neimunosupresivní farmakoterapie 86
- terapie monoklonálními protilátkami 87
- membranózní nefropatie 68
- alternativní postupy 79
- terapie 72
- mepolizumab 49, 563
- merkaptopurin 360, 516
- mesalazin 526
- metabolická kostní nemoc 376
- methotrexát 33, 41, 48, 512, 514
- u AD 479
- u AOSD 180
- u AS 160
- u autoimunitní hepatitidy 360
- u Behçetovy choroby 262
- u BP 498
- u idiopatických myozitid 226
- u JIA 149
- u MCTD 234
- u PAN 256
- u PBC 375
- u pemfigu 490
- u PMR 243
- u PsA 173
- u psoriázy 466

- u RA 139
- u relabující polychondritidy 237
- u Sjs 210
- u SLE 196
- u Takayasuovy arteriitidy 247
- u temporální arteriitidy 243
- u uveitid 279
- methylprednisolon 533
- u RS 426
- mikroskopická polyangiitida 35
  - alternativní možnosti terapie 41
  - indukční terapie 37
- minimální změny glomerulů 91
- mirikizumab 351
- modafinil 376
- mofetil-mykofenolát 33, 48, 53, 80, 96, 210
  - u AA 394
  - u AIN 115
  - u AMR 126
  - u autoimunitní hepatitidy 360
  - u BP 498
  - u idiopatických myozitid 228
  - u IgAN 62
  - u MPGN 88
  - u NMOSD 443
  - u PBC 376
  - u pemfigu 490
  - u SLE 195
  - u Takayasuovy arteriitidy 247
  - u uveitid 279
- myasthenia gravis 452
  - terapie 453
- mydriatika 277
- mykofenolová kyselina 518
  - u BP 498
  - u pemfigu 490
- myokarditida
  - eozinofilní 417
  - lymfocytární 416
  - obrovskobuněčná 416
  - terapie 415
- myozitida s inkluzními tělísky 223 viz
  - těž idiopatické myozitidy
- myxedémové (hypotyreózní) kóma 290

## N

- náhrada renální funkce
  - u AIN 115
  - u TINU 120
- naproxen 529
- natalizumab 433, 574
- nediferencované onemocnění pojiva 232
  - terapie 233
- nesteroidní antiflogistika, antirevmatika 95, 528, 530
  - u AOSD 179
  - u AS 159
  - u MCTD 234
  - u PsA 172
  - u RA 138
  - u relabující polychondritidy 236
  - u Sjs 209
  - u SLE 193
  - u uveitid 277
- neurologie 419
- neuromyelitis optica Devic 440
- nikotin 300
- nimesulid 529

## O

- obrovskobuněčná arteriitida 241
  - terapie 242
- ocrelizumab 570
- oční rohovka 271
- oční skléra 272
- ofatumumab 432
- oftalmologické manifestace autoimunitních
  - revmatických chorob 271
- okrelizumab 432, 436
- omalizumab 49
- oxacilin 23
- Oxfordská klasifikace IgA nefropatie 57
- ozanimod 350, 428, 540

## P

- paracetamol 160, 172, 528, 530, 531
- parathormon 320
- parekoxib 529
- paroxysmální chladová hemoglobinurie 384
- pemphigus vulgaris 486

- léky indukující pemfigus 487
- terapie 488
- vysazení terapie 492
- penicilin G 22
- penicilin V 22
- periferní ulcerózní keratitida 271
  - terapie 272
- plasmaferéza 31, 41, 49, 106
  - u AIDP 448
  - u AMR 125
  - u CIDP 451
  - u idiopatických myozitid 229
  - u MPGN 89
  - u SLE 198
- polékové hemolytické anemie 384
- polyarteriitís nodosa 254
  - terapie 256
- polyglandulární autoimunitní syndrom 308, 322
  - typu I 322, 323
  - typu II 324
- polymyalgia rheumatica 241
  - terapie 242
- polymyozitida 223 viz též idiopatické myozitidy
- ponesimod 428, 540
- postinfekční glomerulonefritida 20
  - terapie 21
- prednison 376, 533
- primární biliární cholangitida 372
  - terapie 374
- primární fokálně segmentální glomeruloskleróza 100
- primární sklerotizující cholangitida 367
  - endoskopická léčba 371
  - chirurgická léčba 371
  - terapie 369
- protilátkami zprostředkovaná rejekce transplantované ledviny 122
  - specifické situace při terapii 127
  - terapie aktivní AMR 124
  - terapie chronické AMR 128
- pruritus 376
- psoriatická artritida 166
- psoriáza 461
  - biologická terapie 468
  - biosimilars a preparáty ve vývoji 473

