

Onkologie

2025

3

www.solen.cz | www.onkologiecs.cz | ISSN 1802-4475 | Ročník 19 | 2025

HLAVNÍ TÉMA – PALIATIVNÍ PÉČE

Časná integrace paliativní péče (nejen) v onkologii

Úzkost, deprese a delirium v nemocniční paliativní péči – stručný přehled

Významná role existenciálního distresu při managementu léčby symptomů

INFORMACE

Ohlédnutí za osmi lety poskytování Mobilní specializované paliativní péče

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Febrilní neutropenie

Vitamin D a jeho klinické využití

Rastúca výzva malígneho melanómu: Stratégie pre zlepšenie starostlivosti

MEZIOBOROVÉ PŘEHLEDY

Hypersenzitivní lékové reakce a desenzitizace v onkologii

SDĚLENÍ Z PRAXE

Kožné metastázy karcinómů pochádzajúcich z viscerálnych orgánov – príspevok k problematike a opis prípadov z praxe

Kompenzace přerušení radioterapie u pacienta s karcinomem orofaryngu



Vitamin C (kyselina askorbová) 150 mg/ml 50 ml

Vitamin C Injektopas se používá k předcházení a léčbě nedostatku vitamínu C, které nelze odstranit výživou ani nahradit perorálním podáváním (podáváním ústy)¹

- ✓ Obecně dobře snášena¹
- ✓ Lze skladovat při pokojové teplotě (chlazení není nutné)*
- ✓ Bez konzervačních látek¹

1 lahvička = 1 dávka se 7,5 g vitamínu C



* Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem¹

Ing. Ivan Dyba
Key Account Manager
Pascoe Česko s.r.o.

Mobil: +420 603 216 965
Email: ivan.dyba@pascoe.com
www.pascoe.cz

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉKU: Vitamin C-Injektopas 7,5 g - Složení: 1 injekční lékovačka s 50 ml infuzního roztoku obsahuje 7,5 g kyseliny askorbové (150mg/ml), pomocné látky: hydrogenuhlíčan sodný, voda na injekci. Terapeutické indikace: Léčbu nedostatku vitamínu C nebo jeho zvýšené potřeby, kterou nelze dostatečně zabezpečit příjmem potravy nebo podáváním perorálních přípravků. Dávkování a způsob podávání*: Dávka parenterálního vitamínu C, která je potřebná k účinné léčbě, závisí na stupni oxidačního stresu a následném orgánovém poškození a dysfunkci. Pokud není předepsáno jinak, podává se až do objemu 50 ml injekčního roztoku denne pomalou intravenózní infúzí. Periferní intravenózní infuze (trvání přibližně 20 minut) léku Vitamin C-Injektopas (přibližně 100 mg/kg tělesné hmotnosti) po narezení 50 ml roztoku se 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo 50 ml vody na injekci, může udržet plazmatické hladiny askorbátu na suprafyziologických až normálních fyziologických hladinách 4 hodiny (až do 6 hodin). Toto se doporučuje za účelem rychlého dosažení tkáňových hladin a na potlačení oxidačního stresu. Při chronických stavech oxidačního stresu lze podání opakovat po několika dnech, dokud nedojde k úlevě od klinických symptomů. Kontraindikace: Precitlivlost na léčivo nebo na kteroukoli z pomocných látek. Vitamin C-Injektopas 7,5 g se nesmí používat u pacientů s onemocněním nebo predispozicí k ledvinovým kamenům nebo u pacientů s ledvinovou nedostatečností nebo při onemocnění s akumulací železa (talasémie, hemochromatóza, sideroblastická anémie). Zvláštní upozornění*: Pacientům s obstrukčním a restriktivním bronchiálním a plicním onemocněním lze podávat dávky jen do 7,5 g kyseliny askorbové denne. Interakce*: Informace pro diabetiky: Parenterální podávání kyseliny askorbové může interferovat s některými krevními testy na stanovení glukózy, které se používají u diabetiků a které jsou citlivé na redoxní potenciál. Nežádoucí účinky*: Kyselina askorbová je obecně dobře tolerována. Méně časté: průjem. Při akutních infekcích se podání přípravku Vitamin C-Injektopas 7,5 g spojovalo se zimnicí a zvýšenou teplotou. Předávkování: Případ předávkování nebyl zaznamenán. Balení*: 1 x 50 ml Datum první registrace: 27. únor 2013 Poslední revize textu: 7. února 2025. Upozornění: Přípravek je vázán na lékařský předpis. Způsob úhrady: přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Držitel rozhodnutí o registraci: Pascoe Pharmazeutische Präparate GmbH, Schiff enberger Weg 55, D-35394 Giessen, Německo www.pascoe.cz - info.cz@pascoe.com

Redení a podání*: po narezení 50 ml infuzního roztoku (lahvička) Vitamin C-Injektopas 7,5 g se 100 ml fyziologického roztoku NaCl, periferní intravenózní infuze (trvání přibližně 20 minut).

* Podrobné informace o přípravku Vitamin C-Injektopas 7,5 g je možné získat v SPC, nebo na adrese: Pascoe Česko s.r.o., Václavské náměstí 795/40, 110 00 Praha 1

Kompletní informace lze nalézt na:

www.sukl.cz

https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0201312

Odkazy - 1. VITAMIN C INJEKTOPAS, 150MG/ML INF CNC SOL 50ML, Koncentrát pro infuzní roztok, pouze na lékařský předpis (Rx), Souhrn údajů o přípravku. K dispozici na adrese: www.sukl.cz

Paliativní medicína jako součást moderní onkologie

Vážené čtenářky, vážení čtenáři, paliativní medicína prošla v posledních 10 letech v České republice bouřlivým rozvojem, který neustává, právě naopak, na rozjetý vlak naskakují lékaři i nelékaři všech odborností, onkologii nevyjímaje. Z okrajového tématu, spojovaného výhradně s terminální péčí, se stal plnohodnotný, samostatný medicínský obor, který zpočátku zaujal své pozice na onkologických klinikách velkých fakultních a krajských nemocnic, s postupným průnikem do neonkologických diagnóz a současným etablováním v regionech.

Jedním z hlavních pilířů současného pojetí paliativní péče je její časná integrace do léčebného procesu u pacientů s nevléčitelným nádorovým či nenádorovým onemocněním u paliativně relevantních diagnóz. Řada studií potvrdila, že včasná paliativní intervence v oblasti obecné či specializované paliativní péče vede kromě lepší kvality života také ke snížení psychické zátěže pacientů, rodin a zdravotníků,

a v neposlední řadě k racionálnějšímu využívání omezených zdrojů zdravotního systému. V současné době je mnoho aspektů poskytování paliativní péče možné považovat za medicínu založenou na důkazech.

Paliativní medicína představuje přístup, který dlouhodobě zdůrazňuje celostní pohled na pacienta ve všech jeho dimenzích (tělesná, psychická, sociální, spirituální) a ukazuje se jako nejvhodnější k zachování kvality života pacientů a rodin. Díky výzkumu se tento přístup v posledních letech objevil v doporučeních evropské i americké společnosti klinické onkologie.

V obecné paliativní péči, kterou by měl být schopen poskytnout každý lékař, se objevují pojmy jako identifikace pacientů s paliativní potřebami, hodnotová anamnéza, nebo plánování budoucí péče s ohledem na přání a priority nemocného. V oblasti symptomatologie je správná diagnostika a znalost farmakoterapie úzkosti, deprese a deliria nezbytná v každodenní onkologické praxi.

Je důležité připomenout, že paliativní medicína není synonymem pro pasivitu či vzdání se naděje. Naopak její filozofie vychází z aktivního, profesionálního a mezioborově koordinovaného přístupu. U pacientů s nevléčitelným onemocněním se péče posouvá od nemoci k člověku.

V odborné i laické veřejnosti zůstává role paliativní medicíny často mlhavá, bez jasných kontur, diskuze je zatížena mnoha předsudky z dob minulých, které nereflektují současné dění v tomto oboru. Kultivace diskuze mezi odborníky a pacienty je proto nezbytná.

Věřím, že vám toto číslo časopisu poskytne aktuální informace o možnostech paliativní medicíny a pomůže vám v péči o vaše pacienty a o sebe.

S úctou,

MUDr. Miroslav Žiaran

Komplexní onkologické centrum

Pardubického kraje

Multiscan, Pardubická krajská nemocnice

ONKOLOGIE ROČNÍK 19, 2025, ČÍSLO 3

TIRÁŽ

Redakční rada: prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., MUDr. Viera Bajčiová, CSc., prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., MUDr. Karel Cwierka, Ph.D., MUDr. Miroslav Důra, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., MUDr. Josef Chovanec, Ph.D., doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D., doc. MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., MUDr. Ivana Krajsová, MUDr. Juraj Kultán, MUDr. Marián Liberko, MUDr. Zdeněk Linke, prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MUDr. Vladimíra Stáhalová, doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., MUDr. Hana Šíffnerová, Ph.D., MUDr. Martin Špaček, Ph.D., doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D., doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Eva Kultánová, kultanova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Dřešová

Obchodní oddělení:

Ing. Krista Macková, mackova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, mob.: 606 657 148

Citační zkratka: Onkologie.

Registrace MK ČR pod číslem 17305

ISSN 1802-4475 (print)

ISSN 1803-5345 (on-line)

Časopis je indexován v: EMBASE, Scopus.

Články prochází recenzí.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné pěti čísel časopisu

včetně supplementu na rok 2025.

ČR: tištěná 1 350 Kč, elektronická 810 Kč.

Objednávky na www.solen.cz →

predplatne@solen.cz

nebo 585 204 335.



SOLE
let s vámi

SLOVO ÚVODEM

- 115** Miroslav Žiaran
Paliativní medicína jako součást moderní onkologie

HLAVNÍ TÉMA – PALIATIVNÍ PÉČE

- 119** Miroslav Žiaran, Kateřina Nechvátalová
Časná integrace paliativní péče (nejen) v onkologii
- 124** Tereza Foretová, Miroslav Žiaran
Úzkost, deprese a delirium v nemocniční paliativní péči – stručný přehled
- 131** Pavla Navrátilová
Významná role existenciálního distresu při managementu léčby symptomů

INFORMACE

- 134** Monika Marková
Ohlédnutí za osmi lety poskytování Mobilní specializované paliativní péče

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 137** Ondřej Lukáč, Lukáš Kohout
Febrilní neutropenie
- 144** Michal Kršek
Vitamin D a jeho klinické využití
- 152** Júlia Bartková, Soňa Hrižová, Sandra Harásková, Dušana Selecká, Gabriela Bakšová
Rastúca výzva malígneho melanómu: Stratégie pre zlepšenie starostlivosti

Oxynalón

oxykodon/naloxon

LÉČBA CHRONICKÉ BOLESTI S VÝSKYTEM OBSTIPACE²

Tablety s prodlouženým uvolňováním,
možné kombinovat s IR oxykodonem¹

Půlící rýha dělí tablety
na 2 stejné dávky¹



60 mg/30 mg
oxykodon/naloxon

80 mg/40 mg
oxykodon/naloxon

NOVĚ DOSTUPNÉ

STADA

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku 2. Metodické pokyny pro farmakoterapii chronické bolesti. Kolektiv autorů (Fricová, Hák, Hříb, Kozák, Lejško, Sláma, Sliva). Bolest 2022;25 (suppl 1): 32

Zkrácená informace o přípravku: OXYNALON 10 mg/5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, 20 mg/10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, 40 mg/20 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, 60 mg/30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, 80 mg/40 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Indikační skupina: nervový systém, analgetika, opioidní analgetika (anodyna), přírodní opiové alkaloidy. **Složení:** *Oxynalón 10 mg/5 mg:* jedna tableta obsahuje oxykodonu hydrochlorid 10 mg (což odpovídá oxykodonu 9 mg) a naloxonu hydrochlorid 5 mg (ve formě naloxonu hydrochlorid dihydrátu 5,45 mg, což odpovídá naloxonu 4,5 mg). *Oxynalón 20 mg/10 mg:* jedna tableta obsahuje oxykodonu hydrochlorid 20 mg (což odpovídá oxykodonu 18 mg) a naloxonu hydrochlorid 10 mg (ve formě naloxonu hydrochlorid dihydrátu 10,9 mg, což odpovídá naloxonu 9 mg). *Oxynalón 40 mg/20 mg:* jedna tableta obsahuje oxykodonu hydrochlorid 40 mg (což odpovídá oxykodonu 36 mg) a naloxonu hydrochlorid 20 mg (ve formě naloxonu hydrochlorid dihydrátu 21,8 mg, což odpovídá naloxonu 18 mg). *Oxynalón 60 mg/30 mg:* jedna tableta obsahuje 60 mg oxykodonu hydrochlorid (což odpovídá 54 mg oxykodonu) a 30 mg naloxonu hydrochlorid (jako 32,7 mg dihydrátu naloxonu hydrochlorid, což odpovídá 27 mg naloxonu). *Oxynalón 80 mg/40 mg:* jedna tableta obsahuje 80 mg oxykodonu hydrochlorid (což odpovídá 72 mg oxykodonu) a 40 mg naloxonu hydrochlorid (jako 43,6 mg dihydrátu naloxonu hydrochlorid, což odpovídá 36 mg naloxonu). **Indikace:** léčba silné bolesti, kterou lze přiměřeně zvládnout pouze pomocí opioidních analgetik. Přípravek Oxynalón je indikován k léčbě dospělých. **Dávkování a způsob užívání:** *Dospělí:* obvyklá počáteční dávka u pacientů, kteří opioidy doposud nedostávali, je 10 mg oxykodonu hydrochlorid/5 mg naloxonu hydrochlorid ve 12hodinových intervalech. Maximální denní dávka je 160 mg oxykodonu hydrochlorid a 80 mg naloxonu hydrochlorid. Přípravek Oxynalón je přípravek s prodlouženým uvolňováním, proto není určen k léčbě průlomové bolesti. Přípravek Oxynalón se užívá ve stanovené dávce dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu. Má být zvolena nejvyšší účinná analgetická dávka. K léčbě nemaligní bolesti obvykle postačí dávky do 40 mg/20 mg oxykodonu hydrochlorid/naloxonu hydrochlorid, ale mohou být nutné i vyšší dávky. **Porucha funkce ledvin:** je nutná opatrnost při podávání pacientům s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4). **Porucha funkce jater:** při podávání přípravku Oxynalón pacientům s lehkou poruchou funkce jater je nutná opatrnost (viz bod 4.4). U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater je přípravek Oxynalón kontraindikován (viz bod 4.3). **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost oxykodonu hydrochlorid/naloxonu hydrochlorid u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** perorální podání ve stanovených dávkách dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu. Tablety s prodlouženým uvolňováním je možné užívat s jídlem nebo bez jídla a mají se zapíjet dostatečným množstvím tekutiny. Tablety přípravku Oxynalón lze rozdělit na stejné dávky, ale nesmí se lámat, žvýkat ani drtit. **Doba užívání:** nepodávat déle, než je absolutně nezbytné. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1; těžká respirační deprese s hypoxií a/nebo hyperkapnií; těžká chronická obstrukční plicní nemoc; cor pulmonale; těžké bronchiální astma; paralytický ileus nevyvolaný opioidy; středně těžká až těžká porucha funkce jater. **Interakce:** současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4). Látky, které mají tlumivý účinek na CNS, zahrnují mimo jiné: další opioidy, gabapentiny (např. pregabalín), anxiolytika, hypnotika a sedativa (včetně benzodiazepinů), antidepresiva, antipsychotika, antihistaminika a antiemetika. **Hlavní nežádoucí účinky:** snížená chuť k jídlu nebo ztráta chuti k jídlu, insomnie, somnolence, závrat, bolest hlavy, vertigo, návaly horka, bolest břicha, zácpa, průjem, sucho v ústech, dyspepsie, zvracení, nauzea, flatulence, pruritus, kožní reakce, hyperhidróza, astenie, únava, změna nálad a osobnosti, snížená aktivita, psychomotorická hyperaktivita, škytávka, dysurie. **Upozornění:** **Respirační deprese:** hlavním rizikem nadměrného užívání opioidů je respirační deprese. **Poruchy dýchání související se spánkem:** opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie. Inhibitory MAO oxykodon/naloxon musí být podáván s opatrností u pacientů, kteří užívají inhibitory MAO, nebo kteří je užívali v průběhu minulých dvou týdnů. Opakované používání přípravku Oxynalón může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder OUD). Vyšší dávkování a delší léčba opioidy mohou zvýšit riziko vývoje OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Oxynalón může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. **Pediatrická populace:** použití u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje. Zneužívání: jakémukoliv zneužití oxykodonu/naloxonu drogově závislými osobami se má zabránit. **Těhotenství a kojení:** oxykodon/naloxon se má užívat v těhotenství pouze v případě, že prospěch převáží nad možnými riziky pro nenarozené dítě nebo novorozence. Kojení má být během léčby oxykodonem/naloxonem přerušeno. **Balení na trhu:** *Oxynalón 10 mg/5 mg* obsahující 60×1 tabletu s prodlouženým uvolňováním, *Oxynalón 20 mg/10 mg* obsahující 60×1 tabletu s prodlouženým uvolňováním, *Oxynalón 40 mg/20 mg* obsahující 60×1 tabletu s prodlouženým uvolňováním, *Oxynalón 60 mg/30 mg* obsahující 60×1 tabletu s prodlouženým uvolňováním, *Oxynalón 80 mg/40 mg* obsahující 60×1 tabletu s prodlouženým uvolňováním. **Podmínky uchovávání:** uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Datum první registrace:** Oxynalón 60 mg/30 mg a Oxynalón 80 mg/40 mg: **6. 8. 2024**; Oxynalón 10 mg/5 mg + Oxynalón 20 mg/10 mg + Oxynalón 40 mg/20 mg: **8. 1. 2021**. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo. **Registrační číslo:** Oxynalón 5 mg/2,5 mg: 65/117/16-C, Oxynalón 10 mg/5 mg: 65/118/16-C, Oxynalón 20 mg/10 mg: 65/119/16-C, Oxynalón 40 mg/20 mg: 65/120/16-C, Oxynalón 60 mg/30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/490/21-C, Oxynalón 80 mg/40 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/491/21-C. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku.**

