

Doporučený postup České endokrinologické společnosti ČLS JEP pro léčbu hypoparathyreózy

Michal Kršek¹ | Kateřina Zajíčková²
Jan Čáp³ | Zdeněk Šumník⁴ | Jan Jiskra¹
Jana Ježková¹ | Vít Zikán¹

Upraveno dle: Vnitr Lek 2021, 67(Suppl.A)

¹ III. interní klinika-klinika endokrinologie a metabolismu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

² Endokrinologický ústav v Praze

³ IV. Interní hematologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁴ Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Michal Kršek, DrSc., MBA, FEFIM

III. interní klinika-klinika endokrinologie a metabolismu

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

E-mail: michal.krsek@vfn.cz | Tel.: +420 224 962 922

Hypoparathyreóza (HypoPT)

Definice a epidemiologie HypoPT

Hypoparathyreóza (HypoPT) je vzácné onemocnění charakterizované hypokalcemií a hyperfosfatemií v důsledku chybějící nebo nepřiměřeně nízké sekrece parathormonu (PTH). Odhadovaná incidence je 0,8 případů na 100 000 obyvatel a 1 rok a prevalence 22–37 pacientů na 100 000 obyvatel.¹⁻⁴ HypoPT může být spojena se širokým spektrem klinických projevů, od několika příznaků, pokud je hypokalcemie mírná, až po záchvaty ohrožující život, refrakterní srdeční selhání nebo laryngospasmus, pokud je závažná. Kromě závažnosti a rychlosti rozvoje hypokalcemie určuje klinické projevy také délka trvání onemocnění. Chronická HypoPT je spojena se zvýšenou prevalencí renálních komplikací (nefrolitiáza, nefrokalcinóza a chronická renální insuficience) a se zhoršením kvality života.⁵

Etiologie a patogenese HypoPT

Nejčastější příčinou HypoPT je parathyreoprivní HypoPT po operacích na krku, která představuje přibližně 75 % všech případů, a může být buď tranzitorní (dojde k úpravě do 12 měsíců od operace), nebo permanentní.⁵

Z nechirurgických příčin je nejčastější autoimunitně podmíněná HypoPT, která se vyskytuje buď izolovaně, nebo jako součást DiGeorgova syndromu nebo autoimunitního polyglandulárního syndromu 1. typu (APS-1; mutace v genu pro autoimunitní regulátor AIRE; obvykle se klinicky projevuje již během dětství nebo dospívání). Tranzitorní autoimunitně navozená HypoPT se může objevit jako komplikace léčby check-point inhibitory.

Další nechirurgické příčiny HypoPT jsou vzácné a patří mezi ně:

a) Genetické příčiny:⁷

- Di Georgův syndrom
- Autozomálně dominantní hypokalcémie (ADH) typ 1 a typ 2
- Autosomálně dominantní ADH typ 1 s Bartterovým syndromem
- Izolovaná HypoPT s dědičností autosomálně dominantní, autosomálně recesivní, nebo X-vázanou
- Syndrom HypoPT, hluchoty a renálních anomálií
- Kennyho-Caffeyho syndrom nebo Sanjadův-Sakatiho syndrom, autosomálně dominantní, nebo autosomálně recesivní

- HypoPT spojená s mitochondriálními poruchami
- Kearnsův-Sayreho syndrom
- MELASyndrom (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic acidosis, Stroke like episodes)
- MTPDSyndrom (Mitochondrial trifunctional protein deficiency)

b) Infiltrativní procesy:

Infiltrace granulomatózními procesy: sarkoidóza, amyloidóza, Riedelova thyreoiditis.

c) Metastatické příčiny:

Sekundární postižení maligními nádory, nejčastější jsou karcinom prsu, leukémie, kožní nádory, plicní nádory, sarkomy a lymfomy

d) Radiační destrukce

e) Depozice

m. Wilson (Cu), hemochromatóza (Fe)

f) Tranzitorní HypoPT

Popáleniny, těžká akutní onemocnění

g) Funkční HypoPT při těžké hypomagnezémii

h) Hypokalcemie při pseudohypoparathyreóze (rezistence na PTH, nepřiměřeně normální nebo zvýšené koncentrace PTH)

i) HypoPT u novorozence při primární hyperparathyreóze matky

Klinický obraz HypoPT

Rozvoj klinické manifestace hypokalcemie závisí na jejím stupni a na rychlosti jejího rozvoje. I hlubší chronická hypokalcemie může být asymptomatická, zatímco mírná, ale rychle se rozvinuvší hypokalcemie může vyvolat tetanii. Hypokalcemie může být zpočátku zaměněna za neurologické onemocnění, jelikož navozuje zvýšenou neuromuskulární dráždivost. Vedle tetanie může být jedním z prvních projevů hlubší hypokalcémie i generalizovaný epileptický záchvat.

HypoPT se typicky manifestuje po chirurgickém výkonu na krku, pokud pacienti nejsou léčeni, nebo jsou nespolupracující, příznaky akutní hypokalcemie. Mezi ně patří především možnost výskytu potenciálně život ohrožujícího laryngospasmu a křeče. Iniciální manifestaci jsou často nespecifické nervosvalové příznaky. Vzhledem k tomu, že hypokalcemie ovlivňuje funkci řady orgánů, vyplývají příznaky z jejich narušené funkce. Kardiovaskulární příznaky zahrnují především prodloužení QTc