- systémová terapie 466
- zevní terapie 464

## R

- ravulizumab
  - u MG 455
  - u NMOSD 443
- Raynaudův syndrom 218, 381
- receptory I. typu 562
- relabující polychondritida 235
  - terapie 236, 240
- renální hypertenzní krize 220
- restrikce sodíku 23
- revaskularizační léčba
  - u PMR 244
  - u temporální arteriitidy 244
- revmatická horečka 183
  - sekundární profylaxe 186
  - terapie 184
- revmatoidní artritida 134
  - diagnostická kritéria ACR/EULAR 139
  - terapie 136
- rFVIIIp 407
- rilonacept 180, 549, 552, 553
- risankizumab 470, 565
  - u PsA 176
- ritlecitinib 560
- rituximab 30, 40, 47, 53, 77, 97, 105, 141, 568
  - u AMR 126
  - u idiopatických myozitid 229
  - u ITP 401
  - u MPGN 88
  - u NMOSD 443
  - u Sjs 211
  - u SLE 196
  - u získané hemofilie 408
- romiplostim 401
- rozanolixizumab 455
- roztroušená skleróza mozkomíšni 421
  - symptomatická terapie 438
- ruxolitínib 229, 560
- rVIIa 407
- rybí olej 64 viz též omega-3 mastné kyseliny

**S**

- sarilumab 141, 181
- satralizumab 442
- sekukinumab 471, 485, 549, 555
  - u AS 163
  - u PsA 176
- selektivní imunorekonstituce 431
- Sharpův syndrom *viz* smíšené onemocnění pojiva
- sicca syndrom 214
- siltuximab 563
- siponimod 435, 436, 540
- sirolimus 535, 536
- Sjögrenův syndrom 206
  - symptomatická substituční terapie glandulárních projevů 209
- skleritida 272
  - terapie 273
- sklerodermie 212
  - lokalizovaná 213
  - systémová 213, 215
  - terapie 217
- smíšené onemocnění pojiva 232
  - terapie 233
- splenektomie 198, 384
  - u AMR 125
  - u ITP 403
- srdeční sarkoidóza 416
- srdeční selhání 185
- statiny 95, 104
- steroidy 125
- Stillova choroba dospělých 178
  - terapie 179
  - Yamaguchiho kritéria 178
- struma 289
- subkutánní imunoglobulin 451
- sulfasalazin 526
  - u AS 160
  - u JIA 150
  - u PsA 173
  - u RA 140
- syndrom Churga-Straussové *viz* eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou
- systémový lupus erythematoses 187

**Š**

- štitná žláza 284

**T**

- Takayasuova arteriitida 245
  - terapie 246
- takrolimus 76, 535
  - u AMR 126
  - u autoimunitní hepatitidy 360
  - u idiopatických myozitid 228
  - u uveitid 280
- temporální arteriitida *viz* obrovskobuněčná arteriitida
- tenké střevo 334
- teriflunomid 427, 520
- tetracyklin 498
- thalassoterapie 465
- thionamidová tyreostatika 294
- tildrakizumab 471, 565
- tocilizumab 141, 563
  - u AOSD 181
  - u Behçetovy choroby 262
  - u idiopatických myozitid 229
  - u NMOsD 443
  - u PMR 243
  - u relabujících polychondritidy 237
  - u Takayasuovy arteriitidy 247
  - u temporální arteriitidy 243
- tofacitinib 141, 177, 230, 350, 559, 560
- tonzilektomie 64
- transfuze erytrocytů 383
- transplantace jater 371
- triamcinolon 484
- trombóza v rámci antifosfolipidového syndromu 203
- tubulointerstiální nefritida 117
- tyreotoxická krize 297

**U**

- ulcerózní kolitida 344 *viz též* idiopatické střevní záněty
- upadacitinib 141, 177, 350, 481, 560
- ustekinumab 350, 565
  - u PsA 175
  - u psoriázy 470
- uveitidy 117, 274
  - klasifikace 276
  - terapie 120, 277

**V**

vankomycin 23  
vaskulitidy 241  
vedolizumab 350, 574  
vitamin D 319

**W**

warfarin 202  
Wegenerova granulomatóza  
    *viz* granulomatóza s polyangiitidou

**X**

xeroftalmie 209  
xerostomie 209

**Z**

zánětlivá kardiomyopatie 413  
zilukoplan 455  
zlato, soli 140

**Ž**

žaludek 331