Prohlášení o odpovědném užívání léků na bázi opioidů. Všeobecné úvahy k léčbě bolesti léčivými přípravky s účinkem opioidů. Ne všechny opioidy jsou schváleny k léčbě všech typů bolesti. Vždy se řiďte doporučeními pro konkrétní léčivé přípravky. Pro vytvoření terapeutického vztahu mezi pacientem a lékařem v průběhu diagnostiky a léčby bolesti je nezbytný individualizovaný přístup zaměřený na pacienta. (1) Pro zajištění optimální léčby opioidy: • V případech akutní i chronické bolesti je důležité optimálně využívat multimodální přístupy bez užití opioidů, než se přikročí k léčbě opioidy nebo jejich souběžnému užívání s jinými léky. (1) • Opioidní analgetika by se měla využívat pouze v případech, kdy se očekává, že přinesou z hlediska bolesti a funkce převážně nad riziky. (2) • Před předepsáním opioidních analgetik vyhodnotte rizikové faktory pacienta, které by mohly mít vliv na výslednou dávku opioidů. (1) • Při dlouhodobém užívání opioidů je třeba, aby lékař ve spolupráci s pacientem pravidelně přehodnocoval a pečlivě zvažoval přínosy a rizika pokračující léčby opioidy a poskytoval péči při zvyšování, udržování nebo snižování dávky. (2) • U všech pacientů provádějte pečlivý výběr, vyhodnocujte rizikové faktory zneužívání a provádějte pravidelné sledování a následné kontroly, aby se zajistilo řádné užívání opioidů v souladu s cíli léčby (intenzita a funkčnost bolesti), na nichž jste se s pacientem usnuli. (4-5) • Informujte pacienty o možných vedlejších účincích opioidů a o možnosti vzniku tolerance, návyku a závislosti. (4-5) • Závislost může vzniknout i tehdy, jsou-li opioidy užívány dle pokynů. (6) • Příznaky zneužívání opioidů je třeba sledovat a řešit. (4-5) • Pokud je schváleno a vybráno opioidní analgetikum k léčbě akutní bolesti, zvažte: • Užívání by mělo trvat co nejkratší možnou dobu. (1) • Pokud je schváleno a vybráno opioidní analgetikum k léčbě chronické bolesti, zvažte: • V léčbě opioidy pokračovat pouze v případě, že dojde ke klinicky významnému zlepšení bolesti a funkce, které převáží nad riziky pro bezpečnost pacienta. (2) • Při dlouhodobém užívání opioidů je nezbytné pacienta pravidelně monitorovat, klinicky kontrolovat a přehodnocovat úspěšnost tlášení bolesti, dopad léčby na životní styl, jakož i na fyzickou a psychickou pohodu, nežádoucí účinky a potřebu další léčby. (3-5) • Jak bude léčba opioidy ukončena, pokud přínosy nepřeváží nad riziky (nové doporučení CDC), včetně snižování dávky, pokud to bude možné. (1-2) **Pacientům i široké veřejnosti mohou pro odpovědné užívání opioidů posloužit přehledné vzdělávací materiály a informační kampaně na podporu zodpovědného užívání opioidů. (7)**

(1) DHHS Pain Management Best Practices Inter-Agency Taskforce Report May 2019 <https://www.hhs.gov/sites/default/files/pmtf-final-report-2019-05-23.pdf> (2) CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain – United States, 2022 Recommendations and Reports /November 4, 2022 / 71(3);1–95 (3) <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/r7103a1.htm> (3) O'Brien T et al. Eur J Pain 2017;21:3-192 (4) Faculty of Pain Medicine, Opioids Aware <https://fpm.ac.uk/opioids-aware> Accessed February 2024 (5) Kosten TR et al. Soc Pract. Perspect 2002;1:13-20 (6) Rosenblum A et al. Exp. Clin. Psychopharmacol. 2008;16(5):405-416 (7) OECD Health Policy: Addressing Problematic opioid use in OECD Countries May 2019 <http://www.oecd.org/health/addressing-problematic-opioid-use-in-oecd-countries-182860-en.htm>

Zastoupení v ČR:

STADA PHARMA CZ s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5 – Stodůlky, tel.: +420 257 888 111, www.stada-pharma.cz

STADA

Platné SPC



MEZIOBOROVÉ PŘEHLEDY

- 156** Tomáš Balner, Jaromír Bystroň
Hypersenzitivní lékové reakce a desenzitizace v onkologii

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 160** Vladimír Bartoš, Michal Urda
Kožné metastázy karcinómov pochádzajúcich z viscerálnych orgánov – príspevok k problematike a opis prípadov z praxe
- 165** Zdeňka Pechačová, Radka Lohynská, Tereza Drbohlavová
Kompenzace přerušení radioterapie u pacienta s karcinomem orofaryngu

ZAZNĚLO NA KONGRESE

- 169** David Salát
Fruzaqla – zásadní pokrok v léčbě dříve léčených pacientů s metastazujícím CRC
- 172** David Salát
Fruzaqla – to nejlepší z ASCO-GI – další analýzy celkového přežití pacientů ve studii FRESCO-2
- 172** David Salát
První zkušenosti s přípravkem Fruzaqla u pacientů s mCRC na našem pracovišti

**Odborné informace
pro vaši praxi –
nyní i na Instagramu!**



SOLEN MEDICAL EDUCATION

- Zajímavosti z odborných akcí
- Odemčené články
- Klinické kvízy napříč obory
- Soutěže o předplatné a registrace na kongresy
- Propojení s komunitou mladých i zkušených lékařů

Sledujte nás na @solen_cz a nechte si předepsat medicínu, která vás baví: přehledně, pravidelně a s respektem k vaší odbornosti.

Časná integrace paliativní péče (nejen) v onkologii

Miroslav Žiaran¹, Kateřina Nechvátalová²

¹Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Pardubice

²Oblastní charita Chrudim, Domácí hospicová péče, Chrudim

Časná integrace paliativní péče v onkologii se dostala do popředí zájmu pro svůj potenciál zlepšit kvalitu života pacientů s nádorovým onemocněním. Tento přístup poskytuje komplexní podporu pacientům od okamžiku diagnózy, řeší fyzické a emoční potřeby současně s protinádorovou léčbou. Dostupná data zdůrazňují výhody tohoto přístupu. Mimo zvýšenou kvalitu života je to i lepší zvládnutí symptomů, snížení nákladů na zdravotní péči a v některých případech prodloužení celkového přežití. I přes tato známá data o přínosech integrace paliativní péče praktické kroky velmi zaostávají. Důvodem jsou nízká informovanost poskytovatelů zdravotní péče, omezený přístup pacientů k paliativní péči či stigma, které s sebou pojem paliativní péče může nést. Časná paliativní péče upřednostňuje péči zaměřenou na pacienta, která respektuje individuální preference a umožňuje pacientům aktivně se podílet na rozhodování o léčbě. Tento přístup představuje transformativní model onkologické péče, který nabízí multidisciplinární podporu během celé protinádorové léčby i po jejím ukončení.

Klíčová slova: paliativní péče, onkologie, časná integrace.

Early integration of palliative care (not only) in oncology

Early integration of palliative care in oncology has gained traction for its potential to improve the quality of life of patients with cancer. This approach provides comprehensive support from the moment of diagnosis, addressing both physical and emotional needs alongside anticancer treatment. Available data highlight the advantages of this approach. Beyond enhancing quality of life, it also improves symptom management, reduces healthcare costs and, in some cases, extends overall survival. Despite these well-documented benefits of integrating palliative care, practical implementation remains significantly far behind. The reasons include low awareness among healthcare providers, limited patient access to palliative care, and the stigma attached to palliative care. Early palliative care prioritizes patient-centred care, respecting individual preferences and enabling patients to actively participate in treatment decisions. This approach represents a transformative model of oncology care, offering multidisciplinary support throughout the entire course of anticancer treatment and beyond.

Key words: palliative care, oncology, early integration.

Úvod

Časná integrace paliativní péče v onkologii získává v posledních letech na významu díky mnoha výhodám pro pacienty, zdravotnický personál i zdravotnické systémy. Přelomovou studií na téma tohoto sdělení byla práce Temelové a spol., kteří v roce 2010 prokázali významné zlepšení kvality života pacientů s metastatickým nádorem plic (1). Včasné za-

hájení paliativní péče zlepšuje management symptomů vyvolané nevléčitelnou nemocí či protinádorovou léčbou, což u pacientů zvyšuje adherenci k léčbě (2). Časná paliativní péče usnadňuje komunikaci mezi pacienty, rodinami a poskytovateli zdravotní péče. Pomáhá pacientům a jejich rodinám lépe porozumět jejich prognóze a informovaně se rozhodovat o své léčbě (3). Studie ukázaly, že časná integrace pa-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(3):119-123

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.023>

Článek přijat redakcí: 16. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 15. 4. 2025

MUDr. Miroslav Žiaran

ziaran.miroslav@gmail.com

liativní péče může snížit náklady na zdravotní péči tím, že předchází zbytečným hospitalizacím či agresivním a marným terapeutickým intervencím (4). Vhodně načasované zahájení paliativních intervencí může vést k prodloužení celkového přežití pacientů se zhoubnými nádory (5). V případě zapojení paliativních týmů se pacientům i rodinám dostává emoční a psychosociální podpory, což jim pomáhá zvládat psychologické a existenciální výzvy, které nádorové onemocnění přináší (6). Další výhodou je péče zaměřená na pacienta s důrazem na cíle, hodnoty a preference pacienta. To vede k personalizovanějšímu přístupu v průběhu života v nemoci (7). A nakonec pacienti a jejich rodiny hlásí vyšší spokojenost s péčí v případě, že je paliativní péče integrována časně (8).

Vývoj a etablování paliativní péče v onkologii

V šedesátých letech 20. století vzniklo moderní hospicové hnutí, jehož průkopnicí byla Cicely Saundersová. Svou knihou „The Management of Terminal Illness“ publikovanou v roce 1967 položila základy paliativní a hospicové péče. Práce zahrnuje klíčové poznatky a principy týkající se péče o pacienty s pokročilým a terminálním onemocněním. Saundersová zde formuluje svou vizi komplexního a soucitného přístupu k péči o pacienty blížící se ke konci života. Představuje koncept „total pain“ a zdůrazňuje, že pacienti prožívají fyzické, emocionální, sociální a duchovní utrpení. Prosazuje zřizování hospiců jako specializovaných zařízení pro poskytování péče na konci života. Považuje hospice za místa, kde pacienti mohou získat holistickou péči, léčbu bolesti a emoční podporu. Zdůrazňuje důležitost péče zaměřené na pacienta respektující přání, hodnoty a preference (9).

V roce 1988 byla založena European Association for Palliative Care (EAPC) s cílem rozšířit paliativní péči v Evropě a působit jako centrum pro všechny, kteří pracují nebo mají zájem o oblast paliativní péče na vědeckých i klinických pracovištích (10). V tom samém roce vznikla podobná organizace i v USA pod názvem „The Academy of Hospice Physicians“, dnes známá jako „American Academy of Hospice and Palliative Medicine“ (11).

Zpočátku byla paliativní péče primárně určená pro pacienty v terminálním stadiu

onemocnění. Postupně se ale integrovala do časnějších fází onkologického onemocnění. V roce 2002 Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, WHO) zavedla formální definici paliativní péče zdůrazňující její důležitost v managementu život ohrožující nemoci v dokumentu „National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines, 2nd edition.“ Paliativní péči definuje jako přístup k nemocnému, který zlepšuje kvalitu života pacientů a jejich rodin v situaci život ohrožující nemoci prostřednictvím prevence a úlevy od utrpení prostředky časně identifikace a bezchybného zhodnocení a léčby bolesti a ostatních fyzických, psychosociálních a spirituálních problémů. Tato publikace také zmiňuje kontinuitu péče, kdy potřeba paliativní péče vzrůstá, jak se pacient blíží ke konci života, a naopak, potřeba léčby, která modifikuje průběh nemoci v čase, klesá (Tab. 1, Obr. 1) (12).

Na základě doporučení WHO byla vypracována doporučení paliativní péče specifická pro onkologii, která poskytují rámec pro integraci paliativní péče v průběhu protinádorové terapie. Americká „National Comprehensive Cancer Network“ vydala poslední aktualizované doporučení pro paliativní péči v onkologii v listopadu 2024 (13). Poslední aktualizace evropské „European Society for Medical Oncology“ pro paliativní péči vyšla roce 2023 (14).

V roce 2008 vznikla Česká společnost paliativní medicíny, jako klíčová organizace, která sdružuje odborníky a zdravotnické pracovníky v oblasti paliativní péče. Společnost se podílí na vzdělávání zdravotnického personálu i laické veřejnosti, zvyšování dostupnosti paliativní péče a standardizaci postupů (15). Nevyléčitelné nemocní onkologičtí pacienti mají k dispozici 18 lůžkových hospiců a cca 50 týmů mobilní specializované paliativní péče (16).

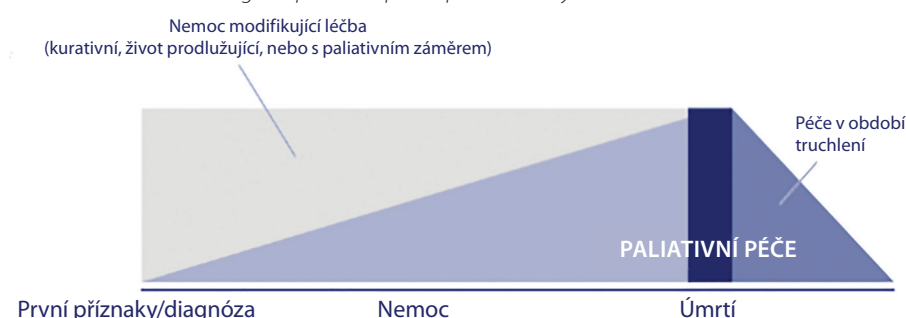
Tab. 1. Tradiční chápání časně paliativní péče

Poskytuje úlevu od bolesti a jiných symptomů
Považuje život a umírání za přirozené procesy
Neurychluje ani neoddaluje smrt
Integruje psychologické a spirituální aspekty v péči o pacienta
Poskytuje podpůrný systém, který umožňuje pacientům žít tak aktivně, jak je to možné až do smrti
Poskytuje podpůrný systém pro rodinu v průběhu pacientovy nemoci a v truchlení
Používá týmový přístup
Zlepšuje kvalitu života a může také pozitivně ovlivnit průběh nemoci
Je aplikovatelná časně v průběhu nemoci ve spojení s jinými terapiemi, které mají za cíl prodloužení života, jako například chemoterapie nebo radioterapie

Tab. 2. Časná paliativní péče v moderní personalizované onkologii (upraveno dle Petrillo et al.)

Léčba symptomů vyvolaných nádorem	Pravidelné přehodnocování přínosů a rizik symptomové léčby, např. dlouhodobé léčby opioidy pro chronickou nádorovou bolest
Psychosociální podpora	Podpora ve zvládání nejistoty a adaptaci na změny identity, mezilidských vztahů a funkčních schopností, včetně schopnosti pracovat, které jsou spojené s pokročilým nádorovým onemocněním
Prohlubování porozumění nemoci	Rozvíjení prognostického uvažování a uvědomění v kontextu nejistých a vysoce variabilních výsledků léčby, včetně výjimečných odpovědí na léčbu
Personalizace medicínského rozhodování a přechodů v péči	Podpora rozhodování zaměřeného na pacienta v otázkách onkologické léčby, hospitalizací a využití hospicové péče
Management nežádoucích účinků léčby	Spolupráce s týmem onkologů na identifikaci a řešení akutních, pozdních a dlouhodobých toxicit spojených s protinádorovou léčbou

Obr. 1. WHO model integrace paliativní péče v průběhu nevyléčitelného onemocnění



V onkologické komunitě je paliativní péče stále víc uznávána jako základní součást onkologické léčby. V České republice je paliativní péče integrální součástí téměř všech komplexních onkologických center. V zahraničí je kladen stále větší důraz na časnou integraci paliativní péče. Tento posun v myšlení má za cíl mimo lepší kontrolu symptomů zajistit také emocionální podporu a zlepšení kvality života již v době diagnózy nevyléčitelného nádorového onemocnění, ne až v jeho terminálním stadiu (17).

V rámci pilotního projektu Ministerstva zdravotnictví ČR v letech 2019 až 2021, který se zaměřil na zavedení konziliárních týmů paliativní péče (KTPP) v nemocnicích, bylo ošetřeno více než čtyři tisíce pacientů. Z těchto pacientů tvořili 55 % onkologičtí pacienti, přičemž přibližně polovina všech pacientů dostala péči v samotném závěru života. Zavedení KTPP v nemocnicích přineslo zlepšení kvality života pro nemocné a jejich rodiny, a to i přes nepříznivý průběh nemoci. Týmy získaly respekt mezi lékaři a dalšími zdravotníky v nemocnicích. Dotazníkové šetření u zaměstnanců ukázalo, že stojí o podporu a konzultaci paliativních týmů.

V roce 2025 je v České republice paliativní péče pevně etablovanou součástí zdravotnictví. Je poskytována pacientům s pokročilým nevyléčitelným onemocněním onkologickým i neonkologickým. Samostatná právní úprava pro paliativní péče neexistuje. Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách vyjmenovává druhy zdravotní péče, mimo jiné je zahrnuta i péče paliativní a v §5 definována jako péče za účelem zmírnění utrpení a zachování kvality života u pacientů s nevyléčitelnou nemocí (18).

Prínosy časně integrace paliativní péče v onkologii

V roce 2010 Temelová a spol. publikovali přelomovou práci „Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer“, která představuje milník v oblasti onkologie a paliativní péče. Práce řeší otázku načasování paliativní péče u pacientů s metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic. Představila nový přístup k integraci paliativní péče, kdy tato byla zahájena od okamžiku diagnózy spolu se standardní onkologickou léčbou. Primárním cílem bylo posoudit dopad

tohoto přístupu na kvalitu života pacientů, na zvládání symptomů a emoční pohodu. Pacienti, u kterých byla paliativní péče zahájena časně, uváděli nejen zlepšení kvality života, ale také lepší náladu a lepší kontrolu symptomů ve srovnání s těmi, kteří dostávali samotnou protinádorovou léčbu. Bylo dosaženo prodloužení celkového přežití v experimentálním rameni o 3 měsíce (1).

Na základě práce Davida Hui a spol. ASCO uznala potřebu integrovat paliativní péči do standardní péče o pacienty se zhoubnými nádory. Včasné zahájení paliativní péče zlepšilo management symptomů vyvolané nevyléčitelnou nemocí či protinádorovou léčbou, což u pacientů zvýšilo adherenci k léčbě (2).

Zavedení paliativní péče při stanovení diagnózy nevyléčitelného nádorového onemocnění usnadňuje komunikaci mezi pacienty, jejich rodinami a zdravotníky. Tím je podporováno lepší porozumění prognóze a posílena schopnost informovaného rozhodování. V roce 2009 se komunikaci u pacientů s nádorovým onemocněním na konci života zabýval Back a spol. (3). Poskytuje několik doporučení (Tab. 2).

Včasné zahájení paliativní péče u onkologických pacientů může vést ke snížení nákladů na zdravotní péči tím, že předchází zbytečným hospitalizacím a agresivním, neúčinným léčebným zásahům. Tomuto tématu se věnovala randomizovaná kontrolovaná studie ENABLE III. Studie srovnávala pacienty, kteří dostávali časnou paliativní péči spolu se standardní onkologickou léčbou, s těmi, u kterých byla paliativní péče zařazena později v průběhu onemocnění. Kromě zvýšení kvality života, snížení depresivních symptomů, lepšího zvládnutí stresu spojeného s rakovinou či léčbou odhalila studie trend směrem k potenciálním úsporám nákladů ve skupině s časnou paliativní péčí. Snížení nákladů bylo dosaženo především snížením počtu hospitalizací a snížením agresivních, často marných, intervencí (5).