a potenciálně život ohrožující komorové arytmie (Torsades-de-pointes), při těžké nebo rychle vzniklé hypokalcemii je až možnost atrioventrikulární blokády a srdeční zástavy. HypoPT je spojována dále s kardiovaskulární autonomní neuropatií, která asociuje s vyšší úmrtností a se zvýšenou únavou. Vaskulární depozita vápníku, které vznikají při chronické hypoPT snižují arteriální elasticitu a vazomotorické reakce a zvyšují riziko cerebrovaskulárních a koronárních příhod. Neuromuskulární příznaky vyplývají ze zvýšené nervosvalové irritability, pohotovosti ke křečím, časté jsou parestezie, slabost svalů, laryngospasmus, bronchospasmus, abdominální koliky, pozitivní Chvostkův (kontrakce obličejových svalů vyvolaná jemným poklepem na lícní nerv) a Trousseauův příznak (karpální spasmus, vyvolaný omezením přítoku krve do ruky po dobu 3 minut (např. manžetou tonometru na pumpovanou na tlak cca 20 mmHg nad tlak systolický). Chronická hypokalcemie a hyperfosfatemie se zvýšeným kalciofosfátovým součinem vedou během mnoha let ke vzniku ektopických kalcifikací: kalcifikací měkkých tkání a kalcifikací mozku, zejména v oblasti bazálních ganglií, méně často se ale vyskytují i v oblasti kloubů, očí, kůži, cévách a v jiných lokalizacích a systémech.⁸ Příznaky postižení CNS mohou zahrnovat: epileptické záchvaty, změny duševního stavu a senzorických funkcí, edém oční papily, syndrom benigní nitrolební hypertenze (pseudotumor cerebri), demence, deprese, kóma. Ke skeletální manifestaci HypoPT patří zhoršená kvalita kosti. Kostní denzita je obvykle nad průměrem normy (zvýšení objemu kortikální i trabekulární kosti, snížení porozity t kortikální kosti). Charakteristické je snížení kostního obratu. Kost je přes zvýšení denzity méně pevná a pravděpodobně zvýšeně náchylná k frakturám včetně zlomenin obratlů.^{9,10,11} U vrozených syndromů HypoPT se vyskytuje osteoskleróza, ztlustění kortikální kosti a kraniofaciální abnormality. Renální manifestace zahrnuje u neléčených pacientů především normo či hypokalcii (i přes snížení reabsorpce kalcia, protože koncentrace kalcia je v důsledku hypokalcemie v primární moči snižena) a normofosfaturii (i přes zvýšenou reabsorpci fosfátů v tubulech pro zvýšenou koncentraci fosfátů v krvi, resp. primární moči). U chronické léčené HypoPT je ale zvýšené riziko hyperkalciurie a ektopické depozice kalcia v renálním parenchymu (nefrokalcinóza) nebo ve vývodném systému ledvin (nefrolithiáza). Pokles renálních funkcí patří mezi jednu z nejčastějších chronických komplikací HypoPT.^{5,12} Dentální postižení: pokud je hypokalcemie přítomna během raného vývoje, pak dochází zubní hypoplasii, poruše erupce zubů, vzniká defektní sklovina a defektní tvorba kořenů. Ektodermální manifestace: suchá a hrubá kůže, křehké a řídké vlasy se skvrnitou alopecii, křehké nehty s charakteristickými příčnými rýhami. Infekční komplikace jsou u chronické HypoPT častější a jedná se o infekce všech typů, zejména infekce močových cest a infekce dýchací. Zdá se, že rizikovým faktorem je především délka trvání onemocnění.¹³ Moniliáza se vyskytuje u pacientů s idiopatickou HypoPT, obvykle jako součást APS 1. typu. Kvalita života je u pacientů s HypoPT snižena a dle výsledků studií se zdá, že snížení kvality života je nezávislé na etiologii HypoPT, době

trvání onemocnění a dosažení biochemické kontroly (13-15). Průběh a komplikace u pacientů léčených pro HypoPT vyplývají zejména z potřeby příjmu vysokých dávek kalcia a vitamínu D a zahrnují hyperkalciurii (28 %), intrarenální kalcifikace (31 %), snížení glomerulární filtrace (<60ml/min./1,73m²) (41 %) a kalcifikace v bazálních gangliích (52 %), které mohou být, byť zřídka, provázené neurologickými příznaky. U pacientů je také zvýšený výskyt křečí, závažných infekcí, afektivních poruch (depresivní, nebo bipolární), kardiovaskulárních onemocnění, katarakty a zlomenin horních končetin.^{12,15,16}

Diagnostika a diferenciální diagnostika HypoPT

Vyšetření pacientů s HypoPT nebo podezření na ní má zahrnovat:

- Rodinnou anamnézu: výskyt hypokalcémie, HypoPT nebo jiných endokrinologických deficitů.
- Osobní anamnézu: prodělané operace na krku, ozařování v oblasti krku, výskyt jiných endokrinopatií, neurologických poruch, tetanie, křeče, poruchy zraku, duševní poruchy, kardiovaskulární onemocnění, opakující se infekce nebo stavy naznačující poruchu imunitního systému.
- Fyzikální vyšetření: pátrání po ektopických kalcifikacích, známky předchozích operací na krku, Chvostkův příznak, Trousseauův příznak, vyšetření nehtových lůžek a známek mykózy, vyšetření sliznic na přítomnost mykózy, vyšetření rozsahu pohybu v kloubech, pátrání po vitiligu.
- Biochemické vyšetření: sérové koncentrace celkového kalcia po korekci na albumin (příp. ionizovaného kalcia), fosfátů, magnézie, parathormonu, 25(OH) vitamínu D, 1,25-dihydroxy vitamínu D, 24hod. vylučování kalcia, fosfátů (případně Mg), vyšetření clearance kreatininu resp. glomerulární filtrace, frakční exkrece Ca a P, posouzení rizika tvorby močových kamenů. V případě hypokalcemie a zároveň nízké koncentrace PTH je nejpravděpodobnější diagnózou HypoPT. Nízké koncentrace PTH, ale mohou být způsobeny i nedostatkem magnezia. V případě zvýšených koncentrací PTH je nejčastější příčinou hypokalcemie nedostatek vitamínu D, střevní malabsorpce nebo nadměrné renální ztráty vápníku, vzácně pseudohypoparathyreóza. Nízká fosfatemie je při deficitu vitamínu D, naopak hyperfosfatemii (nebo fosfatemii na horní hranici normy) nacházíme při HypoPT nebo pseudohypoPT. Přesné stanovení U-Ca a Mg/ 24 hod může mít význam v odlišení hypokalcemie při depleci magnezia. Nízké močové odpady vápníku jsou typické pro nedostatek vitamínu D se sekundární hyperparatyreózou. U pacientů s HypoPT je kalciurie relativně vyšší vzhledem k hypokalcemii (chybí PTH stimulovaná reabsorpce Ca v ledvinách) a mají větší sklon k hyperkalciurii při normalizaci kalcemie během léčby HypoPT.

- e) Zobrazovací metody: skiagram lebky, sonografie ledvin (v případě potřeby CT), kostní denzitometrie (DXA) a posouzení přítomnosti zlomenin obratlů, zvláště u postmenopauzálních žen a starších mužů.
- f) Genetické vyšetření tehdy, pokud je podezření na genetickou příčinu (nízký věk, pozitivní rodinná anamnéza, dysmorfické rysy a tělesné disproporce, insuficience dalších endokrinních žláz)
- g) Oční vyšetření: u HypoPT se jako komplikace může vyskytovat předčasná subkapsulární katarakta.