Tématem přínosu nemocničních paliativních týmů se zabývala metaanalýza od Liu a spol. Výsledky naznačují pozitivní dopad nemocniční paliativní péče na zvládání symptomů, kvalitu života i emocionální pohodu pacientů. Při zapojení nemocničních paliativních týmů pacienti hlásili lepší zkušenost s hospitalizací. Metaanalýza ukazuje, že pacienti, kteří byli v péči paliativních týmů, měli kratší hospitalizaci, a také naznačuje sníženou nemocniční úmrtnost na JIP i na standardních odděleních (19).

Ve studii Wright et al. pacienti, kteří se zapojili do diskuze o konci života, zaznamenali zlepšení svého duševního zdraví. Tyto diskuze byly spojeny se sníženou mírou deprese a úzkosti u pacientů se život ohrožujícím onemocněním. Pacienti, kteří měli tyto diskuze, s větší pravděpodobností obdrželi lékařskou péči, která respektovala jejich preference a přání. Rozhovory pozitivně ovlivnily emocionální a psychickou pohodu pečujících osob během období truchlení, sníženo bylo také riziko komplikovaného truchlení (8).

Navzdory uvedeným výhodám praktické kroky k implementaci časně paliativní péče do onkologické praxe zaostávají. V rámci Komplexních onkologických center v České republice jsou běžně dostupné paliativní ambulance i konziliární týmy paliativní péče (KTPP), pacienti mají k dispozici návaznou specializovanou paliativní péči ve formě kamenné či mobilní hospicové péče. Bylo by tedy možné očekávat pevné etablování časně paliativní péče do onkologie. Situace je ale v onkologické komunitě neutěšená. Tým českých autorů (33) inicioval elektronický dotazník Survivo 2024 k hodnocení spolupráce paliatrů a onkologů, který zahrnoval 8 otázek pro onkology. Návratnost dotazníku byla 5,3 %, což vypovídá mnohé. U onkologů, kteří dotazník vyplnili, lze předpokládat bližší vztah k paliativní péči.

Tab. 3. Doporučení ke zlepšení komunikace s pacienty a mezi zdravotníky (upraveno dle Back et al.)

Otevřená a upřímná komunikace s respektem, empatií a citlivostí
Emocionální podpora a vytváření prostředí, kde pacienti mohou vyjadřovat své obavy a naděje
Sdílené rozhodování s podporou ve vyjadřování svých hodnot a preferencí
Vzdělávání zdravotníků v efektivní komunikaci
Mezioborová spolupráce lékařů, sester, sociálních pracovníků, psychologů a duchovních
Vedení dokumentace se záznamy o preferencích pacientů
Kulturní kompetence

Bariéry a námitky v paliativní péči (nejen) onkologických pacientů

Bariéry

- Omezený přístup k paliativní péči – nedostatečná infrastruktura v rámci zdravotnictví, geografická (ne)dostupnost, nedostatečné povědomí laické a odborné veřejnosti o možnostech paliativní péče (20).
- Stigma – mylná představa, že paliativní péče se rovná „vzdání se“, nebo že je určena výhradně terminálním pacientům (21).
- Nedostatek odborníků v oblasti specializované paliativní péče – od zdravotníků je vyžadováno nejen hluboké porozumění principům paliativní péče, ale také dovednosti a citlivost k jejich aplikaci ve správném čase na správném místě (22).
- Sdílené rozhodování – začlenění hodnot pacienta do rozhodovacího procesu není obvykle běžnou součástí onkologické péče, pacienti by se neměli stávat jenom pasivními příjemci péče, ale měli by být aktivními účastníky rozhodovacího procesu (23).

Námitky

Paliativní péče může být chápána jako rezignace na kurativní léčbu

- Paliativní péče není alternativou onkologické léčby, jde o komplementární přístup, pacienti mohou být léčeni všemi dostupnými modalitami protinádorové léčby.
- Paliativní péče se zaměřuje na poskytování úlevy od symptomů vyvolaných nádorem a také zmírňování nežádoucích účinků onkologické léčby, a zároveň se zabývá emocionálními a psychologickými aspekty pacientovy zkušenosti.
- Některé studie kromě výše uvedeného prokázaly i prodloužení celkového přežití pacientů, když byla paliativní péče zahájena časně (1, 5, 24).

Paliativní péče přidává další vrstvu péče a zvyšuje zátěž zdravotnického systému

- ASCO a ESMO zdůrazňují, že paliativní péče by měla být bezproblémově integrována do kontinua péče o pacienty s rakovinou.
- Včasná paliativní intervence může vést k efektivní alokaci zdrojů.

- Poskytováním péče zaměřené na pacienta a ne jen nemoc je možné vyhnout se zbytečným, neúčelným či marným intervencím.
- Intervence paliativních týmů může vést ke snížení agresivity léčby, zvýšené adherence k léčbě a snížené potřebě nákladných či invazivních intervencí.

Časná paliativní péče může pacientům způsobit psychické obtíže

- Při sdělení závažné zprávy může dojít k přechodnému zhoršení psychického stavu. Špatné zprávy jsou často složité, nepředvídatelné, jejich vnímání je subjektivní a jejich chápání se rozvíjí v čase. Schopnost vnímání pacientů v průběhu sdělování závažné zprávy je omezená (36).
- Onkolog může nastalou situaci mírnit či řešit strukturovaným rozhovorem, komunikací přizpůsobenou schopnostem a stavu pacienta, zapojením empatie a podpory emocí, zapojením vizuálních či psaných pomůcek, prozkoumáním potřeb pacienta, podporováním naděje („step-by-step pairing“) (36).
- Komplexní přístup tedy může v čase snížit psychické potíže tím, že pacientům poskytne nástroje, jak se s jejich nemocí vyrovnat.
- Pocit zvýšené kontroly nad situací, který je dosažen sdíleným rozhodováním také může snížit úzkost a mírnit psychické potíže.
- Součástí týmu paliativní péče jsou psychologové, lékaři a sestry. Jsou školeni v základech psychologické a emoční podpory a aplikují přístup zaměřený na pacienta.

Specifika paliativní péče v moderní onkologii

Narůstající počet linií protinádorové léčby

European Academy of Cancer Sciences si dala v roce 2020 za cíl dosáhnout desetileté přežití u pacientů se zhoubnými nádory v Evropské unii na úrovni 75 % (25). Ilustrativním příkladem možností léčby je metastatický renální karcinom, kdy v současné době můžeme volit imunoterapii a cílenou léčbu. K dispozici je celkem sedm tyrozín-kinázových inhibitorů, dva mTOR inhibitory a 3 imunoterapeutika. Možné je nasazení třetí a vyšší linie (26). Výjimkou v nejsou ani pacienti

s pěti liniemi paliativní léčby a mnohaletým přežitím v terénu generalizovaného nádorového onemocnění.

Protinádorová léčba v posledních 30 dnech života

Pokroky v protinádorové léčbě posledních dvaceti let přinesly kromě prodloužení celkového přežití i možnost hlubokých a dlouhotrvajících odpovědí na léčbu, prozatím bez specifického markeru, který by umožňoval selektovat pacienty, kteří této odpovědi dosáhnou. V důsledku uvedeného se rozhodovací proces, který se týká zahájení, pokračování či ukončení protinádorové léčby, stal složitější. Vyžaduje pečlivé zvážení povahy nádorového onemocnění, dostupných dat, očekávání pacienta a rodiny.

První zpráva o úmrtnosti pacientů léčených protinádorovou léčbou v posledních 30 dnech života byla publikována v roce 2008 – National Confidential Inquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD) ve Spojeném království. Hlášena byla míra úmrtnosti v posledních 30 dnech při probíhající protinádorové léčbě na úrovni 2 % (27). Od té doby byla zveřejněna data z několika center, kde se míra úmrtnosti pohybovala od 1 % v Austrálii do 38 % v Německu (28).

Imunoterapie

Prvním schváleným léčivem z této skupiny byl v roce 2011 ipilimumab v léčbě generalizovaného maligního melanomu (29). Od té doby pronikla imunoterapie do neoadjuvantní, adjuvantní i paliativní léčby mnoha zhoubných nádorů. Specifikem imunoterapie je dosažení fáze plateau v Kaplan-Meirově křivce celkového přežití u metastatických nádorů. Například u metastatického maligního melanomu v 5 letech přežívá 52 % pacientů, kteří podstoupili duální imunoterapii a křivka přežití je již ve fázi plateau (30). V současnosti neexistuje široce používaný marker s dostatečnou prediktivní schopností, který by umožnil selektovat pacienty, u kterých dojde k trvalým odpovědím. Z toho vyplývá vyšší míra léčby imunoterapií v posledních 30 dnech života (28). Moderní metody léčby vedou k větší míře prognostické nejistoty. Jak bylo zmíněno výše, této skutečnosti je třeba přizpůsobit komunikaci s pacienty a připustit, že v současné onkologii léčba pokročilých nádorových onemocnění v posledním měsíci života nemusí být známkou neadekvátní péče.

„Cancer survivorship“

Kombinace stárnoucí populace, efektivnějších a rozšířenějších preventivních programů a pokroků v protinádorové léčbě vede k vyšší prevalenci pacientů v dlouhodobé remisi nádorového onemocnění (31). Je nutné více zvažovat dopady rozhodnutí související s léčbou na kvalitu života pacientů. Aby bylo možné účinně uspokojit potřeby přeživších, je nezbytná multidisciplinární spolupráce mezi onkology, paliatry, geriatry a poskytovateli primární péče (32).

LITERATURA

1. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):733-742.
2. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):96-112. doi: 10.1200/JCO.2016.70.1474. Epub 2016 Oct 28. PMID: 28034065.
3. Back AL, Anderson WG, Bunch L, et al. Communication about cancer near the end of life. *Cancer*. 2008;113(7 Suppl):1897-1910. doi: 10.1002/cncr.23653. PMID: 18798531; PMCID: PMC3123252.
4. Stephens S. Hospital-based palliative care: cost-effective care for patients with advanced disease. *J Nurs Adm*. 2008;38(3):143-145. doi: 10.1097/01.NNA.0000310724.20419.12. PMID: 18327063.
5. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, et al. Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1438-1445. doi: 10.1200/JCO.2014.58.6362. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25800768; PMCID: PMC4404422.
6. Chochinov HM. Dignity and the essence of medicine: the A, B, C, and D of dignity conserving care. *BMJ*. 2007;335(7612):184-187. doi: 10.1136/bmj.39244.650926.47. PMID: 17656543; PMCID: PMC1934489.
7. Epstein RM, Street RL Jr. The values and value of patient-centered care. *Ann Fam Med*. 2011;9(2):100-103. doi: 10.1370/afm.1239. PMID: 21403134; PMCID: PMC3058655.
8. Wright AA, Zhang B, Ray A, et al. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *JAMA*. 2008;300(14):1665-1673. doi: 10.1001/jama.300.14.1665. PMID: 18840840; PMCID: PMC2853806.
9. Saunders C. The Management of Terminal Illness: First published by Hospital Medicine Publications London:1967:1-29. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198570530.003.0016>.
10. Radbruch L, Ling J, Hegedus K, et al. European Association for Palliative Care: forging a vision of excellence in palliative care in Central and Eastern European and former Soviet Union countries. *Journal of pain and symptom management*. 2018;55(2):S117-S120.
11. Lupu D, Dale. American Academy of Hospice and Palliative Medicine Workforce Task Force. Estimate of current hospice and palliative medicine physician workforce shortage. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(6):899-911. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.07.004. PMID: 21145468.
12. World Health Organization. National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines (2nd ed.). Geneva: World Health Organization; 2002.
13. NCCN [online]. [Accessed 9 March 2024]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf.

Nové toxicity spojené s imunoterapií

Imunoterapie, která se stala významnou součástí onkologické léčby, přináší nové výzvy v podobě imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAE, immune-related adverse events), které mohou postihnout kterýkoliv orgán či tkáň. IrAE mohou být závažné a vyžadovat zcela nové přístupy k symptomové péči (37).

Závěr

Paliativní péče v onkologii prošla v posledních letech hlubokou transformací. Stala

se integrální součástí onkologické léčby, neomezují se tedy pouze na podporu na konci života. Zaměřuje se kromě fyzických i na emocionální, psychologické a duchovní potřeby pacientů a jejich rodin. Podobně jako se onkologie v současnosti posouvá ke stále větší personalizaci protinádorové léčby, je vhodné přistupovat ve stejném duchu k pacientům a jejich potřebám i v rámci časné paliativní péče, což může nejen zlepšit zkušenost pacienta, posilnit vztah pacienta a lékaře, ale také přispět k efektivnější a informovanější spolupráci.

14. ESMO. ESMO clinical practice guidelines: Supportive and palliative care. ESMO [online]. [Accessed 9 March 2024]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/supportive-and-palliative-care>.
15. Česká společnost paliativní medicíny ČLS JEP. Česká společnost paliativní medicíny [online]. [Accessed 9 March 2024]. Available from: <https://www.paliativnimedicina.cz/>.
16. Fórum mobilních hospiců [online]. [Accessed 9 March 2024]. Available from: <https://www.mobilnihospice.cz/>.
17. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):96-112. doi: 10.1200/JCO.2016.70.1474. Epub 2016 Oct 28. PMID: 28034065.
18. 372/2011 Sb. Zákon O zdravotních službách. Zákony pro lidi [online]. [Accessed 9 March 2024]. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-372>.
19. Liu X, Dawod Y, Wonnapharhown A, et al. Effects of hospital palliative care on health, length of stay, and in-hospital mortality across intensive and non-intensive care units: A systematic review and metaanalysis. *Palliat Support Care*. 2017;15(6):741-752. doi: 10.1017/S1478951516001164. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28034065.
20. Hui D, Kim YJ, Park JC, et al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review. *The oncologist* 2014-0312. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25480826; PMCID: PMC4294615.
21. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, et al. Perceptions of palliative care among patients with advanced cancer and their caregivers. *CMAJ*. 2016;188(10):E217-E227. doi: 10.1503/cmaj.151171. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27091801; PMCID: PMC4938707.
22. Centeno C, Garralda E, Carrasco JM, et al. The palliative care challenge: analysis of barriers and opportunities to integrate palliative care in Europe in the view of national associations. *J Palliat Med*. 2017;20(11):1195-1204. doi: 10.1089/jpm.2017.0039. Epub 2017 May 16. PMID: 28509657.
23. Vranceanu AM, Cooper C, Ring D. Integrating patient values into evidence-based practice: effective communication for shared decision-making. *Hand Clin*. 2009;25(1):83-96. vii. doi: 10.1016/j.hcl.2008.09.003. PMID: 19232919.
24. Sochor M, Sláma O, Loučka M. Časná integrace paliativní péče do standardní onkologické péče – benefit, limitace, bariéry a druhy paliativní péče [Early Integration of Palliative Care into Standard Oncology Care - Benefits, Limitations, Barriers and Types of Palliative Care]. *Klin Onkol*. 2015;28(3):171-176. Czech. doi: 10.14735/amko2015171. PMID: 26062618.
25. Berns A, Ringborg U, Celis JE, et al. Towards a cancer mission in Horizon Europe: recommendations. *Mol Oncol*. 2020;14(8):1589-1615. doi: 10.1002/1878-0261.12763. PMID: 32749074; PMCID: PMC7400777.

26. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha [online]. [Accessed 15 September 2023]. Available from: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
27. Mordt D, Lansdown M, Smith N, et al. For better, for worse? a review of the care of patients who died within 30 days of receiving systemic anti-cancer therapy. *The National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death*. 2008.
28. Nguyen M, Sean Ng YK, Shum E, et al. Anticancer therapy within the last 30 days of life: results of an audit and re-audit cycle from an Australian regional cancer centre. *BMC palliative care*. 2020;19(1):1-10.
29. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Eng J Med*. 2010;363(8):711-723.
30. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez J, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Eng J Med*. 2019;381(16):1535-1546.
31. SVOD Analýza [online]. [Accessed 28 February 2024]. Available from <https://www.svod.cz/>.
32. Bluethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the „Silver Tsunami“: Prevalence Trajectories and Comorbidity Burden among Older Cancer Survivors in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(7):1029-1036. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0133. PMID: 27371756; PMCID: PMC4933329.
33. Vokurka S, Rusonová K, Sláma O, et al. Jak je vnímán význam paliativní péče a spolupráce s paliatry z pohledu českých onkologů? Paliativní medicína. 2024;5(4):1-5.
34. Petrillo LA, Jones KF, El-Jawahri A, et al. Why and how to integrate early Palliative Care into cutting-Edge Personalized Cancer Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2024;44(3):e100038. doi: 10.1200/EDB_100038. PMID: 38815187.
35. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Pilotní projekt paliativní péče v nemocnicích přinesl základy pro standardizaci a rozvoj paliativní péče v ČR [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2023 [cit. 14. 4. 2025]. Available from: <https://mzd.gov.cz/tiskove-centrum-mz/pilotni-projekt-paliativni-pece-v-nemocnicich-prinesl-zaklady-pro-standardizaci-a-rozvoj-paliativni-pece-v-cr/>.
36. Stiefel F, Bourquin C, Salmon P, et al. Communication and support of patients and caregivers in chronic cancer care: ESMO Clinical Practice Guideline ESMO Open. 2024;9(7):103496. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103496. Epub 2024 Jun 18. PMID: 39089769; PMCID: PMC11360426.
37. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017;21(1):89. doi: 10.1186/s13054-017-1678-1. PMID: 28407743; PMCID: PMC5391608.

Úzkost, deprese a delirium v nemocniční paliativní péči – stručný přehled

Tereza Foretová, Miroslav Žiaran

Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Multiscan, s.r.o., Pardubická krajská nemocnice
Oddělení klinické a radiační onkologie, Nemocnice Pardubice

Jedním z cílů paliativní péče je zajištění komfortu a zlepšení kvality života pacientů s nevyléčitelným onemocněním. Většina pozornosti bývá věnována zejména fyzickým symptomům, ale nesmíme zapomínat, že duševní zdraví pacienta hraje klíčovou roli v celkovém procesu péče. Úzkost, deprese a delirium patří mezi nejčastější psychické poruchy v paliativní péči a významně ovlivňují kvalitu života pacientů i jejich rodin. Tyto stavy jsou často nedostatečně rozpoznány nebo podhodnoceny, přestože efektivní intervence mohou výrazně zlepšit duševní i celkovou pohodu nemocných. V tomto přehledu jsou shrnuty základní charakteristiky jednotlivých poruch, jejich prevalence v kontextu paliativní medicíny, diagnostické výzvy a současné možnosti farmakologické i nefarmakologické léčby. Cílem je poskytnout stručné, prakticky využitelné informace pro zdravotníky se zájmem o oblast nemocniční paliativní a podpůrné péče. Vzhledem k rozsahu problematiky není cílem vyčerpávající a podrobný přehled.