Léčba HypoPT

Cílem léčby hypoPT je odstranit klinické příznaky a léčba následků dlouhodobé hypokalcémie. Optimální je udržení kalcémie na dolní hranici normálního rozmezí (2,0 až 2,1 mmol/l) bez navození hyperkalciurie nebo hyperfosfatemie (nadměrného navýšení Ca.P součinu).⁵

Léčba akutní hypokalcemie

Akutní léčba je indikována u symptomatických pacientů s tetanií, záchvaty nebo výrazně prodlouženými intervaly QT na ekg. Akutní hypokalcémie je život ohrožující komplikací vyžadující intenzivní léčbu. Léčba zahrnuje akutní i.v. podání Calcium gluconicum v úvodní dávce odpovídající 90–180 mg elementárního kalcia v 50–100 ml 5% roztoku glukózy v infuzi trvající 10–20 minut (10 ml 10% calcium gluconicum obsahuje 93 mg elementárního Ca). Následuje kontinuální i.v. podávání Ca v dávce 0,5–3 mg/kg/hod za současného monitorování ekg. Současně je nutné stanovení koncentrace magnesia v séru a při průkazu hypomagnezemie jeho substituce. Pokud je sérový vápník v bezpečném rozmezí (>1,9 mmol/l) a pacient je asymptomatický, intravenózní vápník se postupně ukončuje. Současně je doporučeno zahájení perorálního podávání solí kalcia a aktivovaných analog vitaminu D, aby bylo možné po úpravě kalcemie postupně vysadit parenterální léčbu.^{8,17}

Léčba chronické hypokalcemie

Léčba chronické hypokalcemie spočívá v perorálním podávání kalcia a aktivovaných analog vitaminu D (alfa-kalcidiolu nebo kalcitriolu). Zároveň mohou být dle individuální situace podávány preparáty magnesia, thiazidová diuretika a vitamin D3. Dávku analog vitaminu D může snížit současné užití thiazidových diuretik (např. hydrochlorothiazid 12,5–50 mg/den). V případě nedostatku magnesia je nutná jeho suplementace, jinak je hypokalcemie rezistentní na léčbu. Navzdory dosažení normokalcemie při konvenční léčbě často dochází k nepředvídatelným výkyvům kalcemie, které mohou být i symptomatické. Kromě toho je dlouhodobá konvenční léčba spojená s četnými komplikacemi včetně renální insuficience a extraskeletálních kalcifikací. I u léčených pacientů s HypoPT trvá zvýšené riziko neuropsychiatrických komplikací a snížení kvality života (QoL). V definovaných indikacích mohou být podávány léky, které vedou k obnovení účinků PTH: substituční terapie humánním rekombinantním hormonem (hrPTH 1-84),^{8,17,18} nebo nově palopegteriparatid (TransCon PTH, prodrug s prodlouženým uvolňováním PTH (1-34)).¹⁹ V klinické studii 2–3. fáze je zkoušen dlouhodobě působící analog PTH s účinky na receptor pro PTH (eneboparatid)²⁰ a pro pacienty s autozomálně dominantní hypokalcémií typu 1 je zkoušeno kalcilytikum encalaret.²¹

Cíle léčby HypoPT

Primárním cílem léčby je udržení normálních sérových koncentrací Ca na dolní hranici normy (2,0–2,1 mmol/l), nebo i mírně pod normu (ne však více, než 0,12 mmol/l pod dolní hranici normy) a dosažení nepřítomnosti klinických příznaků hypokalcemie.^{5,22}

Sekundární cíle léčby jsou:

- a. Udržení sérových koncentrací P v normálním rozmezí (0,8–1,4 mmol/l) a zároveň udržení kalciofosfátového součinu pod 4,4 mmol²/l².
- b. Udržení 24hod. vylučování Ca močí pod 7,5 mmol/24 hod. u mužů a pod 6,25 mmol/24 hod. u žen.
- c. Udržení sérových koncentrací Mg v normálním rozmezí (0,75–1,05 mmol/l).
- d. Udržení sérových koncentrací 25(OH)vitaminu D ≥ 75 a <125 nmol/l.
- e. Vyvarování se vzniku nefrolitiázy, nefrokalcinózy a ektopických kalcifikací
- f. Udržení normální funkce ledvin (glomerulární filtrace >60 ml/min.)

Možnosti léčby

Soli kalcia: Pacienti musí být edukováni v potřebě dostatečného příjmu kalcia v dietě. K dietě přidáváme Ca ve formě jeho solí, calcium carbonicum nebo calcium citricum. Calcium carbonicum obsahuje 40 hmotnostních procent kalcia a má být podáváno společně s příjmem potravy, což zlepšuje jeho absorpci i u pacientů s achlorhydií. Calcium citricum preferujeme v případě achlorhydrie. Calcium citricum obsahuje 21 hmotnostních procent kalcia a může být užíváno bez ohledu na příjem potravy nebo u pacientů užívajících inhibitory protonové pumpy. Preparáty Ca by měly být podávány rozděleny do několika dávek, protože dávky nad 500 mg saturují aktivní absorpční kapacitu gastrointestinálního traktu (GIT). Je doporučeno vyvarovat se denním dávkám nad 2,5 g. Takto vysoké dávky překračují absorpční kapacitu GIT a se zvyšujícími se dávkami se zvyšuje riziko vzniku nefrolitiázy. Potřeba vyšších dávek proto vyžaduje změnu léčby.^{5,22,23}

Cholekalciferol v dávce 800–1000 IU denně k udržení optimální koncentrace 25hydroxyvitaminu D3 v séru (≥ 75 nmol/l a < 125 nmol/l).¹⁷

Aktivovaná analoga vitaminu D: jejich podávání je nezbytné při léčbě HypoPT. K dispozici máme preparáty alfa-kalcidiolu a kalcitriolu. Alfa-kalcidiol je v játrech konvertován na 1,25(OH)₂vitamin D. Jeho účinnost se projeví 1–3 dny po zahájení podávání a zaniká 5–7 dnů po vysazení léčby. Doporučené denní dávky alfa-kalcidiolu jsou 0,5–2 µg denně (v jedné dávce nebo rozděleně). Kalcitriol je podáván v dávce 0,25–2 µg denně nejčastěji rozděleně ve dvou denních dávkách. Typická počáteční dávka kalcitriolu je 0,25 µg dvakrát denně, s týdenním zvyšováním dávky, aby se dosáhlo optimální koncentrace vápníku v séru (na dolní hranici normy) bez navození hyperkalciurie nebo hyperfosfatemie.

Soli magnézia: V případě hypomagnezémie je indikováno podávání elementárního Mg v dávce 250–1000 mg elementárního magnézia denně rozděleně do 2–4 denních dávek.²³ Magnesium nepodáváme současně s kalcie vzhledem ke kompetici na úrovni střevní absorpce.

Hydrochlorothiazid v dávce 12,5–50 mg denně (při hypokalemii současně s KCl nebo amiloridem) za kontrol mineralogramu, renální funkce a krevního tlaku.

Vazače fosfátů: Použití vazačů fosfátů není v současnosti k léčbě HypoPT doporučováno. V případě výskytu těžké hyperfosfatémie může být použití vazačů fosfátů vzato do úvahy společně s restrikcí obsahu fosfátů v dietě, zvýšením dávky kalcia a snížením dávky alfa-kalcidiolu.

Léky vedoucí k obnovení účinků PTH:

V posledních letech byla k léčbě HypoPT využívána substituční léčba hrPTH (1–84). (18) Relativně krátký plazmatický poločas hrPTH (1–84) při aplikaci jedenkrát denně ale vedl ke kolísání kalcémie. Výroba hrPTH (1–84) byla ukončena v roce 2024. Nově je na trh uváděn palopegteriparatid (TransCon PTH), které je tzv. „prodrug“ s prodlouženým uvolňováním PTH (1–34) po dobu 24 hodin. Klinická studie 3. fáze prokázala u pacientů s chronickou HypoPT udržení normokalcémie, snížení kalciurie a zlepšení QoL bez nutnosti konvenční léčby.¹⁹

V současnosti je potřebné omezení indikací na případy, u nichž nejsme schopni dosáhnout terapeutických cílů konvenční léčbou. Podle doporučení České endokrinologické společnosti se jedná o následující indikace k podání a kontraindikace resp. důvody pro ukončení léčby:

1. Definice pacienta s chronickou HypoPT, který není dostatečně kontrolován samostatnou konvenční léčbou, a u kterého by měla být zvážena substituční léčba PTH resp. léky vedoucími k obnovení účinků PTH.

- Nemožnost udržet standardní léčbou optimální hladinu sérového kalcia (v dolním pásmu referenčního rozmezí event. mírně pod dolní referenční mez, bez dokumentovaných epizod hyperkalcémie) a/nebo častá přítomnost závažných symptomů hypokalcémie (jako např. broncho/laryngospasmus, generalizované křeče, poruchy srdečního rytmu) výrazně omezujících kvalitu života; nebo
- Dávka p.o. kalcia nebo aktivních analogů vitaminu D potřebná k udržení hladiny sérového kalcia bez symptomů hypokalcémie převyšuje 2,0 g kalcia denně nebo 1,5 µg kalcitriolu denně nebo 3 µg alfa-kalcidolu denně; nebo
- Opakující se hyperkalciurie (s dalším litogenním rizikem – např. nízká citraturie) více než 7,5 mmol/24 h u mužů a více než 6,25 mmol/24 h u žen a/nebo nefrolitiáza nebo nefrokalcinóza dle zobrazovacích metod; nebo
- Snížení GF $< 1,0$ ml/s/1,73 m² (< 60 ml/min/1,73 m²) (kategorie GF G3a–G5); nebo
- Hyperfosfatemie a/nebo kalcio-fosfátový produkt $> 4,4$ mmol²/l²; nebo
- Prokazatelná klinicky závažná malabsorpce GIT, u které lze předpokládat žádné či minimální vstřebávání aktivních metabolitů vitaminu D a kalcia.

2. Stop kritéria/kontraindikace (alespoň jedno z nich):

- Nedosažení léčebných cílů navzdory úpravě dávky použitého léku;
- Intolerance/neschopnost dodržovat terapii z jakéhokoli důvodu;
- Radioterapie skeletu;
- Malignity skeletu nebo kostní metastázy;
- Hypersenzitivita;
- Pagetova kostní choroba;
- Nejasné zvýšení kostní ALP;
- Rostoucí skelet (tj. věk do 18 let);
- Pseudohypoparatyreóza.

Navrhovaný algoritmus léčby chronické hypoPT je uveden na obrázku 1.²²

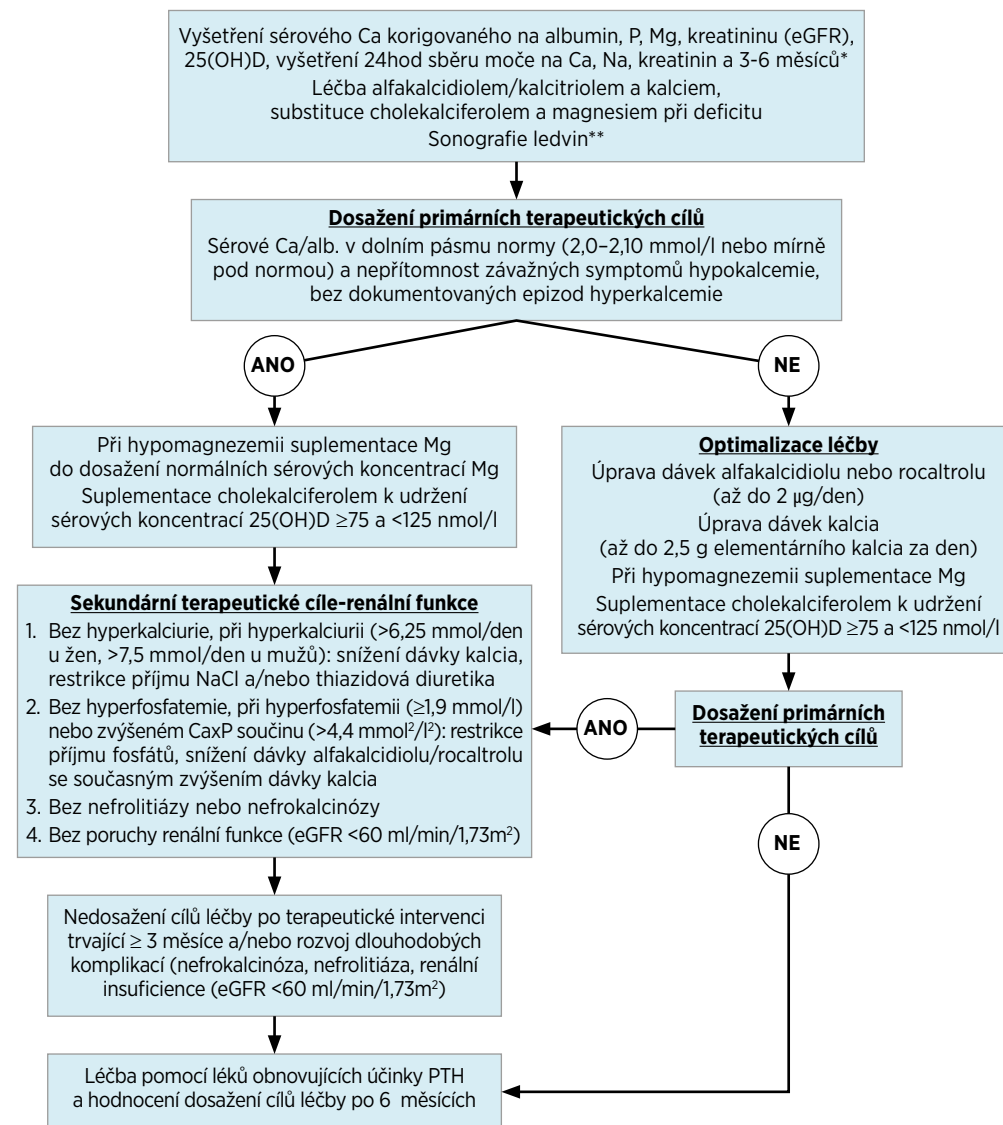
U pacientů léčených dosud nějakou formou PTH je potřebné, pokud je to možné, převedení na nějakou další formu substituce účinků PTH. Přerušení podávání PTH snižuje kostní metabolický obrát s rizikem hypokalcémie a následnou nutností podávat násobky dávky předchozí substituční léčby. Jedná se o formu tzv. hungry bone syndromu.²⁴

Hypoparathyreóza v graviditě

V graviditě dochází ke 2–3násobnému vzestupu koncentrací kalcitriolu v séru a následně ke zvýšení střevní absorpce Ca. V důsledku zvýšené absorpce Ca dochází k hyperkalcemii. V placentě a prsní žláze je produkován PTH related peptide (PTHrP), jehož koncentrace se v průběhu gravidity zvyšuje (PTHrP stimuluje produkci kalcitriolu a také zvyšuje kostní resorpci). V důsledku těchto změn dochází většinou ke snížení potřebné dávky Ca a analoga vitamínu D. V tomto je však velká interindividuální variabilita.