Klíčová slova: paliativní péče, úzkost, deprese, delirium.

Anxiety, depression, and delirium in hospital palliative care – a brief overview

One of the fundamental objectives of palliative care is to ensure patient comfort and enhance quality of life in the context of incurable illness. While clinical attention has traditionally centred on the management of physical symptoms, the significance of psychological well-being should not be underestimated. Mental health constitutes an integral component of comprehensive palliative care, influencing the overall care trajectory. Anxiety, depression, and delirium represent the most prevalent psychiatric disorders encountered in palliative settings, each exerting a substantial impact on patients and their families. Despite their high prevalence, these conditions are frequently underdiagnosed or inadequately treated. This review aims to summarize current knowledge on the clinical features, prevalence, and diagnostic challenges associated with anxiety, depression, and delirium in palliative care as well as an overview of pharmacological and non-pharmacological treatment options. This article is intended as a concise resource for inpatient healthcare professionals engaged in palliative and supportive care. Given the scope of the topic, the aim is not to provide an exhaustive or detailed review.

Key words: palliative care, anxiety, depression, delirium.

Úvod

Úzkost a deprese patří mezi nejčastější psychiatrické symptomy u pacientů v paliativní péči. Neléčená úzkost a deprese nejen zhoršují celkovou kvalitu života, ale mají zásadní vliv na bolest a další tělesné symptomy.

Úzkost a deprese mohou ztížit přijímání reality a také adaptaci na nové životní okolnosti. Delirium může mít nepříznivý dopad zejména na kognitivní funkce pacienta, což dále zvyšuje zátěž pro pacienta i jeho rodinu (1, 2, 3, 4, 6).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(3):124-130

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.024>

Článek přijat redakcí: 16. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 15. 5. 2025

MUDr. Miroslav Žiaran

ziaran.miroslav@gmail.com

Pacient s nevléčitelným onemocněním čelí a vyrovnává se s řadou zásadních změn a musí se adaptovat na nově vzniklé situace. Doposud soběstačný pacient se s progresí choroby stává závislým na pomoci druhých, přestává být schopen pečovat sám o sebe a již nemůže vykonávat všechny aktivity, které mu do života vnášely radost. Tyto všechny změny postupně vedou ke změně psychiky pacienta. Objevují se nové negativní emoce, jako je strach, hněv a smutek. Toto vše může vést ke vzniku úzkostně-depresivní poruchy. Zátěž spojená s péčí o nemocného člena rodiny může mít negativní dopad také na rodinu pacienta. Péče o nevléčitelně nemocného pacienta je náročná časově, finančně a zejména psychicky (5).

Úzkost

Úzkost je psychický stav charakterizovaný pocitem napětí, strachu a nervozity. Představuje běžnou a dočasnou emoční reakci na stresující podnět. Úzkostná porucha je klinicky významný psychopatologický stav charakterizovaný nadměrnou, neadekvátní a přetrvávající úzkostí, která narušuje každodenní fungování a obvykle vyžaduje odbornou intervenci. Prevalence úzkostných poruch se v paliativní péči pohybuje mezi 6,8–13,3 % (1).

Příčiny vzniku

Úzkost může být vyvolána mnoha faktory. Někdy je příčinou úzkosti nedostatek informací, jindy zase obavy z dalšího vývoje zdravotního stavu nebo strach ze smrti. U většiny pacientů s nevléčitelným onemocněním jde zejména o strach ze samotného umírání. Tento strach může být spojen s obavami z bolesti, ztráty kontroly, opuštění blízkých nebo z nejistoty, co bude po smrti. U některých lidí může tento strach vyvolat až silné úzkostně-depresivní stavy (1, 2, 4).

Klinický obraz

Mezi projevy úzkosti řadíme neklid, agitovanost, tachykardii, hyperventilaci i poruchy spánku. Úzkostný pacient může méně komunikovat a více se vyhýbat kontaktu se svým okolím. Na druhé straně mohou nastat situace, kdy je naopak příznakem úzkosti nadměrná komunikace a nutkání sdělit všechny prožitky a informace zrychleně. Pacientovo vnímání

a jeho komunikace s okolím může být úzkostí doslova paralyzována (4, 5).

Diagnostika

Základním nástrojem pro diagnostiku úzkosti u pacienta v paliativní péči je pečlivý rozhovor s pacientem a jeho rodinou. Je důležité zjistit, jak pacient vnímá svou nemoc, jaké jsou jeho obavy a jak prožívá změny ve svém životě. V neposlední řadě se zaměřujeme i na osobní anamnézu pacienta, tedy výskyt úzkosti nebo depresí v minulosti. U pacientů, kteří nejsou schopni komunikovat, hraje roli i pozorování pacienta. Všimáme si výše uvedených příznaků (3).

Terapie

Stavy úzkosti u pacienta můžeme ovlivnit dvěma způsoby, a to pomocí psychofarmak a psychoterapie. Obecnou podpůrnou psychoterapií by měl umět poskytnout každý zdravotnický pracovník. V případě speciální psychoterapie je velice důležitá mezioborová spolupráce. V tomto případě hraje klíčovou roli psycholog či psychiatr, který může vést psychoterapii u pacienta. Optimální je kombinace obou metod, tedy psychoterapie v kombinaci s psychofarmaky.

Obecně v paliativní péči farmakologickou terapii volíme i podle prognózy pacien-

ta. U pacientů s prognózou v řádech měsíců volíme léky ze skupiny antidepresiv. U pacientů s prognózou kratší jsou indikovány benzodiazepiny. Nevýhodou užívání léků ze skupiny benzodiazepinů je přetrvávající denní útlum, ospalost, poruchy pozornosti a ataxie. U starších pacientů je zvýšené riziko pádů. Při jejich dlouhodobém užívání hrozí riziko vzniku závislosti (5, 6).

Deprese

Deprese je psychické onemocnění, které se řadí mezi afektivní poruchy. Depresivní pacient je negativní vůči sobě i svému okolí, ztrácí o cokoliv zájem a není schopen provádět jakékoliv aktivity. Nevidí v ničem smysl a nic ho netěší. Odhadovaná prevalence se u pacientů v paliativní péči pohybuje od 24 % do 70 % (12).

V klinické praxi může být složité navzájem odlišit smutek a depresivní poruchu. Smutek je přirozeným projevem a přiměřenou reakcí na těžkou životní situaci. Obvykle odeznívá s časem a podporou okolí. I přes smutek může člověk prožívat radost a je schopen zapojit se do společných aktivit. Deprese na straně druhé je psychická porucha, kdy přetrvává pocit beznaděje a prázdnoty většinu dne a téměř každý den. Depresivní pacient se izoluje od svého okolí a není schopen cítit

Tab. 1. Přehled benzodiazepinových a nebenzodiazepinových anxiolytik (25–27)

Benzodiazepinová anxiolytika				
Látka	Mechanismus účinku	Poločas eliminace	Indikace	Poznámky
Diazepam	Agonista GABA receptoru	44–48 h	Úzkost, křeče, premedikace	Rychlý nástup účinku, dlouhý poločas, aktivní metabolity.
Alprazolam	Agonista GABA receptoru	11–15 h	Úzkost, panická porucha	Vysoké riziko závislosti, rychlý nástup účinku.
Midazolam	Agonista GABA receptoru	~3 h	Sedace, premedikace	Velmi krátký poločas, vhodný pro krátkodobé použití.
Lorazepam	Agonista GABA receptoru	10–14 h	Úzkost, status epilepticus	Nepodléhá metabolismu CYP450, vhodný při jaterní dysfunkci.
Nebenbenzodiazepinová anxiolytika				
Látka	Mechanismus účinku	Poločas eliminace	Indikace	Poznámky
Pregabalin	Vazba na $\alpha_2\delta$ podjednotku Ca^{2+} kanálů	~6 h	GAD, sociální fobie	Rychlý nástup účinku, nízké riziko závislosti.
Olanzapin	Antagonista 5-HT _{2A} /D ₂ receptorů	21–54 h	Schizofrenie, bipolární porucha	Off-label pro úzkost, metabolické NÚ.
Kvetiapin	Antagonista 5-HT _{2A} /D ₂ receptorů	6–7 h	Schizofrenie, bipolární porucha	Off-label pro GAD, sedativní účinek.

GABA – kyselina gama-aminomáselná, CYP450 – cytochrom P450, GAD – generalizovaná úzkostná porucha, 5-HT_{2A} – 5-hydroxytryptamin(serotonin)2A receptor, D₂ – dopaminový receptor 2, NÚ – nežádoucí účinky

radost. Bez adekvátní léčby tento stav přetrvává a může se s časem zhoršovat. Mezi symptomy, které přispívají k diagnóze deprese, patří i vyjadřovaná přání zemřít nebo žádosti o eutanazii. Časté jsou také poruchy spánku, poruchy chuti k jídlu a chronické bolesti nereagující na léčbu (8).

Je třeba odlišit také tzv. anticipační smutek, což je typ smutku, který člověk prožívá ještě před ztrátou. V paliativní péči obvykle v situaci, kdy očekáváme smrt blízkého člověka. Objevuje se ještě před úmrtím pacienta a zahrnuje smutek, strach ze ztráty, pocity viny, úzkost a psychické vyrovnání se s blížícím se koncem. Prožívá ho jak rodina a blízcí, tak sám umírající pacient. Může pomoci připravit se na smrt, usnadnit proces truchlení po ztrátě a poskytnout čas na rozloučení (7).

Rizikové faktory

Rizikovými faktory deprese u pacientů v paliativní péči jsou abúzus alkoholu či jiných drog, nedostatečná psychosociální podpora a zázemí pacienta, výskyt deprese či suicidálních pokusů v osobní či rodinné anamnéze a v neposlední řadě nedostatečně mírněná bolest. Symptomatická deprese se typicky vyskytuje u pacientů po mozkových příhodách, pacientů s hypotyreózou nebo u pacientů s epilepsií. Nesmíme zapomínat také na iatrogenní depresi vyvolanou léčbou somatického onemocnění – depresi může být způsobena i farmakoterapií, například ACE inhibitory, kortikoidy či chemoterapeutiky (5).

Diagnostika

Stejně jako u diagnostiky úzkosti je na prvním místě v diagnostice deprese pohovor s pacientem. V rámci rozhovoru s pacientem klademe cílené otázky a všímáme si výše uvedených příznaků. Praktickou a snadnou pomůckou je i dotazníková diagnostika, která nám může pomoci také v rámci screeningu deprese. Příkladem je PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) dotazník obsahující 9 otázek, které hodnotí přítomnost a závažnost depresivních příznaků. Dále můžeme využít HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), který neobsahuje somatické příznaky. Výhodou při diagnostice jsou také informace od okolí pacienta (13).

Terapie

V léčbě depresivního pacienta je stejně jako v terapii úzkosti nejvhodnější formou kombinace psychoterapie a psychofarmak ve formě antidepresiv, včetně ketaminu (10).

Antidepresiva a jejich využití v paliativní péči

Specifickou skupinou v léčbě nejen depresivních stavů, ale také úzkosti tvoří SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) a SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu). Nejčastěji užívanými léčivými ze skupiny SSRI jsou sertralin a (es)citalopram. Anxiolytický i antidepresivní účinek těchto léků se dostaví opožděně, většina pacientů cítí zlepšení až po 3–4 týdnech. Na počátku léčby mohou pacienti paradoxně pociťovat prohloubení úzkosti. Je vhodné toto období překrýt a podávat současně s SSRI i benzodiazepiny. Při zahajování léčby je třeba opatrná titrace, začínáme nižšími dávkami, a pokud je to nutné, dávku postupně navyšujeme. Je třeba myslet na to, že sertralin i citalopram ve vyšších dávkách mohou prodlužovat QT interval. Venlafaxin ze skupiny SNRI má stejné účinky jako sertralin nebo citalopram, ale navíc můžeme využít jeho analgetického účinku, tedy jako koanalgetikum. Při léčbě SSRI i SNRI je třeba myslet na lékové interakce a riziko rozvoje serotoninového syndromu (12).

Tricyklická antidepresiva, jako je amitriptylin anebo dosulepin, již nebývají první volbou v léčbě depresivně-úzkostných poruch zejména pro jejich značné nežádoucí účinky (anticholinergní a antihistaminergní). Mezi nežádoucí účinky při jejich užití patří tachykardie, zácpa, sucho v ústech, sedace. V paliativní péči můžeme tato antidepresiva použít jako koanalgetikum. Dosulepin je vhodný v případě úzkosti při agitované depresi (12).

Mirtazapin a trazodon mají anxiolytické účinky, ale jejich účinnost na úzkostnou symptomatiku je nižší než u léčiv ze skupiny SSRI, SNRI nebo tricyklických antidepresiv. Můžeme využít zejména hypnotického účinku těchto léčiv (14).

V paliativní péči je možné off-label použití methylfenidátu ke zmírnění únavy vyvolané nádorovým onemocněním, dále v léčbě depresivních symptomů s rychlým nástupem účinku a ke zlepšení bdělosti při hypoaktivním deliriu či apatii. Jeho stimulační efekt na centrální nervový systém umožňuje zlepšení kvality života pacientů s omezenou prognózou, avšak vyžaduje pečlivou indikaci vzhledem k možným kardiovaskulárním a neuropsychiatrickým nežádoucím účinkům (29, 30).

Delirium

Delirium můžeme definovat jako neuropsychiatrický syndrom, pro který je charakteris-

Tab. 2. Farmakoterapie deprese (upraveno dle 15, 28)

Skupina antidepresiv	Příklady účinných látek	Mechanismus účinku	Nežádoucí účinky
SSRI	sertralin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, citalopram	Zvýšení dostupnosti serotoninu inhibicí jeho zpětného vychytávání	Nevolnost, insomnie, sexuální dysfunkce, úzkost
SNRI	venlafaxin, duloxetin	Zvýšení dostupnosti serotoninu a noradrenalinu	Hypertenze, pocení, nespavost, úzkost
TCA	amitriptylin, imipramin, nortriptylin, klomipramin	Zvýšení 5-HT a NA, anticholinergní účinky	Sedace, ortostatická hypotenze, sucho v ústech, kardiotoxicita
NaSSA	mirtazapin	Blokáda α_2 receptorů, zvýšení NA a 5-HT, blok 5-HT _{2/3} receptorů	Sedace, zvýšená chuť k jídlu, přírůstek hmotnosti
NDRI	bupropion	Zvýšení DA a NA inhibicí jejich reuptake	Nespavost, agitace, sucho v ústech
MAOI	fenelzin, tranlycypromin	Trvalá inhibice degradace monoaminů	Riziko hypertenzní krize, lékové a dietní interakce
Psychostimulancia	Methylfenidát	Inhibice zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu	Riziko insomnie, ztráta chuti k jídlu, potenciál zneužívání, zvýšení kardiovaskulárního rizika

SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, TCA – tricyklická antidepresiva, NaSSA – noradrenergní a specificky serotoninergní antidepresiva, NDRI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu, MAOI – inhibitory monoaminoxidázy, 5-HT – 5-hydroxytryptamin (= serotonin), NA – noradrenalin, DA – dopamin

elicea®

potahované tablety
5 mg, 10 mg, 20 mg

escitalopramum

Prověřená Vašimi zkušenostmi.
Již 16 let na trhu v ČR.¹

Elicea – pro léčbu deprese a úzkosti²



Široká škála indikací
umožňuje léčbu různých typů pacientů.²



Pro aktivní populaci
protože escitalopram reprezentuje: rychlost, účinnost, bezpečnost
a jednoduchost.^{2, 3, 4, 5}

ELICEA

Název přípravku: Elicea 5 mg, Elicea 10 mg, Elicea 20 mg, potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje escitalopramum 5 mg, 10 mg nebo 20 mg (ve formě 6,39 mg, 12,78 mg nebo 25,56 mg escitalopramu oxalátu). **Indikace:** Depresivní epizody, panická porucha s agorafobií nebo bez ní, sociální úzkostná porucha (sociální fobie), generalizovaná úzkostná porucha, obsedantně kompulzivní porucha. **Dávkování a způsob podání:** Depresivní epizody: Obvyklá dávka je 10 mg 1× denně. Maximální dávka je 20 mg denně. K získání odpovědi na léčbu deprese jsou obvykle nutné 2–4 týdny. Po ústupu příznaků je třeba pokračovat nadále v léčbě po dobu alespoň 6 měsíců. Panická porucha s agorafobií nebo bez ní: První týden se doporučuje počáteční dávka 5 mg s následujícím zvýšením dávky na 10 mg denně. Maximální účinnosti se dosahuje zhruba po 3 měsících. Léčba trvá několik měsíců. Sociální úzkostná porucha (SUP): Obvyklá dávka je 10 mg 1× denně. K ústupu příznaků dochází obvykle během 2–4 týdnů. Dle individuální odpovědi pacienta na léčbu může být dávka následně snížena na 5 mg nebo zvýšena na maximální dávku 20 mg denně. SUP je chronické onemocnění a proto se doporučuje léčba po dobu 12 týdnů. Dlouhodobá léčba pacientů reagujících na léčbu byla studována po dobu 6 měsíců a lze ji individuálně uvažovat, aby se předešlo relapsu. Generalizovaná úzkostná porucha: Počáteční dávka je 10 mg 1× denně. Maximální dávka je 20 mg denně. QCD je chronické onemocnění, je třeba pacienty léčit po dostatečnou dobu, aby se zajistilo, že jsou plně uzdraveni. U pacientů starších 65 let je úvodní dávka 5 mg 1× denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné zvýšit dávku až na 10 mg denně. Přípravek Elicea se nemá užívat při léčbě dětí a dospívajících mladších než 18 let. U pacientů s mírným nebo středním poškozením jater se doporučuje počáteční dávka 5 mg denně po dobu prvních 2 týdnů léčby. Dle individuální odpovědi pacienta na léčbu lze dávku zvýšit na 10 mg denně. Opatrnost a zvláště pečlivá titrace dávky se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů, u kterých je známo, že jsou pomalí metabolizátoři enzymového systému CYP2C19, se doporučuje během prvních 2 týdnů léčby počáteční dávka 5 mg denně. Dle individuální odpovědi pacienta na léčbu lze dávku zvýšit na 10 mg denně. Pokud se léčba escitalopramem ukončuje, je třeba dávku snižovat postupně po dobu 1–2 týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení. Přípravek se podává v jedné denní dávce společně s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na escitalopram nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku. Současná léčba neselektivními, ireverzibilními inhibitory monoaminooxidázy (inhibitory MAO). Kombinace escitalopramu s reverzibilními inhibitory MAO-A (např. moklobemid) nebo reverzibilními neselektivními inhibitory MAO linezolidem. Escitalopram je kontraindikován u pacientů se získaným prodloužením QT intervalu nebo se syndromem vrozeného dlouhého QT intervalu. Je kontraindikováno současné užívání escitalopramu s léčivými přípravky, u nichž je známo, že prodloužují QT interval. **Zvláštní upozornění:** U některých pacientů s panickou úzkostnou poruchou se při zahájení léčby antidepresivy mohou zvýraznit symptomy úzkosti. Podávání escitalopramu by mělo být ukončeno, pokud se objeví záchvaty poprvé nebo se zvýší četnost záchvatů. Opatrnost u pacientů s anamnézou mánie/hypománie, u pacientů s ischemickou chorobou srdce, u pacientů se signifikantní bradykardií, u pacientů s nedávno prodělaným akutním infarktem myokardu nebo nekompenzovaným srdečním selháním, u pacientů s glaukomem s uzavřeným komorovým úhlem nebo s glaukomem. U pacientů s diabetem může léčba přípravky SSRI narušit kontrolu glykémie. Deprese a také další psychiatrická onemocnění, jsou spojená se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy. Léčba SSRI může být doprovázena výskytem akutizace, hypotermie, případů podkožního krvácení. Escitalopram způsobuje na dávce závislé prodloužení QT intervalu. SSRI včetně escitalopramu mohou mít vliv na velikost zornice vedoucí k mydriaze. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce. Přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. **Interakce:** Kombinace vyžadující opatření při užívání: Současné podávání se serotonergními léčivými přípravky (například tramadol, buprenorphin, sumatriptan a další triptany) může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění. Opatrnost při současném užívání s přípravky schopnými snižovat práh pro vznik záchvatů, jako jsou například antidepresiva (tricyklická, SSRI), neuroleptika (fenothiaziny, thioxanteny a butyrofenony), melflochin, bupropion a tramadol. Další možné interakce: lithium, tryptofan, tiazolika, tečkována, omeprazol, esomeprazol, fluvoxamin, lansoprazol, tiklopidin, cimetidin, desipramin, metoprolol, perorální antikoagulační se současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Elicea se nemá užívat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné a pouze po pečlivé úvaze mezi poměrem rizika a prospěchu. Je nutné se vyvarovat náhlého ukončení léčby během těhotenství. Během léčby escitalopramem se kojení nedoporučuje. Obsažené údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Ačkoli nebyl prokázán vliv escitalopramu na duševní funkce nebo na psychomotorické schopnosti, je třeba vzít v úvahu, že některé psychofarmaka může ovlivnit schopnost usudku a obvyklých dovedností. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce se objevují nejčastěji během 1. nebo 2. týdne léčby a jejich intenzita a frekvence obvykle při pokračování léčby klesá. Velmi často se může vyskytnout bolest hlavy a nauzea. Často pak: snížená nebo zvýšená chuť k jídlu, zvýšené hladině, úzkost, neklid, abnormální sny, pokles libida, anorgasmie (u žen), insomnie, somnolence, závrat, parestezie, třes, sinusitida, zívání, průjem, zácpa, zvracení, sucho v ústech, zvýšené pocení, artralgie, myalgie, únava, převrácení, muži: poruchy ejakulace a impotence. Nejčastější příznaky z vysazení: závrat, smyslové poruchy (včetně parestezie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, třes, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a zrakové poruchy. **Balení:** 30 potahovaných tablet po 5 mg, 10 mg nebo 20 mg a 56 a 98 potahovaných tablet po 10 mg. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Datum poslední revize textu: 31. 10. 2021.

Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko.

Reg. č.: 5 mg: 30/602/08-C, 10 mg: 30/603/08-C, 20 mg: 30/604/08-C.

Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Nepletřte veřejnou informační službu: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/cz/elicea-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o., Sokolovská 192/79, 180 00 Praha 8 – Karlín, Tel. +420 221 115 115, www.krka.cz

Literatura: 1. IQVIA database, Elicea Launch date 2009. 2. SPC Elicea 3. Llorca PM et al. Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. Int J Clin Pract 2005; 59 (3): 268–75. 4. Kils DC, Wade AG, Andersen HF et al. Baseline severity of depression predicts antidepressant drug response relative to escitalopram. Expert Opin Pharmacother 2009; 10 (6): 927–36. 5. Kaps P, Zupanc N. Neintervenční skríning bezpečnosti a účinnosti escitalopramu (Ecytara®) v zdravlivých depresích v anksiozních moten. Med Razgl 2012; 51: 229–34.

KRKA

tická náhle vzniklá porucha vědomí, porucha pozornosti, myšlení, kognice a vnímání. Toto vše je doprovázeno také změnou nálady, poruchami spánku a poruchou psychomotoriky. Může se jednat o přechodný a potencionálně reverzibilní stav, se kterým se setkáváme u řady pacientů, nejen u nevléčitelně nemocných. U onkologicky nemocných pacientů se delirium vyskytuje v rozmezí od 15 % do 45 %. V rámci terminálních stavů až u 85 % nemocných (5).

Rizikové faktory

Rizikové faktory dělíme na potenciálně ovlivnitelné a neovlivnitelné. Mezi potenciálně ovlivnitelné faktory řadíme senzorické oslabení (tedy poruchy sluchu a zraku), imobilizaci (pacient se zavedenými katétry, probíhající infuzní terapie), léčiva (sedativa, opiáty, kortikosteroidy), abstinenci syndrom (nikotin, alkohol nebo jiné návykové látky), akutní neurologické onemocnění (nejčastěji cévní mozková příhoda), interkurentní onemocnění (infekce, malnutrice, anémie, dehydratace), bolest, emoční stres, dlouhodobá spánková deprivace a v neposlední řadě pobyt na jednotkách intenzivní péče (JIP, ARO). Mezi neovlivnitelné faktory řadíme věk pacienta nad 65 let, mužské pohlaví, demenci či jiný kognitivní deficit, polymorbiditu, anamnézu pacienta (dříve proběhlá cévní mozková příhoda, neurologické onemocnění, opakované pády či poruchy chůze), chronické renální či hepatální onemocnění, onkologické onemocnění (zejména u postižení CNS) (20).

Příčiny vzniku deliria u pacientů v paliativní péči

U pacientů v paliativní péči patří mezi hlavní vyvolávající příčiny vzniku deliria infekce (například bronchopneumonie, močová infekce), dále léky a jejich vysazení (typicky benzodiazepiny a opiáty), zácpa či retence moči, patologie CNS, hypoxie a metabolické poruchy (5).

Klinický obraz

Dle klinických projevů dělíme delirium na hypoaktivní, hyperaktivní a smíšené. Mezi příznaky hyperaktivního deliria patří agitovanost, agresivní chování, psychomotorický neklid, halucinace a bludy, hlasité slovní projevy. Pacient s hyperaktivním deliriem ohrožuje sebe i své okolí. Hypoaktivní delirium se

Tab. 3. Rizikové faktory vzniku deliria (upraveno dle 20)

Ovlivnitelné	Neovlivnitelné
Senzorické oslabení (poruchy zraku, sluchu)	Věk pacienta nad 65 let
Imobilizace a dlouhodobá spánková deprivace	Mužské pohlaví
Zneužívání alkoholu/drog a jejich náhlá abstinence	Demence či jiný kognitivní deficit
Interkurentní onemocnění (např. infekce, malnutrice, anémie, dehydratace, metabolické poruchy)	Polymorbidita
Akutní neurologické onemocnění (např. cévní mozková příhoda)	Anamnéza pacienta (např. dříve prodělaná cévní mozková příhoda)
Stres a bolest	Chronické renální či hepatální onemocnění
Léčiva	Onkologické onemocnění

Tab. 4. Dělení deliria (upraveno dle 21)

Typ deliria	Charakteristika
Hypoaktivní	Letargie, apatie, snížená bdělost, pasivita, pomalé reakce
Hyperaktivní	Agitovanost, agresivní chování, psychomotorický neklid, bludy, halucinace
Smíšené	Kombinace hypoaktivních a hyperaktivních projevů, střídání mezi letargií a neklidem

Tab. 5. Diagnostická kritéria deliria (upraveno dle 22)

Orientace	Dezorientace místem, časem, osobou
Porucha vědomí/pozornosti	Kvantitativní nebo kvalitativní porucha vědomí. Snížená schopnost soustředit se a udržet pozornost
Porucha kognitivních funkcí	Výpadky krátkodobé či dlouhodobé paměti, porucha řeči, porucha schopnosti porozumět, porucha schopnosti číst, psát nebo počítat
Psychomotorická porucha	Agitovanost a psychomotorický neklid nebo naopak apatie a zpomalené psychomotorické tempo
Porucha bdění/spánku	Snížená bdělost, nadměrná spavost nebo naopak nespavost
Porucha vnímání	Halucinace či bludy
Údaje od pečující osoby	Pohovor s pečující osobou pacienta

Tab. 6. Diferenciální diagnostika deliria (upraveno dle 5)

	Delirium	Deprese	Demence
Nástup	Akutní	Akutní či pozvolný	Pozvolný
Průběh	Kolísající	Chronický	Progresivní
Doba trvání	V rámci hodin až dnů	Měsíce a roky	Měsíce až roky
Vědomí pacienta	Změněno	Normální	Normální
Pozornost pacienta	Zhoršená	Snížená	Do konečného stadia normální
Psychomotorika	Snížená/zvýšená	Snížená	Normální

vyskytuje častěji než hyperaktivní a nebývá tak snadno a rychle rozpoznatelné jako hyperaktivní delirium. Pacient v hypoaktivním deliriu je apatický, pasivní, jeho reakce jsou pomalé a je více spavý. Smíšené delirium se projevuje střídáním obou výše popsaných stavů. Typicky se můžeme setkat s nástupem deliria za soumraku či v noci (17).

Diagnostika

Základem při diagnostice deliria je anamnéza pacienta. K posouzení a k popisu změn chování pacienta v čase je žádoucí využít objektivní informace od rodiny pacienta nebo ošetřujícího personálu. Neuropsychologické vyšetření není v době probíhajícího deliria indikováno, toto vyšetření by bylo nevalidní. K orientačnímu posouzení aktuálního stavu pacienta postačí cílené dotazy, pomocí kterých

zhodnotíme orientaci pacienta, poruchu vědomí a pozornosti, poruchu kognitivních funkcí, psychomotorickou poruchu, poruchu cyklu spánku-bdění i poruchy vnímání. Toto vše řadíme do tzv. diagnostických kritérií deliria (16).

Diferenciální diagnostika

Na prvním místě je třeba vyloučit souvislost deliria s návykovými látkami. Dále musíme pomýšlet na úzkostné stavy, depresi a jiné psychosyndromy, a to zejména na demenci. U umírajících pacientů se můžeme setkat s fenoménem podobným deliriu. V anglické literatuře se uvádí pojem „nearing death awareness“ – povědomí blížící se smrti. Pro takového pacienta je typický neklid. Pacient si chce sbalit své věci, informuje své okolí o blížícím se odjezdu, někteří pacienti vidí a komunikují se svými již zemřelými příbuznými. V takové

Tab. 7. Farmakoterapie deliria (upraveno dle 16)

Léčivá látka	Třída	Indikace v deliriu	Typická dávka	Poznámky / Upozornění
Haloperidol	Antipsychotikum (typické)	Hyperaktivní nebo smíšené delirium	0,5–2 mg p. o./i. v. každých 4–6 h; max. 5–10 mg/den	Lék první volby; nízké dávky; pozor na extrapyramidové příznaky a QT prolongaci
Risperidon	Antipsychotikum (atypické)	Mírnější případy deliria, zejména u starších osob	0,25–1 mg 1–2× denně p. o.	Méně sedativní, nižší riziko motorických nežádoucích účinků
Olanzapin	Antipsychotikum (atypické)	Alternativa k haloperidolu, zejména při agitovanosti	2,5–5 mg p. o. 1× denně	Výrazná sedace; nevhodné při riziku metabolických komplikací
Midazolam	Benzodiazepin	Terminální delirium, agitace refrakterní na antipsychotika	1–2,5 mg s. c./i. v. každých 1–2 h nebo kontinuálně	Preferováno v závěru života; může zhoršit kognici u neterminálních pacientů
Levomepromazin	Antipsychotikum + sedativum	Těžké, refrakterní případy deliria	6,25–12,5 mg s. c. každých 4–6 h nebo kontinuálně	Silný sedativní účinek, vhodné v terminálních stavech
Quetiapin	Antipsychotikum (atypické)	Delirium u pacientů s vyšším rizikem extrapyramidových nežádoucích účinků, zejména u Parkinsonovy nemoci nebo demence	12,5–50 mg p. o. 1–2× denně; titrace dle tolerance	Nízké riziko extrapyramidových příznaků; sedativní účinek; pozor na ortostatickou hypotenzi a QT prolongaci

situaci většinou stačí pacienta pouze slovně uklidnit. Léky podáváme pouze pokud je pacient zřetelně v nepohodě nebo se začne chovat agresivně (5). Za zmínku stojí konstatování, že neexistuje pevná hranice mezi deliriem a prožitky fenoménu blízké smrti. V terminální fázi onemocnění se objevují vzorce chování, komunikace a prožívání (např. setkávání se s již zemřelými příbuznými, balení se na cestu, prožitek nebe, znalost, kdy přesně smrt nastane), které aktuálně stojí mimo hlavní proud výzkumu v paliativní medicíně a současně jsou pozorovány příbuznými a zdravotníky (31).

Management deliria

Důležitou roli hraje především prevence. Včasná preventivní opatření, jako je zabezpečení a kontrola příjmu stravy a tekutin, dále kontrola stavu močení a stolice, jsou základní a jednoduchá opatření, která mohou výrazně snížit riziko vzniku deliria. Pacient by měl být také vystaven přiměřeným sensorickým stimulům. Příkladem může být redukce hluku z přístrojů, která pacienta obklopují. Zdravotnický personál by také měl posilovat pacientovu orientaci v prostoru a dostatečně s ním komunikovat. Všechny úkony, které provádíme, pacientovi vysvětlovat krok po kroku (18).

Pokud již došlo k rozvoji deliria u pacienta v paliativní péči, zohledňujeme i předpokládanou prognózu. U pacienta s delší prognózou (týdny, měsíce) se snažíme o ovlivnění, a především odstranění vyvolávajících příčiny.

U pacientů umírajících je hlavním cílem péče minimalizovat utrpení pacienta (5).

Symptomatická léčba deliria v paliativní péči

Antipsychotika jsou hlavní skupinou léčiv, které používáme k ovlivnění symptomů deliria. U pacientů v hypoaktivním deliriu využíváme především nižší dávky antipsychotik. Využit můžeme haloperidol, dále risperidon nebo tiaprid. U hyperaktivního typu deliria je sedativní účinek žádoucí, tedy dávky podávaných antipsychotik jsou vyšší. Navíc můžeme využít levopromazin, melperon nebo midazolam. Léky lze podat p. o., i. v., s. c., záleží na aktuálním stavu pacienta. I. m. aplikace se u pacientů v paliativní péči snažíme vyhnout, aplikace je více bolestivá při stejném či někdy horším nástupu účinku ve srovnání se s. c. podáním. Důležitá je postupná titrace dávek a sledování nežádoucích účinků. Do kombinace s výše uvedenými antipsychotiky lze využít i léky ze skupiny benzodiazepinů (19).

Midazolam je v paliativní péči využíván pro jeho sedativní, anxiolytické a antikonvulzivní účinky zejména u pacientů v terminálním deliriu. V kombinaci s morfinem se používá i v tzv. terminální analgosedaci (5).

Závěr

Úzkost, deprese a delirium představují v paliativní péči zásadní výzvu, která si zasluhuje stejnou pozornost jako zvládání jiných symptomů vyvolaných onkologickým či ne-onkologickým nevléčitelným onemocněním.

Jejich včasné rozpoznání, správná diagnostika a citlivá intervence mohou zásadně ovlivnit prožívání nemoci, kvalitu života i důstojnost pacientova umírání. Lékaři i sestry, kteří v nemocničním prostředí přichází do kontaktu s pacienty trpícími paliativně relevantními diagnózami, by měli být vybaveni znalostmi o specifických projevech těchto stavů v kontextu nevléčitelného onemocnění a měli by cíleně podporovat jak farmakologické, tak nefarmakologické přístupy s důrazem na individualizaci péče. V případě, že složitost případu přesahuje kompetence primárního ošetřujícího týmu, je vhodná spolupráce s konziliárním týmem paliativní péče.

Vzhledem k diagnostické výzvě při rozlišení úzkosti, úzkostní poruchy, deprese, deliria a fenoménu blízké smrti je nezbytné posilovat mezioborovou spolupráci a vést otevřený dialog mezi zdravotníky, pacienty i jejich blízkými. Zvyšování povědomí o psychických aspektech závěru života a edukace zdravotnického personálu přispívají nejen k přesnějšímu rozpoznání a vhodnější léčbě těchto stavů, ale i k respektujícímu přístupu a destigmatizaci. Komplexní pojetí paliativní péče, která reflektuje tělesné, psychické, sociální i spirituální potřeby pacienta, tak napomáhá naplnit její hlavní cíl – zachování lidské důstojnosti v závěrečné fázi života (23, 24).

LITERATURA

- Atkin N, Vickerstaff V, Candy B. Worried to death: the assessment and management of anxiety in patients with advanced life-limiting disease, a national survey of palliative medicine physicians. BMC palliative care. 2017;16:1-10.
- Kolva E, Rosenfeld B, Pessin H, et al. Anxiety in terminally ill cancer patients. J Pain Symptom Manage. 2011;42(5):691-701. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.01.013. Epub 2011 May 12. PMID: 21565460; PMCID: PMC3179568.
- Zweers D, de Graeff A, Duijn J, et al. Patients' Needs Regarding Anxiety Management in Palliative Cancer Care: A Qualitative Study in a Hospice Setting. Am J Hosp Palliat Care. 2019;36(11):947-954. doi: 10.1177/1049909119846844. Epub 2019 May 9. PMID: 31072110.