Nekontrolovaná HypoPT v graviditě je spojena s poruchami průběhu těhotenství a vývoje plodu. Je důležité vyhnout se jak hyperkalcémii, tak hypokalcémii u matky během těhotenství. Mateřská hyperkalcémie vede k hyperkalcémii plodu a může potlačit sekreci PTH a způsobit tak HypoPT s rizikem symptomatické hypokalcémie u novorozence po porodu. Hypokalcémie u matky vede k sekundární hyperparatyreóze u plodu, kdy může docházet k subperiostální resorpci kostí (osteitis fibrosa cystica), k deformitám nebo frakturám dlouhých kostí a žeber. Zvýšená nervosvalová dráždivost při hypokalcémii matky může vést k předčasným děložním kontrakcím s rizikem potratu nebo předčasného porodu.¹⁷

Obrázek 1: algoritmus léčby chronické hypoPT



Ca – kalcium; Mg – magnezium; Na – natrium; P – fosfor; NaCl – chlorid sodný; PTH – parathormon; eGFR – glomerulární filtrace;

* Po stabilizaci kontroly 25(OH)Da 24 hod. sběru moče (U-Ca, Na, kreatinin) 1–2 x ročně.

** V době diagnózy, dlouhodobě po 5 letech nebo častěji v případě klinické indikace (rizikové faktory).

Upraveno dle: 5. Makras P, Yavropoulou MP, Kassir E, et al. Management of parathyroid disorders: recommendations of the working group of the bone section of the Hellenic endocrine society. Hormones 2020.

V průběhu gravidity proto doporučujeme:

- a) Udržování sérové koncentrace Ca (korigovaného na albumin nebo ionizovaného) v dolním pásmu normálních hodnot.
- b) Monitorovat sérové koncentrace Ca, Mg, PO₄ a kreatininu (eGFR) každé 3-4 týdny a týdně měsíc před porodem. Pokud je potřebná změna dávky kalcia nebo kalcitriolu, je další kontrola indikována za 1-2 týdny po této změně.
- c) Sérové koncentrace PO₄, Mg, 25(OH)vitaminu D a 24hod. vylučování Ca močí udržovat v mezích normy.
- d) Přerušit případné podávání thiazidových diuretik.
- e) Přerušit podávání preparátů parathormonu nebo jeho derivátů.

Doporučení pro matku po porodu:

- Kontroly sérové koncentrace Ca, PO₄, Mg a kreatininu (eGFR) týdně během prvního měsíce po porodu a pak každé 4 týdny během laktace (v peripartálním období a zejména bezprostředně po porodu a během laktace požadavky na aktivní metabolity vitaminu D a doplňky vápníku klesají a může se zvýšit riziko mateřské hyperkalcémie).

Doporučení pro novorozence:

- Kontroly sérové koncentrace Ca každé 2 dny po dobu prvního týdne života.

Hypoparatyreóza u dětí a adolescentů

Etiologie HypoPT u dětí

HypoPT u dětí může být důsledkem a) vrozeného defektu vývoje příštítných tělísek (nejčastěji DiGeorgův syndrom), b) tranzitní neonatální HypoPT, c) aktivační mutace v genu pro CaSR, d) autoimunitní destrukce příštítných tělísek (zpravidla v rámci autoimunitního polyglandulárního syndromu 1. typu), e) iatrogenní léze příštítných tělísek při operačním výkonu na štítné žláze, f) deficitu magnézie.²⁵ V rámci diferenciální diagnostiky hypokalcémie je třeba pomýšlet i na pseudohypoparathyreózu, která se často, ale ne vždy, manifestuje jako Albrightova hereditární osteodystrofie (AHO). Jde o syndrom charakterizovaný malým vzrůstem, kulatým obličejem, krátkým krkem, obezitou, brachydaktylií (typické je zkrácení IV. metakarpu a IV. metatarzu) a často také mírnou mentální retardací. Součástí AHO bývá též rezistence k TSH a gonadotropinům. Stav je způsoben inaktivační mutací genu GNAS1.

Příznaky HypoPT u dětí

Mezi akutní příznaky hypokalcémie způsobené HypoPT patří apnoe (častý příznak u novorozenců), tetanie, křeče, svalové spasmy, laryngospasmus, dysartrie ze spasmu maseterů a dalších orálních svalů. Zejména u menších dětí se projevy tetanie mohou podobat epilepsii. Tetanie může být generalizovaná a může být provázena pádem. EEG záznam připomíná epilepsii, protože hypokalcémie vede ke zvýšené neuronální dráždivosti. U školních dětí se příznaky HypoPT mohou podobat dospělým, v adolescenci se lze setkat s psychiatrickými symptomy, zejména poruchou osobnosti a depresemi.

Terapie hypoPT u dětí

Léčba je podobně jako u dospělých založena na podávání kalcitriolu a substituci vápníku, liší se však dávkování. Akutní hypokalcémií léčíme intravenózní aplikací kalcia. Nejčastěji podáváme 10% Calcium gluconicum, v úvodní dávce je 5–15 mg/kg/min. (t.j. přibližně 1 ml/kg).²⁵ Aplikujeme striktně intravenózně, pomalou injekcí nebo lépe infúzí po dobu 15 minut, při současném monitorování EKG. Při těžké hypokalcémii, laryngospasmu či nedostatečné klinické odezvě lze dávku opakovat. V dalším průběhu lze kalcium podávat buď kontinuálně v dávce 2–8 ml/kg/24 hodin nebo bolusově, přibližně 2–3 ml/kg po 6–8 hodinách. Současně zahajujeme podávání kalcitriolu ve vysokém dávkování (30–50 mg/kg/den) spolu s perorálním podáváním vápníku v dávce 30–100 mg elementárního vápníku na kg/den ve 3–4 denních dávkách.²⁵ Podle vývoje sérových koncentrací kalcia lze v průběhu několika dnů přejít plně na perorální preparáty. Suplementaci kalcia je možné v některých případech vysadit, pokud zajistíme jeho dostatečný přívod stravou. Cílové koncentrace kalcia se u chronické hypoparatyreózy pohybují v dolním rozmezí normálního pásma (mezi 2,0–2,2 mmol/l). Důležité je dále zajistit normální sérovou koncentraci fosfátů a nízký Ca/kreatininový index. Rekombinantní parathormon je u dětí kontraindikován vzhledem k nálezům osteosarkomu u mláďat v rámci preklinických testů.²⁶

Literatura:

1. Clarke BL, Leibson C, Emerson J, et al. Co-morbid medical conditions associated with prevalent hypoparathyroidism: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2011; 26: S182.
2. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 2277-2285.
3. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2317-2337.
4. Bjornsdottir S, Ing S, Mitchell D, et al. Epidemiology and Financial Burden of Adult Chronic Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022; 37(12): 2602-2614, doi: 10.1002/jbmr.4675.
5. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop *J Bone Miner Res*. 2022 Dec;37(12):2568-2585. doi: 10.1002/jbmr.4691.
6. Piranavan P, Li Y, Brown E, Kemp EH, Trivedi N. Immune checkpoint inhibitor-induced hypoparathyroidism associated with calciumsensing receptor-activating autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):550-556. doi: 10.1210/jc.2018-01151.
7. Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI, et al. Hypoparathyroidism: Genetics and Diagnosis. *J Bone Miner Res*. 2022 Dec;37(12):2615-2629. doi: 10.1002/jbmr.4667.
8. Khan AA, Koch CA, VanUum S, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: Canadian and international consensus. *Eur J Endocrinol* 2019; 180: P1-P23.
9. Chen Q, Kaji H, Lu MF, et al. Effects of an excess and deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4655-4658.
10. Dempster D. Bone histomorphometry in hypoparathyroidism. In: Brandi ML, Brown EM eds. *Hypoparathyroidism*, Springer, New York, NY, 215; 287-296.
11. Rejnmark L, Underbjerg L. Fracture Risk in Patients with Hypoparathyroidism. *Curr Osteoporos Rep*. 2023 Oct;21(5):632-636. doi: 10.1007/s11914-023-00790-x.
12. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4507-4514.
13. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-term complications in patients with hypoparathyroidism evaluated by biochemical findings: a case control study. *J Bone Miner Res* 2018; 33(5): 822-831.
14. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3694-3699.
15. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcifications and serum total calcium. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 895-903.
16. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde J, et al. Postsurgical hypoparathyroidism-risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 2504-2510.
17. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, et al. 2021 PARAT Working Group. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol*. 2022 Jan 13;186(2):R33-R63. doi: 10.1530/EJE-21-104412.
18. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:275-83.

19. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P et al. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Bone Miner Res*. 2023 Jan;38(1):14-25. doi: 10.1002/jbmr.4726.2019;104(2):550-556. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01151>.
20. Takacz I., Mesozo E., Soto A. et al.: An Open-Label Phase 2 Study of Eneboparatide, a Novel PTH Receptor 1 Agonist, in Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Mar 6:dgae121. doi: 10.1210/clinem/dgae121.
21. Gafni RI, Hartley IR, Roszko KL, et al. Efficacy and safety of encalaret in autosomal dominant hypocalcemia type 1. *N Engl J Med* 2023; 389:1245-7.
22. Kršek M, Čáp J, Šumník Z et al. Doporučený postup České endokrinologické společnosti pro diagnostiku a léčbu primární hyperparathyreózy a hypoparathyreózy. *Vnitr Lek* 2021, 67(Suppl.A).
23. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2019; 380(18): 1738-1747.
24. Gafni R, Guthrie L, Kelly M et al. Transient Increased Calcium and Calcitriol Requirements After Discontinuation of Human Synthetic Parathyroid Hormone 1-34 (hPTH 1-34) Replacement Therapy in Hypoparathyroidism *J Bone Miner Res* 2015 Nov;30(11):2112-8. doi: 10.1002/jbmr.2555.
25. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* 2007; 22(3): 286-296.
26. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;30(3): 312-321.

ZKRÁCENÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE. Před předepsáním si prosím prostudujte úplný Souhrn údajů o přípravku (SPC).

Yorvipath® 168 mikrogramů/0,56 ml / 294 mikrogramů/0,98 ml / 420 mikrogramů/1,4 ml injekční roztok v předplněném peru: Léčivá látka: PTH(1-34). **Složení:** Yorvipath® se skládá z PTH(1-34) dočasné konjugovaného k methoxypolyethylenglykolovému nosiči (mPEG) prostřednictvím linkeru. Koncentrace založená na PTH (1-34) je 0,3 mg/ml. Předplněné pero je k dispozici ve třech silách: pero s modrým tlačítkem 168 mikrogramů/0,56 ml s dávkou 6, 9 nebo 12 mikrogramů PTH (1-34); pero s oranžovým tlačítkem 294 mikrogramů/0,98 ml s dávkou 15, 18 nebo 21 mikrogramů PTH (1-34) a pero s vinové červeným tlačítkem 420 mikrogramů/1,4 ml s dávkou 24, 27 nebo 30 mikrogramů PTH (1-34). Další složky: kyselina jantarová, mannitol, metakresol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH) a voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek Yorvipath je substituční terapie parathormonem (PTH) indikovaná k léčbě dospělých s chronickou hypoparatyreózou. **Dávkování:** Doporučené dávky přípravku Yorvipath jsou vyjádřeny v mikrogramech PTH(1-34). Dávka má být individualizována na základě hladiny kalcia v séru. Optimální dávka po titraci je minimální dávka potřebná k prevenci hypokalcemie. Jedná se o dávku, která udržuje hladinu kalcia v séru v normálním rozmezí bez nutnosti podávání aktivních forem vitamínu D nebo doplňků kalcia nad rámec doporučené nutriční suplementace pro běžnou populaci (obecně méně než 600 mg denně). Dávky aktivních forem vitamínu D a doplňků kalcia bude třeba upravit před zahájením a během léčby přípravkem Yorvipath na základě hladiny kalcia v séru. Pacienti, kterým je podávána maximální dávka přípravku Yorvipath 60 mikrogramů denně a u kterých dochází k přetrvávající hypokalcemii, mohou vyžadovat současné podávání terapeutického kalcia a/nebo aktivních forem vitamínu D. **Před zahájením léčby přípravkem Yorvipath:** Sérový 25(OH) vitamin D má být v normálním rozmezí a kalcium v séru má být stabilní v normálním rozmezí nebo mírně pod ním (1,95–2,64 mmol/l [7,8–10,6 mg/dl]) na základě alespoň jedné laboratorní hodnoty nejméně dva týdny před první dávkou léčby. **Zahájení léčby přípravkem Yorvipath:** Doporučená zahajovací dávka je 18 mikrogramů jednou denně s následnou úpravou dávky v přírůstcích po 3 mikrogramech každých 7 dnů (viz obrázek 1). Rozsah dávek je 6 až 60 mikrogramů denně. Při zahájení léčby přípravkem Yorvipath je třeba upravit dávku aktivního vitamínu D nebo doplňků kalcia: V případě užívání aktivního vitamínu D: ● Pokud je hladina kalcia v séru $\geq 2,07$ mmol/l [$\geq 8,3$ mg/dl], je třeba aktivní vitamin D (kalcitriol nebo alfacalcidol) vysadit v den podání první dávky přípravku Yorvipath. Dávky doplňků kalcia mají být zachovány. ● Pokud je hladina kalcia v séru $< 2,07$ mmol/l [$< 8,3$ mg/dl], aktivní vitamin D má být snížen o ≥ 50 % v den podání první dávky přípravku Yorvipath. Dávky doplňků kalcia mají být zachovány. V případě, že se aktivní vitamin D neužívá: ● Doplňky kalcia mají být sníženy nejméně o 1 500 mg v den podání první dávky přípravku Yorvipath. Pokud jsou užívány dávky elementárního kalcia ≤ 1 500 mg denně, užívání doplňků kalcia se má zcela vysadit. Pokud jsou doplňky kalcia indikovány ke splnění dietních požadavků, lze namísto úplného přerušení užívání zvážit pokračování v užívání doplňků kalcia v dávkách ≤ 600 mg denně. **Udržovací léčba:** Udržovací dávka má být dávka, pomocí které lze dosáhnout hladiny kalcia v séru v normálním rozmezí, aniž by bylo nutné podávat aktivní vitamin D nebo terapeutické dávky kalcia. Volitelně lze pokračovat v suplementaci kalcia v množství dostatečném k tomu, aby byly splněny dietní požadavky (≤ 600 mg denně). Po dosažení udržovací dávky má být hladina kalcia v séru 25(OH) vitamínu D měřena podle zavedeného standardu péče. K dosažení normálních hladin v séru může být nutná suplementace 25(OH) vitamínu D (neaktivního vitamínu D). **Úprava dávky:** Během titrace je zapotřebí sledovat koncentraci kalcia v séru. Dávku přípravku Yorvipath lze zvyšovat v přírůstcích po 3 mikrogramech, pokud od předchozí změny dávky uplynulo alespoň 7 dnů. Dávka nesmí být zvyšována častěji než každých 7 dnů. Dávku přípravku Yorvipath lze snižovat v přírůstcích po 3 mikrogramech, ne však častěji než každé 3 dny, v reakci na hyperkalcemii. Kalcium v séru má být změřeno 7 dnů po první dávce a pro vhodné dávkování přípravku Yorvipath, aktivního vitamínu D a doplňků kalcia má být postupováno podle obrázku 1. Po každé následné změně 4 dávky přípravku Yorvipath, aktivního vitamínu D nebo doplňků kalcia má být změřena hladina kalcia v séru během 7 až 14 dnů a pacienti mají být sledováni z hlediska přítomnosti klinických příznaků hypokalcemie nebo hyperkalcemie. Dávky přípravku Yorvipath, aktivního vitamínu D a/nebo doplňků kalcia mají být upraveny. **Úprava dávky přípravku Yorvipath, aktivního vitamínu D a doplňků kalcia má být provedena ve stejný den Vynechaná dávka:** Pokud dojde k vynechání dávky o méně než 12 hodin, má být dávka podána co nejdříve. Pokud dojde k vynechání dávky o více než 12 hodin, má být dávka vynechána a následující dávka má být podána podle plánu. **Přerušení léčby:** Je zapotřebí vyhnout se přerušení denního podávání, aby se minimalizovalo kolísání PTH v séru. Přerušení nebo ukončení léčby může vést k hypokalcemii. Při přerušení nebo ukončení léčby na 3 nebo více po sobě jdoucích dávkách je nutné pacienty sledovat z hlediska přítomnosti známek a příznaků hypokalcemie a zvážit u nich měření hladiny kalcia v séru. Je-li to indikováno, má být obnovena léčba doplňky kalcia a aktivním vitamínem D. Po přerušení léčby má být léčba co nejdříve obnovena v předepsané dávce. Při obnově léčby po přerušení má být měřena hladina kalcia v séru a upravena dávka přípravku Yorvipath, aktivního vitamínu D a doplňků kalcia. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Přípravek se nemá používat u pacientů s pseudohypoparatyreózou. **Nežádoucí účinky: velmi časté:** reakce v místě vpichu, bolest hlavy, parestézie, nauzea, únava, **časté:** hyperkalcemie, hypokalcemie, závratě, synkopa, presynkopa, palpitační syndrom, posturální ortostatické tachykardie, ortostatické syndrom, orofaryngeální bolest, průjem, zácpa, zvracení, břišní diskomfort, bolest břicha, artralgie, myalgie, svalové záchvaty, muskuloskeletální bolest, astenie, žízeň, vyrážka, fotosenzitivní reakce, **méně časté:** hypertenze, bolest na hrudi,

nepříjemné pocity na hrudi, nykturie. **Další nežádoucí účinky:** polyurie, snížená hustota kostí. **Upozornění a opatření pro použití:** Pokud jste léčen(a) přípravkem Yorvipath, můžete mít nežádoucí účinky související s nízkou nebo vysokou hladinou vápníku v krvi. Výskyt těchto účinků je pravděpodobnější při zahájení léčby nebo při změně dávky. Lékař bude kontrolovat hladinu vápníku. K léčbě nebo prevenci těchto nežádoucích účinků Vám mohou být podávány další léky nebo Vám může lékař změnit dávku. Vysoká hladina vápníku v krvi může způsobit problémy, pokud užíváte léky, které obsahují srdeční glykosidy (např. digoxin nebo digitoxin). Lékař bude kontrolovat hladinu vápníku glykosidy a sledovat známky a příznaky. Pokud používáte přípravek Yorvipath a máte těžkou poruchu funkce ledvin nebo jater, bude lékař hladinu vápníku kontrolovat častěji. Informujte svého lékaře, pokud máte vyšší riziko vzniku zhoubného nádoru kostí zvaného osteosarkom. To je obzvláště důležité: pokud podstupujete nebo jste podstoupil(a) radiační léčbu kostí, pokud máte nádorové onemocnění kostí nebo jiný nádor, který se do kostí rozšířil, pokud máte onemocnění kostí, které zvyšuje riziko vzniku osteosarkomu (například máte-li Pagetovu nemoc), pokud krevní test ukáže nevysvětlitelné zvýšení alkalické fosfatázy v kostech. Pokud je u Vás riziko zlomenin kostí, lékař Vás vyšetří s ohledem na přítomnost osteoporózy. **Děti a dospívající:** Přípravek Yorvipath nemá být používán u dětí ani dospívajících mladších 18 let, protože v této věkové skupině nebyl hodnocen. **Další léčivé přípravky a přípravek Yorvipath:** Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) některý z následujících léků: léky k léčbě srdečních onemocnění obsahující srdeční glykosidy (jako je digoxin nebo digitoxin), léky používané k léčbě osteoporózy, jako jsou bisfosfonáty, denosumab nebo romosozumab, léky, které mohou ovlivnit hladinu vápníku v krvi, např. diuretika (tzv. „tablety na odvodnění“, jako je hydrochlorothiazid nebo furosemid), systémové kortikosteroidy (léky používané k léčbě zánětu) a lithium (lék používaný k léčbě poruch nálady). Je možné, že Vám lékař bude muset upravit dávku těchto léků nebo dávku přípravku Yorvipath. **Těhotenství:** Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem. Pokud otěhotníte během léčby, poraďte se ihned se svým lékařem. Existuje omezené množství informací o bezpečnosti přípravku Yorvipath u těhotných žen. Lékař rozhodne, zda můžete být léčena přípravkem Yorvipath během těhotenství. Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, lékař Vám může zkontrolovat hladinu vápníku. **Kojení:** Pokud kojíte nebo se chystáte kojit, poraďte se před použitím přípravku Yorvipath se svým lékařem. Lékař rozhodne, zda můžete být v období kojení léčena přípravkem Yorvipath. Pokud kojíte, lékař Vám může zkontrolovat hladinu vápníku. **Fertilita:** Není známo, zda má přípravek Yorvipath vliv na plodnost. **Rízení dopravních prostředků a obsluha strojů:** Přípravek Yorvipath nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se u Vás však objeví závrať, pocit závratě při vstávání nebo mdloby, neřídte ani neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe. **Přípravek Yorvipath obsahuje sodík:** Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod.