4. Trachsel M, Irwin SA, Chochinov HM. Anxiety and fear at the end of life. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique.* 2024;81(4):115-121.
5. Sláma O, Kabelka L, et al. Paliativní medicína pro praxi. Praha: Galén; 2022.
6. Salt S, Mulvaney CA, Preston NJ. Drug therapy for symptoms associated with anxiety in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD004596. doi: 10.1002/14651858.CD004596.pub3. PMID: 28521070; PMCID: PMC6481598.
7. Davis EL, Deane FP, Lyons GCB, et al. Is Higher Acceptance Associated With Less Anticipatory Grief Among Patients in Palliative Care? *J Pain Symptom Manage.* 2017;54(1):120-125. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.03.012. Epub 2017 May 4. PMID: 28479414.
8. Jacobsen JC, Zhang B, Block SD, et al. Distinguishing symptoms of grief and depression in a cohort of advanced cancer patients. *Death Stud.* 2010;34(3):257-273. doi: 10.1080/07481180903559303. PMID: 20953316; PMCID: PMC2953955.
9. Mugahl S, et al. Grief reaction and prolonged grief disorder. In: *StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023.*
10. Nikolin S, Rodgers A, Schwaab A, et al. Ketamine for the treatment of major depression: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2023;62:102127. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102127. PMID: 37593223; PMCID: PMC10430179.
11. Periyakoti VJ. Blue's Clues: Differentiating between Grief and Depression in Patients with Serious Life Limiting Illnesses (422). *Journal of Pain and Symptom Management.* 2010;39(2):399.
12. Perusinghe M, Chen KY, McDermott B. Evidence-Based Management of Depression in Palliative Care: A Systematic Review. *J Palliat Med.* 2021;24(5):767-781. doi: 10.1089/jpm.2020.0659. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33720758.
13. Rayner L, Price A, Hotopf M, et al. The development

- of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. *Eur J Cancer.* 2011;47(5):702-712. doi: 10.1016/j.ejca.2010.11.027. Epub 2011 Jan 4. PMID: 21211961.
14. Tašková I. Úzkostné poruchy a jejich léčba. *Psychiatr. praxi.* 2022;23(1):e17-27.
15. Vanderah TW, (ed.). *Katzung's basic & clinical pharmacology.* New York: McGraw Hill; 2024.
16. Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, et al. Management of delirium in palliative care: a review. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(3):550. doi: 10.1007/s11920-015-0550-8. PMID: 25663153.
17. Thom RP, Levy-Carrick NC, Bui M, et al. Delirium. *Am J Psychiatry.* 2019;176(10):785-793. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18070893. PMID: 31569986.
18. Bianchi LA, Harris R, Fitzpatrick JM. Barriers to healthcare professionals recognizing and managing delirium in older adults during a hospital stay: A mixed-methods systematic review. *J Adv Nurs.* 2024;80(7):2672-2689. doi: 10.1111/jan.16018. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38108154.
19. Portela Millinger F, Fellingner M. Clinical characteristics and treatment of delirium in palliative care settings. *Memo.* 2021;14:48-52. <https://doi.org/10.1007/s12254-020-00641-w>.
20. Uhrová T, Klempíř J. Delirium – obecný úvod do problematiky. *Neurol. praxi.* 2011;12(5):304-306.
21. Bowman EML, Cunningham EL, Page VJ, et al. Phenotypes and subphenotypes of delirium: a review of current categorisations and suggestions for progression. *Crit Care.* 2021;25(1):334. doi: 10.1186/s13054-021-03752-w. PMID: 34526093; PMCID: PMC8441952.
22. Francis J, Young GB. *Diagnosis of delirium and confusional states.* UpToDate: Waltham, MA; 2012.
23. Ramirez CT, Verma RK. Early Palliative Care Improves Patient and Caregiver Quality of Life. *Clin J Oncol Nurs.* 2024;28(5):496-501. doi: 10.1188/24.CJON.496-501. PMID: 39324717.

24. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(8):733-742. doi: 10.1056/NEJMoa1000678. PMID: 20818875.
25. Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.* 2013 Summer;13(2):214-23. PMID: 23789008; PMCID: PMC3684331.
26. Wensel TM, Powe KW, Cates ME. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *Annals of Pharmacotherapy.* 2012;46(3):424-429.
27. Citrome L. A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: an evidence-based medicine approach. *CNS Drugs.* 2013;27(11):879-911. doi: 10.1007/s40263-013-0105-7. PMID: 24062193.
28. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;87:255-270. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.02.001. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29428394; PMCID: PMC8063758.
29. Mücke M, Mochamat M, Cuhls H, et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(1):23-27. doi: 10.1002/jcsm.12101. Epub 2016 Feb 10. PMID: 27066315; PMCID: PMC4799864.
30. Bachu A, Kotapati P, Kainth T et al. Use of Methylphenidate for Hypoactive Delirium: A Comprehensive Systematic Review. *Psychoactives.* 2023;2(4):337-345.
31. Krutská A, Kouba M. Fenomény blízké smrti : Vymezení pojmů, přehled literatury a zkušenosti z domácího hospice Cesta domů. *PAL.MED.CZ.* 2023;4(3):28-33. Available from: <https://www.palmed.cz/pm/article/view/170>.

Připravujeme do příští Onkologie

2025
4

HLAVNÍ TÉMA – Radioterapie

- Vliv vybraných výživových parametrů na výsledky léčby u karcinomu jícnu
- Radioterapie u sarkomů měkkých tkání hlavy a krku
- Reiradiace nádorů ORL oblasti, má smysl? Zkušenosti a výsledky z ÚRO 1. LF UK a FNB od r. 2003 do současnosti!
- Úskalí larynx záchovných protokolů v léčbě lokálně pokročilého karcinomu laryngu a hypofaryngu
- Vliv vybraných faktorů na rozvoj toxicity radioterapie u pacientů s karcinomem laryngu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Nádory žlučových cest
- JAK2 inhibitory v terapii pacientů s anémií
- Stereotaktická radioterapie CyberKnife: účinná a bezpečná modalita v léčbě relabujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku
- Brachyterapie karcinomu prostaty v roce 2025: Současný stav, výzvy a budoucí směry
- Současný stav precizní medicíny v onkologii

SDĚLENÍ Z PRAXE

- Toxicita kombinované imunoterapie ipilimumabu a nivolumabu u pokročilého renálního karcinomu
- Toxicita imunoterapie

Přinášíme také zajímavá supplementa, zaznělo na kongrese a mnoho dalších zajímavostí z oboru ...

▼
VYCHÁZÍ
V
ŘÍJNU

SOLEN
let s vámi

Významná role existenciálního distresu při managementu léčby symptomů

Pavla Navrátilová

Centrum paliativní péče, Brno

Kazuistika popisuje případ pacientky, u níž se na klinických symptomech pokročilé onkologické nemoci výrazně spolupodílel existenciální distres. Ukazuje na nutnost komplexního přístupu k hodnocení symptomů, aby mohly být správně a cíleně léčeny. Dává praktický návod, jak s pacientem existenciální otázky otevřít.

Klíčová slova: dušnost, úzkost, bolest, existenciální distres.

The important role of existential distress in symptom management

This case report describes the case of a patient in whom existential distress significantly contributed to the clinical symptoms of advanced cancer. It highlights the need for a comprehensive approach to assessing symptoms so that they can be treated correctly and in a targeted manner. It provides practical guidance on managing existential issues with the patient.

Key words: shortness of breath, anxiety, pain, existential distress.

Úvod

Ve všech učebnicích paliativní medicíny se setkáváme s holistickým, komplexním přístupem k nemocnému, který by měl zahrnovat všechny složky – fyzickou, psychickou, sociální a spirituální (1). Tento přístup by však neměl zůstat pouze čistou teorií, ale měl by být uplatňován i v praxi. Důležité je na něj myslet už při anamnéze, kterou doplňujeme o hodnotovou anamnézu (2) a při hodnocení jednotlivých symptomů. Identifikace fyzických obtíží často nedělá žádný problém. Důležité je však tyto fyzické potíže zasadit do komplexního rámce. Jedině tak je možné tyto symptomy efektivně řešit. Pokud se na ostatní dimenze lidského strádání nebudeme cíleně ptát, pak se může velmi snadno stát, že budeme léčit samostatné symptomy bez souvislostí, což pak vede k nedostatečné účinnosti a neúměrnému navyšování medikace bez adekvátní klinické odezvy, typicky silných opioidů při nedostatečně mírněné bolesti, často v kombinaci s anxiolytiky. To vše pak vede nejen k špatnému managementu symptomů, ne-

spokojenosti pacienta a pečujících, navíc často frustraci samotného lékaře, případně celého paliativního týmu. Pacienti v pokročilém stadiu onkologické nemoci (i jiných chronických onemocnění) zažívají spoustu ztrát (3). Ať už fyzických, funkčních, dochází ke změnám osobnosti, vědomí, ztrátě orientace, ztrátám sociálním (ztráta společenské role, závislost na druhém), ztrátám existenciálním (ztráta dosavadních hodnot, víry), ztrátě kontroly nad svým životem. Zažívají existenciální distres v podobě nejistoty (Co mě čeká? Co bude dál? Zvládnou to? A co? Jak celou situaci zvládnou nejbližší kolem mě?), obav (z budoucnosti, bolesti, umírání, smrti, závislosti na druhých), úzkostí, pocitů bezmoci v souvislosti s nevléčitelností nemoci. Je v kompetenci lékaře, pro pacienta důležitá a relevantní témata otvírat, rozhovorů se nebát, vést řízený rozhovor a v souvislosti s tím adekvátně reagovat na emoce pacienta. Neznamená to však, že by měl lékař s existenciálním utrpením sám dále strukturovaně pracovat, naopak je to pro něj impulz k plynulému zapojení dalších členů tý-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(3):131-133

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.025>

Článek přijat redakcí: 28. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 16. 5. 2025

MUDr. Pavla Navrátilová

pavla.navratil@gmail.com

mu, kaplana či psychologa. Jejich úzká vazba a spoupráce je vždy s výhodou.

Kazuistika

70letá pacientka, s lokálně pokročilým adenokarcinomem plic vpravo, IV. klinického stadia, cT4cN1M1 (PUL), s diabetes mellitus 2. typu na perorálních antidiabetických, bez jiných závažnějších komorbidit, nekuřačka, léčena měsíc imunochemoterapií karboplatina/pemetrexed + nivolumab/ipilimumab s efektem rychlé progresse nemoci. Onkologická léčba byla ukončena a dále byl indikován paliativně symptomatický postup. Další dva měsíce byla vedena v Ambulanci paliativní medicíny. Vzhledem k rychle se proměňujícímu zdravotnímu stavu, progresi dušnosti, bolestí v oblasti hrudníku, byla ošetřujícím lékařem indikována do péče domácího hospice. Při první přijímací návštěvě je pacientka trvale na oxygenoterapii, ponámahově dušná, udává pobolívání v oblasti hrudníku, občasny suchý, dráždivý kašel, poukazuje na zvětšující se tumorózní rezistenci v jugulu, je výrazně úzkostná. Většinu dne posedává, odpočívá, ráno má tzv. pomalý rozjezd, odpoledne je pak více aktivní, s oxygenoterapií je schopna samostatné chůze po bytě a bazální sebeobsluhy. Chuť k jídlu má, jí celé porce. Ještě na doporučení ošetřujícího lékaře paliativní ambulance zkoušela na ataky dušnosti spojené s úzkostí alprazolam 0,25 mg, po kterém byla výrazně ospalá, unavená, prospala pak skoro celý den. Odmítá jej tedy dále užívat, stejně jako podobně působící léky (Tabulka 1). Objektivně je pacientka úzkostná, ponámahově dušná, v klidu bez algických projevů, s poslechovým oslabením plic bazálně vpravo. Pacientka dříve pracovala jako účetní, má 2 dcery, které ji pravidelně navštěvují i s vnoučaty. Rodina představuje pro pacientku zdroj velké radosti. Další věc, která pacientce přinášela potěšení,

byla zahrada, o kterou se pečlivě starala a na které pěstovala spoustu květin. Byla vždy člověkem aktivním, který nevydržel chvíli sedět, stále pracovala, nebo něco organizovala. Hned při první návštěvě, při dotazu, co ji činí tak úzkostnou, čeho se pacientka nejvíce obává, otevíráme strach z vývoje nemoci, co ještě může očekávat. Přidává strach z umírání, konkrétně z dušení a bolesti, tlaku nádorové rezistence v oblasti jugula. „Kolik ještě může narůst? Budu moci polykat? Praskne směrem ven? Budu se dusit? A co když vypne elektřina a nebude funkční kyslíkový koncentrátor?“... Otevření těchto otázek, odpovědi a sestavení konkrétního postupu (nejen medikamentózního, ale i režimového) v případě potíží, znalost toho, co může udělat přímo ona sama a jak mohou konkrétně pomoci pečující ji výrazně uklidnilo. Přesto se dál ptá na další možný postup řešení přetrvávajících potíží v případě selhání nastaveného plánu. Otvíráme téma analgesedace, jako možnost úlevy od jinak nestavitelných obtíží (představující zejména akutní stavy a náhlé komplikace nádorové nemoci – dušení při rozpadu nádorových hmot, krvácení z plicního nádoru), za cenu pospívání a sníženého stavu vědomí. Rozptýlení obav z utrpení bylo pro pacientku klíčové. Všechny tyto informace samozřejmě nestačilo podat pouze jednou, ale bylo nutné pokračovat v hovorech a opakovat při pravidelných návštěvách zdravotních sester se zaměřením na témata, která byla pro pacientku v danou dobu aktuální.

Při druhé lékařské návštěvě pacientka otvírá pro ni další velké téma, a to, téma smyslu života. „Jsem napojená trvale na kyslík, unavená, celý den posedávám v křesle doma, ani se nedostanu ven... to není život... nemůžu dělat nic z toho, co mám ráda. Všem jsem tady jenom na obtíž. Jsem na ostatních závislá, dříve jsem všem pomáhala já...“ Jedná se o existenciální téma, které i já jako lékař musím unést a přiznat spoustu ztrát, které pacientka v souvislosti s nemocí zažívá. Je však něco, co ještě přece jen může? Co by jí činilo radost? Po mém dotazu pacientka není schopna v danou chvíli odpovědět, potřebuje delší čas k promyšlení. Uzavíráme tedy spolu dohodu o tom, že bude přemýšlet, případně si zapisovat věci, které ještě může a které má pod kontrolou. Jedná se o pomyslný úkol do

příští návštěvy lékaře nebo návštěvy kaplanky, která s těmito tématy umí pracovat a má dostatek času na jejich probrání. Pacientka návštěvu dalšího člena týmu, ve kterém spatřuje i jinou formu pomoci, vítá. S časovým odstupem, po opakované návštěvě kaplanky a v součinnosti všech členů multidisciplinárního týmu dochází k postupnému zpracovávání obav a úzkostí, existenciálních témat. Při současné pečlivé titraci medikace a kontrole dušnosti (formou morfinových kapek, kortikoterapie) se pacientka stává klidnější, v noci ji už nebudí děsy a strachy z dušení (Tabulka 2). Svou stálou pozornost od potenciálních potíží přenáší na organizování návštěv a radost z rodiny, společně s nimi tvoří květinovou oázu doma, prohlíží si fotky zahrady a sepisuje rady, jak se o ni starat, doplňuje je osobními vzkazy jednotlivým členům rodiny... S postupem času u pacientky dominuje progresse slabosti, únavy, spavosti, progreduje i klidová dušnost, lehce zmatenost. Po měsíci hospicové péče pacientka umírá, v klidu, doma, v přítomnosti rodiny. Poslední medikace představuje bolusové subkutánní podání nízkých dávek morfinu v kombinaci s anxiolytiky (Tabulka 3).

Tab. 2. Medikace po úpravě pro dušnost

MORFIN SULFÁT GTT 4-4-4-8 kapek
DEXAMETHASON 4 mg TBL 1-1-0
Prednison a Codein vysazen, ostatní medikace dtto

Tab. 3. Medikace v závěru života

DEXAMED 8 mg inj sc 1-0-0
MIDAZOLAM 5 mg inj sc 1/2-1/2-1/2-1
MORPHIN 10 mg inj sc 1-1-1-1
FENTANYL 25 MCG/H TDR EMP 1x à 72h

Diskuze

Pokud bychom v této kazuistice zůstali pouze u popisu subjektivního a objektivního stavu, zaměřili se jen na změnu medikace symptomů, navýšili analgetizaci a upravili léčbu dušnosti a úzkosti, je jasné, že bychom uspěli pouze částečně, pokud vůbec. Vystupňovaná dušnost, noční ataky dušnosti a bolesti představovaly nejen projev pokročilého onkologického onemocnění, ale také projev úzkostí, obav, pocitů nejistoty, bezmoci, ztráty smyslu života (7, 9). Neošetření těchto základních dimenzí utrpení a nezmapování konkrétních aspektů, důležitých pro kvalitu života samotné pacientky (hodnotová anam-

Tab. 1. Vstupní medikace

FENTANYL 12 MCG/H TDR EMP, výměna 1x à 72h
PREDNISON 20 MG TBL, 2-0-0
TRAZODON 150 MG TBL, 0-0-0-1
METFORMIN 500 MG TBL, 0-1-0
CODEIN 30 MG TBL, 1-1-1
OMEPRAZOL 20 MG CPS, 1-0-0
BISOPROLOL 5 MG TBL, 1-0-0
VEROSPIRON 25 MG TBL, 1-1-0
FURON 40 MG TBL, 1-0-0

néza), vede k terapeutickému nedorozumění. Často v podobě eskalující se medikace (typicky navyšování morfinu, anxiolytik, antidepresiv), vedoucí k útlumu nejen symptomů, ale také samotné pacientky. Může to vést ke spokojenosti lékaře a ošetřovatelského personálu, nikoliv však samotné pacientky, pro kterou byla důležitá aktivita a udržení možné soběstačnosti co nejdéle (8).

Pravdou zůstává, že neexistuje žádné konkrétní číselné měřítko či objektivní procentuální škála hodnotící velikost existenciálního distresu a míru jeho vlivu na manifestaci a intenzitu symptomů, přestože se o vytvoření škály existenciálního distresu již někteří autoři pokoušejí (10). Neznamená to však, že nejme schopni zachytit, popsat a pracovat s ním (práce s konkrétními potřebami/přáními a obavami pacienta, s jeho preferencemi, tzn. co je pro něj v této životní etapě důležité). Konkrétně v kazuistice identifikace obav a nastavení pro pacientku srozumitelného plánu péče, mělo za následek zmírnění úzkostí, zklidnění spánku bez nočních atak spojených s vystupňovanou úzkostí a dušností. Dobrou praxí je v prvním kroku zmírnění symptomů medikačně s možností přibrání záchranné medikace při exacerbaci potíží, s následnou cílenou komplexní podporou. Výsledkem je pak elegantní kontrola symptomů a umožně-

ní prožívání, nikoliv přežívání zbylého života s nemocí.

Spiritualita je důležitá součást naší bytosti, která nás ovlivňuje v našem vnímání a prožívání. Schopnost vnímat a pojmenovat existenciální distres, spirituální potřeby a bolest pacienta se dá naučit a trénovat, tak jako jiné dovednosti. V prvním kroku je potřeba být především lidský, umět aktivně naslouchat, potíže nezlehčovat ani nezvětšovat, nehledat a nepodbízet svá instantní rychlá řešení, ale podat adekvátní informace tak, aby se mohl pacient poučeně rozhodovat, věnovat pozornost tomu, co je pro něj důležité a konat tak následné kroky.

K otevření existenciálních a spirituálních témat existují praktické nástroje. Jedná se o různé strukturované dotazníky (FICA – Faith, Importance, Community, Address (4); HOPE – Hope, Organized religion, Personal spirituality, Effects on care (5), jejichž otázky se dají začlenit do řízeného rozhovoru s pacientem při odebrání anamnézy. Další nástroj pak může představovat strukturovaný rozhovor, který pomáhá pacientovi reflektovat jeho životní příběh a nalézt kontinuitu mezi minulostí, přítomností a budoucností (6). Nejčastěji se však jedná o komplexní otevřené otázky typu: „Je něco, z čeho byste měl/a obavy?“

„Co Vám teď běží hlavou? Nad čím teď přemýšlíte? Nad čím přemýšlíte, když nemůžete spát?“

„Vidím, že je to pro Vás moc těžké. Co je teď pro Vás z toho všeho nejtěžší?“

„Co byste teď potřeboval/a?“

„Co je pro vás nyní nejdůležitější? Co Vám dělá radost?“

„Je někdo, na koho se můžete se svými potížemi obrátit?“

„Co Vám pomáhá překonávat těžké situace?“

Je na každém, který z pomocných nástrojů si zvolí a bude mu bližší. Doplnující otázky by neměly vést k umělému prodlužování rozhovoru, ale spíše k strukturovanému vedení rozhovoru, zacílení a odhalení, nebo alespoň poodkrýtiny řešeního problému (potažmo klinického symptomu).