Držitel rozhodnutí o registraci: Ascendis Pharma Bone Diseases A/S Tuborg Boulevard 12 DK-2900 Hellerup Dánsko.

Datum první registrace: listopadu 2023.

Datum revize textu SPC: prosinec 2023.

Číslo kódu materiálu: 24YOR1001-CZ-cs.

Datum přípravy materiálu: září 2024.

Nežádoucí účinky mají být hlášeny. Nežádoucí účinky lze hlásit na adrese pharmacovigilance@er-kim.com.

Er-Kim Pharmaceuticals Bulgaria EOOD Adresa: p.k.1000, okres Triaditsa, Positano, ulice č. 9, Sofie

For further information please contact: czpharmacovigilance@er-kim.com.

Tento materiál je určen pouze pro zdravotnické pracovníky (lékaře a lékárníky).

Yorvipath (palopegteriparatid) registrovaný v EU / 11/2023, ATC skupina: H05AA05.

Yorvipath (palopegteriparatid) nemá zatím stanovenou úhradu.

Nežádoucí účinky léků je třeba hlásit na czpharmacovigilance@er-kim.com a pv@sveikuva.com a SUKL, který je k dispozici na <https://nezhadouciucinky.sukl.cz/>.

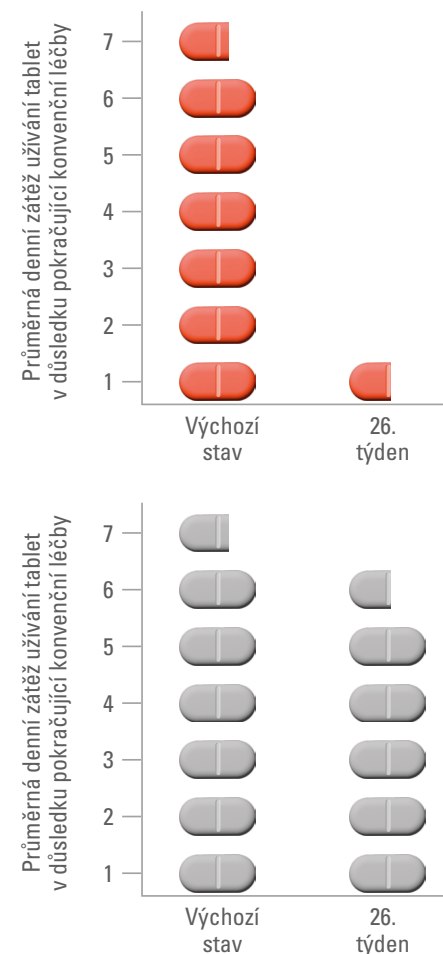
Definice pacienta s chronickou HypoPT, který není dostatečně kontrolován samostatnou konvenční léčbou, a u kterého by měla být zvážena substituční léčba PTH resp. léky vedoucími k obnovení účinků PTH dle doporučení České endokrinologické společnosti.¹

- a) Nemožnost udržet standardní léčbou optimální hladinu sérového kalcia (v dolním pásmu referenčního rozmezí event. mírně pod dolní referenční mez, bez dokumentovaných epizod hyperkalcémie) a/nebo častá přítomnost závažných symptomů hypokalcémie; nebo
- b) Dávka p.o. kalcia nebo aktivních analogů vitaminu D potřebná k udržení hladiny sérového kalcia bez symptomů hypokalcémie převyšuje 2,0 g kalcia denně nebo 1,5 µg kalcitriolu denně nebo 3 µg alfacalcidolu denně; nebo
- c) Opakující se hyperkalcémie více než 7,5 mmol/24 h u mužů a více než 6,25 mmol/24 h u žen a/nebo nefrolitiáza nebo nefrokalcinóza dle zobrazovacích metod; nebo
- d) Snížení GF <1,0 ml/s/1,73 m² (<60 ml/min/1,73 m²); nebo
- e) Hyperfosfatemie a/nebo kalcio-fosfátový produkt >4,4 mmol²/l²; nebo
- f) Prokazatelná klinicky závažná malabsorpce GIT, u které lze předpokládat žádné či minimální vstřebávání aktivních metabolitů vitaminu D a kalcia.

Yorvipath® umožňuje trvalou nezávislost na konvenční léčbě

9 z 10 pacientů ve skupině přípravku Yorvipath® (n=61) dosáhlo nezávislosti na konvenční léčbě^{#,†}

Yorvipath® významně^{##} snižuje zátěž užívání tablet oproti placebu[‡]



Všichni pacienti léčení přípravkem Yorvipath®, kteří dokončili studii, dosáhli úplného ukončení užívání aktivního vitaminu D během 8 týdnů.[†]

■ Skupina přípravku Yorvipath®^{††} (n=60)

■ Skupina placeba[‡] (n=19)

[#] Nezávislost na konvenční léčbě definovaná jako žádná léčba aktivním vitaminem D, suplementace kalcem v dávce ≤ 600 mg/den a žádné zvýšení předepsané dávky hodnoceného léku 4 týdny před návštěvou 26. týden.

^{##} p<0,0001.

[†] Příjem aktivního vitaminu D byl hodnocen u 60 pacientů, kteří dokončili zaslepenou část studie PaTHway fáze 3.2.

[‡] Obě skupiny byly současně léčeny konvenční léčbou (aktivní vitamin D a terapeutické dávky kalcia).

1. Yorvipath® Souhrn údajů o přípravku z listopadu 2023 je dostupný na: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_cs.pdf.

NOVÝ



v léčbě dospělých pacientů
s chronickou hypoparatyreózou

Nahrad'te, co chybí

Yorvipath® podporuje udržení aktivních hladin PTH
ve fyziologickém rozmezí po dobu 24 hodin.¹



* Obrázky produktů jsou pouze demonstrační, dostupné produkty se mohou v jednotlivých zemích lišit. Velikost obrázku neodpovídá skutečné velikosti.

1. Yorvipath® Souhrn údajů o přípravku z listopadu 2023 je dostupný na: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_cs.pdf.