Závěr

U klinických symptomů, které jsou refrakterní k léčbě, není jasná patofyziologická příčina a vedou k rychlé eskalaci medikace, musíme pomýšlet i na komplexní etiologii obtíží. Máme celou škálu nástrojů, které k otevření existenciální složky utrpení můžeme využít. Jedině při komplexním přístupu k léčbě jsme schopni pacientům adekvátně pomoci vyrovnávat se se složitou životní situací, sami se sebou, s okolím a umožnit klidný a důstojný závěr života.

LITERATURA

- Sláma O, et al. Paliativní medicína pro praxi. Praha: Galén; 2022: p. 21-26.
- Desai AV, Klimek VM, Chow K, et al. 1-2-3 Project: A Quality Improvement Initiative to Normalize and Systematize Palliative Care for All Patients With Cancer in the Outpatient Clinic Setting. *J Oncol Pract.* 2018;14(12):e775-e785.
- Špatenková N, et al. Krize a krizová intervence. Praha: Grada; 2017: p. 150-195.
- Baglow D, Johnston K, Williams M. Existential aspects of breathlessness in serious disease. *Curr Opin Support Palliat*

Care. 2024;18(4):183-190.

5. Philipp R, Walbaum C, Koch U, et al. Existential distress in advanced cancer: A cohort study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2025;94:184-191.

6. Bhan P, Shrestha U, Schoo C, et al. Palliative Sedation in Patients With Terminal Illness. 2024 Jan 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 29262025.

7. Chen Y, Chen G, Zheng J, et al. Development and Psychometric Testing of the Existential Distress Scale for Palliative Care Cancer Patients. *Psychooncology.* 2024;33(11):e70016.

8. Borneman T, Ferrell B, Puchalski CM. Evaluation of the FICA Tool for Spiritual Assessment. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(2):163-173.

9. Anandarajah G, Hight E. Spirituality and medical practice: using the HOPE questions as a practical tool for spiritual assessment. *Am Fam Physician.* 2001;63(1):81-89.

10. Chochinov, HM, Hack T, McClement S, et al. Dignity in the terminally ill: a developing empirical model. *Soc Sci Med.* 2002;54(3):433-443. doi: 10.1016/S0277-9536(01)00084-3. PMID: 11824919.

Onkologie
www.onkologiecs.cz



Ohlédnutí za osmi lety poskytování Mobilní specializované paliativní péče

Monika Marková

Hospic sv. Štěpána, z. s., Litoměřice

V tomto sdělení se ohlížím za osmi lety od chvíle, kdy mobilní hospice získaly svou vlastní odbornost a poskytování jejich služeb, do té doby systémově neukotvené, se stalo běžnou hrazenou službou. Přiblížím pravidla pro poskytování služby Mobilní specializované paliativní péče, dotknou se mýtů, se kterými se při poskytování služeb stále setkáváme a v závěru nastíním možné směry rozvoje tohoto mladého typu zdravotní služby ve vlastním sociálním prostředí.

Klíčová slova: paliativní medicínská péče, vlastní sociální prostředí, multidisciplinární tým, terminální stav.

Looking back at the eight years of providing Mobile Specialized Palliative Care

In this paper, I look back at the eight years since the moment that mobile hospices acquired their own expertise and the provision of their services, until then unanchored in the system, became a common reimbursed service. I will introduce the rules for the provision of Mobile Specialized Palliative Care services, address the myths that are still encountered when providing these services, and conclude by outlining the possible directions for the development of this young type of health service in one's own social environment.

Key words: palliative medicine, one's own social environment, multidisciplinary team, terminal state.

Vývoj péče o terminálně nemocné v domácím prostředí

Pokud si do roku 2015 přál těžce nemocný v závěru života zemřít ve vlastním sociálním prostředí, mohl počítat s podporou svého praktického lékaře, odborného ambulantního specialisty a agentury domácí péče v odbornosti 925. Pro mnoho nemocných byla tato péče dostatečná, pokud se ale objevilo zhoršení symptomů, například v noci, o víkendu či svátečních dnech, vyjížděla k nemocnému záchranka a velmi často tito pacienti končili svou životní pouť na akutních nebo i superakutních odděleních lůžkových zdravotnických zařízení.

Vedle standardizovaných poskytovatelů zdravotní péče vznikaly již od roku 2001 mobilní (či domácí) hospice. Původně jako

neziskové organizace s registrovanou zdravotní službou, bez smlouvy se zdravotními pojišťovnami, financované převážně z darů fyzických i právnických osob a dotací samospráv. Lékaři a sestry v těchto organizacích přinášeli do České republiky službu paliativní péče ve vlastním sociálním prostředí, podporu pečujícím rodinám, dobrou léčbu symptomů i provázení pozůstalých. Opakovaně se tyto organizace pokoušely vstoupit mezi smluvní poskytovatele zdravotních služeb, ale až mezi lety 2015 a 2017 se podařilo prosadit pilotní projekt Mobilní specializované paliativní péče (MSPP). Ten měl, jako společný projekt MZ ČR, VZP a České společnosti paliativní medicíny JEP, ověřit, zda je multidisciplinární tým vedený lékařem paliatrem schopen poskytovat kvalitní a bezpečnou péči v závěru života, dochovat

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(3):134-136
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.026>
Článek přijat redakcí: 24. 4. 2025

Mgr. Monika Marková
reditelka@hospiclitomerice.cz

více než 80 % pacientů v jejich vlastním sociálním prostředí a zda náklady na tuto péči budou srovnatelné nebo nižší než u jiných způsobů poskytování zdravotní péče v závěru života (1).

Metodika k poskytování Mobilní specializované paliativní péče

Vzhledem k úspěšnosti projektu vychází ve Věstníku č. 13/2017 Metodický pokyn Ministerstva zdravotnictví ČR k poskytování mobilní specializované paliativní péče (2), který popisuje základní pravidla pro tento typ zdravotní péče. Dokument stanovuje:

Obecná kritéria a vymezení pojmů

Síť poskytovatelů – ta je rozdělena na obecnou a specializovanou paliativní péči, přičemž se odhaduje, že pro 80–90 % pacientů v závěru života bude dostačovat obecná paliativní péče.

Kritéria pro přijetí pacienta do specializované paliativní péče – zde je poměrně přesně vymezeno, že MSPP je indikována u pacientů, kteří si přejí prožít závěr života ve vlastním sociálním prostředí a zároveň míra jejich symptomové zátěže, klinická nestabilita a rychle se měnící nároky na objem péče neuvažují registrujícímu lékaři s odbornou způsobilostí v oboru všeobecné praktické lékařství, praktické lékařství pro děti a dorost nebo lékaři se specializovanou způsobilostí v oboru pediatrie ani ve spolupráci s agenturou domácí péče převzít odpovědnost za zajištění trvale dostupné péče ve vlastním sociálním prostředí až do úmrtí pacienta. MSPP indikuje lékař se zvláštní odbornou způsobilostí nebo se zvláštní specializovanou způsobilostí v oboru paliativní medicína.

Požadavky na poskytovatele – zde jsou stanovena organizační věcná, technická a personální kritéria pro poskytovatele MSPP. Nutností je nepřetržitá dostupnost lékaře i sestry v režimu 24 hodin 7 dní v týdnu 365 dní v roce a splňování všech věcných a technických kritérií pro poskytovatele domácí zdravotní péče. Předpokladem je odborná garance lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru paliativní medicína, jeho úvazek u poskytovatele by měl být alespoň 0,2 úvazku. Tým musí doplňovat další lékař se specializovanou způsobilostí. Lékaři jsou

v souhrnném úvazku 1,2. Dále je stanovena potřebnost pěti úvazků všeobecných sester. Úvazky dalších profesí v multidisciplinárním týmu tento metodický pokyn nestanoví, avšak zapojení zdravotně sociálního pracovníka a psychologa ve zdravotnictví je bonifikováno úhradami zdravotních pojišťoven dle Úhradové vyhlášky.

Financování a hrazení – v posledním bodě Metodický pokyn stanoví, jak bude nový typ péče hrazen. Zcela unikátně se jedná o hrazení veškeré poskytované zdravotní péče formou dvou celodenních agregovaných výkonů, tedy o model tzv. domácí hospitalizace.

Hlavní výhody MSPP pro pacienta i pro systém zdravotní péče

Péče mobilních hospiců umožňuje nemocnému s pokročilým onemocněním strávit závěr života doma, ve známém prostředí, ve společnosti blízkých osob, které také dostávají od týmu MSPP podporu. S nemocným je na začátku péče probrán jeho aktuální zdravotní stav, lékaři i sestry se doptávají na jeho preference a přání tak, aby léčba a péče byla opravdu maximálně individualizovaná a nemocný mohl, pokud je to jen trochu možné, prožít naplno čas, který má.

Veškerá zdravotní péče přichází za pacientem domů a je mu 24 hodin denně k dispozici na pohotovostním čísle. Díky péči úzkého okruhu zdravotníků a vypracovanému plánu péče se jedná o péči kontinuální a pro pacienta bezpečnou. V domácím prostředí je možné jak podávání infuzí, tak punkce výpotků a dalších pro nemocného úlevných výkonů.

Mobilní hospic umí rodinu vybavit také pomůckami a přístroji, které domácí péči usnadní. Nejčastěji se jedná o polohovací lůžko, toaletní židli či o koncentrátor kyslíku.

Podpora multidisciplinárního týmu vnáší do rodin více jistoty, orientaci v dané situaci. Sociální pracovníci mapují sociální potřeby rodin, pomáhají zajistit příspěvek na péči, dlouhodobé ošetrovné, případně další podporu a pomoc, kterou mohou ve zvýšené míře potřebovat třeba rodiny s dětmi, pokud umírá jeden z rodičů. Psychoterapeut nebo psycholog umožní nemocnému a/nebo jeho blízkým otevřít témata, která si bez podpory otevřít nedovolí. Často pak vnímáme v rodi-

nách velkou úlevu, že téma blízkého konce je pojmenováno, že vědí, co se děje a dokáží o tom spolu hovořit. Kaplan, který je buď přímo součástí týmu, nebo s mobilním hospicem spolupracuje, může přinést útěchu ve spirituální oblasti, odpuštění, smíření, zhlédnutí smyslu prožívaných skutečností. V mnoha mobilních hospicích jsou důležitou součástí týmu také dobrovolníci. Ti jsou pro práci v rodinách terminálně nemocných pacientů trénováni v dobrovolnickém výcviku, kde se učí jak praktické pečovatelské dovednosti, tak v rámci sebezkušenostních aktivit lépe poznávají sami sebe a svou připravenost na tento typ služby. Vyškolení dobrovolníci pak dokáží být oporou v rodinách třeba v noci, aby se rodinný pečující mohl jednou nerušeně vyspat.

V systému zdravotní péče je MSPP službou, která umožní v posledních dnech života pacienta smysluplné využívání zdravotní péče, eliminaci zbytečných vyšetření, zákroků a hospitalizací, které si nemocný ani jeho rodina nepřejí a které by nepřinesly nemocnému žádný benefit.

Některá mylná předporozumění, se kterými se potýkáme

Jde o sesterskou odbornost

Poprvé tedy v roce 2018 je v Úhradové vyhlášce zahrnuta odbornost 926 – domácí paliativní péče o pacienta v terminálním stavu. Ač je zde vyžadována **odborná lékařská garance specialistou v oboru paliativní medicína**, je zařazena do tzv. sesterských odborností. Sám tento fakt pak v praxi přináší některé komplikace při přemýšlení o přeložení pacientů do péče MSPP.

O jaké pacienty jsme tedy schopni se v odbornosti 926 postarat? O ty, kteří:

- **Mají nevyléčitelné a pokročilé onemocnění**, které způsobuje závažné symptomy a nelze je již léčit kauzálně. Léčba a péče se soustředí na zmírnění příznaků a zlepšení kvality života. Jsme schopni pečovat v domácím prostředí o pacienty s významnou a nestabilní symptomovou zátěží. Výhodou je pohotovostní služba sestry i lékaře.
- **Potřebují komplexní a odbornou péči**, která není dostupná běžnými domácími

zdravotními službami. Tato péče zahrnuje nejen léčbu symptomů a ošetrovatelskou péči, ale také psychologickou, sociální a duchovní podporu. A to nejen nemocnému, ale také jeho blízkým.

- **Jsou v terminálním stadiu své nemoci,** je nepravděpodobné, že by se jejich stav výrazně zlepšil, a spíše se očekává, že onemocnění povede ke smrti v blízké době (metodický pokyn hovoří o době 6 měsíců).
- **Preferují být ošetřováni doma nebo v prostředí, které znají,** tedy mimo lůžkové zdravotnické zařízení, pokud je to možné a bezpečné.

Je to péče jen pro onkologické pacienty

Ač onkologičtí pacienti, vzhledem k poměrně dobře predikovatelné prognóze, tvoří nejvýznamnější část pacientů mobilních hospiců, starají se tito poskytovatelé i o pacienty s kardiovaskulárními chorobami, např. pokročilým srdečním selháním; neurologickými onemocněními, jako je například roztroušená skleróza, amyotrofická laterální skleróza, Parkinsonova nemoc v pokročilém stadiu nebo demence; respiračními onemocněními, jako je chronická obstrukční plicní nemoc ve velmi pokročilém stadiu, a dalšími pokročilými onemocněními.

MSPP může být poskytována jen 30 dní

V první Úhradové vyhlášce byla úhrada zdravotní péče v odbornosti 926 omezena na 30 dní. To se podařilo změnit na úhradu podle vzorce, který nyní říká, že zdravotní pojišťovny uhradí poskytovateli maximální částku stanovenou jako součin 30 dní, počtu unikátních pojištěnců ošetřených v kalendářním roce

a ceny agregovaného výkonu. Vzhledem k tomu, že průměrná doba péče poskytovatelů v odbornosti 926 se pohybuje okolo 20 dní. Dalo by se říci, že péče je hrazena tak, jak ji pacienti potřebují. Problém tento vzorec dělá u malého počtu pojištěnců u některé ze svažných pojišťoven, ale zde se většinou daří dojednat výjimky v úhradě.

Není možný souběh péče mobilního hospice a zdravotní sestry v zařízeních sociálních služeb

Pokud je terminálně nemocný zároveň uživatelem pobytové sociální služby, je jeho přirozeným sociálním prostředím právě zařízení sociálních služeb. Tato zařízení většinou mají své zdravotní sestry, které mohou dále poskytovat běžnou ošetrovatelskou péči či podat záchrannou medikaci při průlomové bolesti dle ordinace lékaře MSPP. Vzhledem k tomu, že v agregovaném výkonu má poskytovatel uhrazenou veškerou poskytovanou zdravotní péči, počítá s tím, že mu péče sester poskytovatele sociálních služeb může být dána k úhradě. Někteří poskytovatelé uzavírají také smlouvy s domovy pro seniory a péči jejich sester jim hradí napřímo.

Možný vývoj MSPP

Na začátku roku 2025 máme v České republice okolo padesáti poskytovatelů specializované paliativní péče v odbornosti 926. Vedle nich fungují tzv. domácí hospice – menší organizace bez smluvního vztahu se zdravotní pojišťovnou, také pomáhají lidem v závěru života v domácím prostředí. Často zaměstnávají pouze zdravotní sestry a spolupracují s lékaři specialisty anebo praktiky v regionu. Smlouvu obvykle nemají buď z důvodu nedostatečné

personální kapacity, nebo principiálně nechtějí být součástí systému. Vzhledem k těmto okolnostem je snaha o standardizaci MSPP a nalezení minimálních nepodkročitelných kritérií pro kvalitní službu.

V průběhu posledních sedmi let některé mobilní hospice velmi zefektivnily svůj systém práce, aniž by slevily z kvality služeb. Mnozí poskytovatelé MSPP poskytují také ambulantní paliativní péči, a to jak ve svých ordinacích, tak návštěvní službou. Mohou se tak o pacienty starat dříve, než nastane potřeba komplexní, nepřetržité a velmi intenzivní péče. I pro pacienty v ambulanci jsou za určitých časových podmínek k dispozici také ostatní členové multidisciplinárního týmu. Úhrady výkonů ambulance paliativní medicíny jsou nedostačující a zdaleka nepokrývají skutečné náklady na tento druh péče. Potřebou je tedy dosažení spravedlivějšího ohodnocení práce jak lékařů, tak dalších profesionálů v paliativních ambulancích.

Stále častěji jsou do péče MSPP referováni pacienti s výraznou symptomovou zátěží a vysokou potřebou ošetrovatelské péče, ale těžce predikovatelnou předpokládanou dobou života. Jedná se typicky o pacienty s kardiálním selháváním nebo ALS. Mezi poskytovateli panuje nejistota ohledně překročení průměrné doby péče, a proto častěji přijímají tyto pacienty pouze do ambulantního režimu s podporou sester Domácí zdravotní péče. Nastavit systém úhrady péče o pacienty s delší časovou prognózou by mohlo přinést vyšší kvalitu života i těmto pacientům.

Celému systému zdravotních služeb by mohla pomoci také konziliární služba lékařů paliatrů tam, kde je tento typ péče v lůžkových zdravotnických nebo pobytových sociálních zařízeních místně nedostupný.

LITERATURA

1. <https://www.paliativnidata.cz/index.php?pg=poslednich-30-dni-zivota--pilotni-projekt-mobilni-specializovane-paliativni-pece>.
2. Věstník MZ ČR 13/2017, str. 23, dostupný na <https://mzd.gov.cz/vestnik/vestnik-c-13-2017/>.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázích **EBSCO** a **Scopus**

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.



Febrilní neutropenie

Ondřej Lukáč¹, Lukáš Kohout²

¹Klinika Hemato-onkologie a buněčné terapie, Univerzitní nemocnice Magdeburg

²Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

Febrilní neutropenie představuje jednu z nejzávažnějších a nejčastějších akutních situací v onkologii. Je definována jako stav, při kterém u onkologického pacienta stoupne teplota nad 38 °C na více než 1 hodinu nebo stoupne 2× za 12 hodin nad 38 °C a zároveň je počet neutrofilů $\leq 0,5 \times 10^9/l$, nebo pod $1,0 \times 10^9/l$ s předpokládáním dalším poklesem. Tyto infekce mají jednak tendenci probíhat velmi agresivně a neohraničeně a za druhé se objevují i méně časté infekce virové (např. CMV infekce) či mykotické. Představují proto značnou klinickou výzvu.

Klíčová slova: infekce, neutropenie, febrilie, antibiotika, bakterie, viry, plísňe.

Febrile neutropenia

Febrile neutropenia represents one of the most serious and common acute situations in oncology. It is defined as a condition in which a cancer patient's temperature rises above 38 °C for more than 1 hour or rises above 38 °C twice in 12 hours, and the neutrophil count is $\leq 0.5 \times 10^9/l$ or below $1.0 \times 10^9/l$ with a further decline expected. These infections tend to be very aggressive and unrestricted, and less frequent viral (e.g. CMV infections) or mycotic infections occur. They therefore represent a significant clinical challenge.

Key words: infections, neutropenia, febrile, antibiotics, bacteria, viruses, fungi.

Úvod

Onkologie zaznamenává v posledních desetiletích prudký rozvoj ve vývoji nových medikamentů a s tím spojeným delším přežitím i u pacientů v pokročilém stadiu nádorových onemocnění. V závislosti na tom je stále větší důraz kladen na předcházení a zvládání komplikací nádorové léčby. Neutropenii máme asociovanou především

s klasickou chemoterapií (Tabulka 1), ale provází i řadu cílených molekul v hemato-onkologii (např. venetoclax) a perzistující cytopenie je i jednou z typických komplikací moderní CAR-T léčby.

S febrilní neutropenií se setkáváme v průběhu léčby u 10–50 % pacientů se solidními nádory a u více než 80 % pacientů s hemato-onkologickou malignitou (1), kde se s ní typicky

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Tab. 1. Individuální riziko jednotlivých farmak (4)

Individuální riziko jednotlivých farmak				
Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
Asparagináza	5-Fluorouracil	Fludarabin	Karboplatina	Cyklofosamid $> 1 \text{ g/m}^2$
Rituximab	Cisplatina	Mitomycin C	Oxaliplatina	Topotekan
Vinkristin	Gemcitabin	Melphalan $< 70 \text{ mg/m}^2$	Bendamustin	Ifosfamid $> 9 \text{ g/m}^2$
Bortezomib	Hydroxyurea	Temozolomid	Cyklofosamid $< 1 \text{ g/m}^2$	Docetaxel
MTX s leukovorinem	Thiotepa	Vinblastin	Daunorubicin	Cytarabin (Ara C) $> 2 \text{ g/m}^2$

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(3):137-143

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.027>

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2025

Článek přijat k tisku: 5. 3. 2025

MUDr. Ondřej Lukáč

lukaco@seznam.cz

potýkáme u pacientů s akutní myeloidní leukémií. Mortalita se pohybuje mezi 10 až 30 % (2) a je samozřejmě vyšší u pacientů v pokročilém věku s mnoha komorbiditami. Navíc vede k odkladům v léčbě a redukci dávkování, což má za následek další zhoršení prognózy protinádorové léčby těchto pacientů. Z pohledu infektologa se jedná o obtížně uchopitelnou jednotku z toho důvodu, že se nám zdroj infekce podaří nalézt jen v 50 % případů a původce infekce odhalíme jen u 30 % pacientů (3). V našem článku bychom proto chtěli shrnout aktuální data a doporučení ve věci prevence a léčby febrilní neutropenie.

Jaká je prevence febrilní neutropenie?

Prevence febrilní neutropenie spočívá jednak ve zkrácení doby, kdy se pacient v agranulocytóze nachází a jednak v opatřeních, jež vedou ke snížení rizika rozvoje infekce. V prvním případě je možné upravit dávkovací schéma chemoterapie. To je v některých případech i přímou součástí protokolu (např. DA-EPOCH). Z hlediska výhledu na úspěch kurativní léčby, ale výhodnější možnost představuje využití G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor). Podání těchto cytokinů stimuluje tvorbu neutrofilních granulocytů a v průměru zkracuje dobu trvání neutropenie o dva dny (6). Je indikováno u protokolů s incidencí febrilní neutropenie přesahující 20 % nebo u protokolů s rizikem 10–20 % (Tabulka 2), pokud jsou přítomny i další rizikové faktory – věk přes 65 let, předchozí epizody FN, závažné komorbidity atd. (Tabulka 3) (7). K dispozici jsou i pegylované přípravky s prodlouženým účinkem.

V prevenci vypuknutí infekce se mnohé nemocnice uchylují k izolaci pacientů s leukopenií (pod $1,5 \times 10^9/l$) nebo těžkou agranulocytózou (pod $500/\mu l$). Efekt tohoto opatření je ovšem značně rozporuplný. Zabývali se jím např. v nizozemské studii na univerzitě v Amsterdamu, kde rozdělili pacienty do dvou skupin. V jedné pacienty se závažnou neutropenií izolovali a v druhé aplikovali pouze zvýšená hygienická opatření s důrazem na dostatečnou dezinfekci rukou personálu. Po třech letech monitorace nebyl zjištěn závažný rozdíl v incidenci infekčních komplikací či mortalitě (7). Naopak americká studie z ro-

Tab. 2. Riziko FN vybraných chemoterapeutických režimů (5)

Riziko FN vybraných chemoterapeutických režimů		
< 10 %	10–20 %	> 20 %
Gemcitabin/Cisplatin CMF AC	FOLFOX FOLFIRI FOLFIRINOX Paclitaxel/Karboblatina R-CHOP	ICE DHAP BEACOPP FLOT MVAC

CMF – cyklofosfamid, MTX, fluorouracil; AC – doxorubicin, cyklofosfamid; FOLFOX – fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin, FOLFIRI – fluorouracil, leukovorin, irinotekan, R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon; ICE – ifosfamid, karboblatina, etoposid; DHAP – dexamethason, cyrabin, cisplatin, BEACOPP – bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednisolon; FLOT – fluorouracil, lukovorin, oxaliplatin, docetaxel; MVAC – MTX, vinblastin, doxorubicin, cisplatin

Tab. 3. Vyhodnocení rizika FN

Algoritmus pro vyhocení rizika febrilní neutropenie		
1. krok: Vyhodnocení rizika chemoterapeutického režimu		
Riziko FN < 10 %	Riziko FN 10–20 %	Riziko FN > 20 %
 Není indikace k podání G-CSF 	Zvážení dalších rizikových faktorů, např.: věk > 65 let, vysoký ECOG, kachexie, cytopenie v důsledku infiltrace kostní dřeně, předchozí epizoda FN, závažné komorbidity	 Profylaktické podání G-CSF doporučeno 

ku 2008 prokázala benefit izolace s filtrací vzduchu u pacientů s neutropenií po alogenní transplantaci kostní dřeně (8). Podobně sporný efekt skýtá tzv. neutropenická dieta praktikovaná v některých zařízeních, tzn. výživa s nízkým obsahem bakterií. Spočívá obvykle ve sníženém příjmu čerstvého ovoce, čerstvé zeleniny, syrového nebo nedovařeného masa a ryb a měkkého sýra z nepasterizovaného mléka. Metaanalýza šesti studií pacientů po transplantaci kostní dřeně ovšem neprokázala rozdíl v mortalitě u pacientů s neutropenickou výživou oproti pacientům s běžnou stravou (9). Pacienti se speciální dietou měli naopak paradoxně lehce vyšší riziko rozvoje infekcí, patrně v důsledku nedostatečného příjmu mikronutrientů potřebných pro funkci imunitního systému. Na druhou stranu musí být u těchto pacientů samozřejmě kladen důraz na základní hygienická opatření, jako je důkladné omytí ovoce a zeleniny a dostatečná tepelná úprava masa atd. Relativní neúspěch těchto opatření je důsledkem i toho, že v infektologických studiích se ukázala jako původce u většiny případů febrilní neutropenie endogenní flóra (10, 11).

Kontroverzním tématem je dále i preventivní podávání antibiotik. V této indikaci se v řadě center používají fluorochinolony, zejména pak ciprofloxacin nebo levofloxacin. Metaanalýza z roku 2009 prokázala pozitivní efekt používání fluorochinolonů na snížení

incidence a mortality febrilní neutropenie u pacientů s akutní leukémií i u pacientů se solidními nádory a toxickou chemoterapií (12). V posledních desetiletích ale fluorochinolony provází kontroverzní pověst kvůli mnoha nežádoucím účinkům. Nejde jen o pověstné tendinitidy, ale u starších pacientů byly zaznamenány i výkyvy glykemie či deliria (13). Dokonce byly zaznamenány i ruptury aorty u pacientů s aneuryzmaty (14). Jako možná alternativa se v americké studii z roku 2019 ukázaly orální cefalosporiny 3. generace, např. cefpodoxim (15). Kromě nežádoucích účinků ovšem stále větší roli hraje riziko stoupající rezistence na antibiotika, jež je strašákem moderní medicíny. V menší japonské studii z roku 2017 byl zkoumán mikrobiom u hematologických pacientů, jež opakovaně dostávali antibiotickou profylaxi s levofloxacinem. U 60 % pacientů se po první profylaxi objevily koaguláza negativní stafylokoky a enterokoky rezistentní na fluroochinolony a u necelých 10 % pacientů byly dokonce po několika cyklech této antibiotické terapie nalezeny kmeny produkující širokospektré betalaktamázy (16). Preventivní podávání antibiotik by tak stále mělo být předmětem pečlivého zvážení všech pro a proti u konkrétního pacienta a nelze rutinně doporučit u všech pacientů podstupujících chemoterapii s rizikem neutropenie. Za významně rizikovou skupinu jsou považováni především nemocní s očekávanou délkou neutropenie

více než 7 dnů a s velmi hlubokou neutropenií pod $0,1 \times 10^9/l$. Naopak u pacientů s očekávanou neutropenií kratší než 7 dnů jednoznačný přínos antibiotické profylaxe prokázán nebyl.

Jací jsou nejčastější původci FN?

Infekční agens se nám podaří jednoznačně prokázat jen u zlomku pacientů. Obecně jsou původci febrilní neutropenie většinou mikroorganismy kolonizující tělesné povrchy a sliznice nemocného (endogenní infekce). Tato saprofytická flóra se u imunokompromitovaných pacientů stává patogenní (17). Dalším zdrojem infekcí jsou mikroorganismy ze zevního prostředí (kontaminovaná voda či vzduch, především *Aspergillus spp.*) a dále patogeny zanesené od ostatních pacientů či zdravotnickým personálem. Riziko infekce dále zvyšují cévní vstupy a invazivní procedury. Zatímco v minulém století byly hlavními patogeny infekce především gramnegativní patogeny (zejména *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Citrobacter spp.*), tak současnou praxí preventivního podávání antibiotik (18) a rutinního používání centrálních žilních katétrů (19), došlo ke snížení počtu gramnegativních bakteriemií a naopak ke zvýšení infekcí vyvolaných G+ koky (20). Jedná se především o *Staph. aureus*, včetně MRSA, koaguláza negativní stafylokoky, viridující streptokoky, *E. faecalis* a *E. faecium* (21). Dlouhodobá neutropenie, aplikace kortikosteroidů, přítomnost ČŽK, pokročilý věk či pokročilé stadium malignity zvyšují riziko výskytu mykotických infekcí (19). V minulosti byl nejčastější nález *Candida albicans*, avšak se širokým užíváním flukonazolu se častěji detekují non-albicans *Candida spp.* a kandidy rezistentní na azoly (22); účinné jsou kaspo-fungin nebo vorikonazol. Dalšími důležitými agens zejména u hemato-onkologických pacientů jsou viry (CMV, HSV, EBV a respirační viry).

Je možná ambulantní léčba?

Febrilní neutropenie představuje akutní situaci, kde je zcela indikováno okamžité podání antibiotik. Přesto může být u některých pacientů (mladí, bez komorbidit, s dobrou compliance a sociálním zázemím včetně dobré dojezdové vzdálenosti) zvážena ambulantní léčba. K určení rizika je možné využít tzv. MASCC skóre (*The Multinational Association*

Tab. 4. Nejčastější původci FN (19, 23)

Neznámá etiologie	58 %	
Znamá bakteriální etiologie		
G +	48 %	Nejvíce koaguláza negativní stafylokoky (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i>), dále <i>S. aureus</i> a <i>E. faecalis</i>
G -	27 %	<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>
Polymikrobiální	25 %	
Virová etiologie		SARS-CoV-2, RSV, adenovirus, influenza, metapneuvirus, CMV, EBV, BK virus, Parvovirus B19
Mykotická infekce		<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Fusarium spp.</i> , <i>Mucor spp.</i>

Konkrétní procentuální zastoupení bakteriálních, virových a mykotických infekcí se může lišit v závislosti na populaci pacientů a použitých diagnostických metodách.

for Supportive Care in Cancer), jež zohledňuje celkový stav pacienta, typ nádoru i parametry krevního oběhu (Tabulka 5). Pacienti s počtem alespoň 21 bodů spadají do kategorie tzv. low risk, a ambulantní léčba je tedy možná. Mortalita se v této skupině pohybuje okolo 4 % a riziko závažných infekčních komplikací je 5 % (24). V ambulantní léčbě se stala standardem kombinovaná léčba co-amoxicilinem a ciprofloxacinem či levofloxacinem. V německé studii z roku 2013 zkoumali jako možnou alternativu monoterapii moxifloxacinem, kdy se ve vzorků 333 pacientů neodhalil signifikantní rozdíl v účinnosti těchto dvou režimů (82 % úspěšné ambulantní léčby u dvojkombinace a 80 % u monoterapie), přičemž moxifloxacin podávaný jednou denně představuje pro pacienty efektivní a výrazně pohodlnější alternativu (25). Pacienty je dále samozřejmě nutné pečlivě poučit o projevech možné rozvíjející se sepse a režimových opatřeních, jako je pravidelná monitorace teploty, popř. krevního tlaku a dostatečném pitném režimu (> 3 l/d).

Jaký je vyšetřovací postup?

Po zhodnocení celkového stavu pacienta a jeho vitálních parametrů jsou základními kameny naší úvodní diagnostiky pochopitelně anamnéza a fyzikální vyšetření. Zajímají nás nejen aktuální příznaky, ačkoli nejčastěji jediným symptomem i velmi závažné infekce bývá „pouze“ zvýšená teplota se silnou únavou, ale i kdy byla aplikována poslední chemoterapie, zda byly podány růstové faktory, popřípadě antibiotická profylaxe. Cíleně se ptáme na přítomnost cizích materiálů a dlouhodobých žilních vstupů, jako je port nebo PICC (periferně zaváděný centrální katétr), jejichž stav pečlivě zkontrolujeme podobně jako místa po invazivních vyšetřeních, např. po trepa-

Tab. 5. MASCC skóre (3)

MASCC skóre	
Parametr	Počet bodů
Klinický průběh	
lehký	5
střední	3
těžký	0
Hypotenze (syst. TK < 90 mmHg)	ne 5 ano 0
Aktivní CHOPN	ne 4 (snížené FEV, emfyzém, inhalační terapie) ano 0
Bez známek dehydratace	4
Typ nádoru	
solidní tumor	4
hematologická malignita bez předchozí mykotické infekce	4
hematologická malignita s předchozí mykotickou infekcí	0
Ambulantní pacient při vzniku horečky	ano 4 ne 0
Věk	< 60 let 2 > 60 let 0
Low risk (≥ 21 bodů)	Ambulantní léčba
High risk (< 21 bodů)	Intravenózní léčba

nobiopsii. Z dokumentace se snažíme zjistit, zda je u pacienta přítomna kolonizace multirezistentními bakteriálními kmeny. V rámci vyšetření neopomeneme zkontrolovat stav kůže a sliznic, včetně perianálního regionu. Je nutné ovšem zdůraznit, že u pacientů s neutropenií často typické orgánové příznaky chybí. V laboratorních vyšetřeních odebíráme kromě zánětlivých markerů samozřejmě i jaterní či renální parametry, včetně elektrolytů. Vyšetření laktátu nám pomůže posoudit hrozbu rozvíjejícího se septického šoku a v tom případě má význam i jeho další monitoring.

Pro další vývoj a přesné zacílení antibiotické léčby je důležitý pečlivý sampling mikrobiologických materiálů. Alfou a omegou je odběr hemokultur, jenž by měl být

proveden z periferie i z portu či jiného centrálního žilního vstupu (CŽK), pokud je přítomen. Odběr by měl zahrnovat i mykotické hemokultury, přičemž mykotické infekce tvoří sice „jen“ 2–5 % infekcí u febrilní neutropenie (11), ale jsou provázeny největší mortalitou. Čas do konstatování pozitivity (time to positivity – TTP) delší než 120 minut mezi kulturami nabranými z CŽK (či portu) a periferní žíly je velmi specifický pro infekci vyvolanou CŽK (26). Standardem je zároveň odebrat i vzorek moči na kultivaci. U specifických příznaků (kašel, průjem) je nutné odebrat i příslušný vzorek, podobně jako provést stěr z kožních či slizničních lézí. Neměla by se podceňovat ani možnost virového onemocnění. Kromě rutinního vyšetření na covid-19 by se v době sezóny mělo myslet i na influenzu nebo RSV. U výrazné mukozitidy se vyplatí i otestovat HSV. V mezinárodní evropské studii z roku 2021 byla virová infekce prokázána u 15 % pacientů podstupujících intenzivní chemoterapii (většina měla akutní leukemii), včetně EBV, CMV a HHV6 (27). Proto se vyplatí zejména u hemato-onkologických pacientů testovat metodou PCR z krve i tyto viry, i když konkomitantní infekce s bakteriemi jsou poměrně časté. U pacientů s protražovanou horečkou či příznaky invazivní aspergilové infekce (hemoptýza, bolesti na hrudníku) je vhodné

provést odběry na průkaz mykotické infekce (sérologie na galaktomannan – pozor, často falešně pozitivní při podání piperacilin/tazobaktamu) (3, 31).

Spornou kapitolou jsou zobrazovací vyšetření. Jak už bylo výše zmíněno, tak vzhledem k omezené zánětlivé reakci se tyto infekce chovají „zrádně.“ Odhalit fokus se velmi často nepodaří. Řada nemocničních zařízení v úvodní diagnostice provádí sonografii břicha a skiagram hrudníku. Pouhý rentgen ovšem skýtá jen omezenou diagnostickou hodnotu a jeho senzitivita v odhalení infiltrátu při neutropenii se udává 50 % (3). Pneumonie je ovšem příčinou febrilní neutropenie ve 30 % případů a její potvrzení či vyloučení v úvodní fázi hospitalizace může hrát velkou roli v dalších rozhodovacích procesech (29). Německá radiologická studie z roku 2014 ukázala u 60 % pacientů neodpovídajících na empirickou antibiotickou terapii infiltráty na CT hrudníku, které nebyly viděny na rent-

genu. Pokud byl rentgen i CT negativní, tak jen u deseti procent pacientů byla v dalším průběhu hospitalizace plicní infekce odhalena. Na základě této studie má tedy CT senzitivitu 87 % a negativní prediktivní hodnotu 88 % (29). Německé guidelines tak u pacientů s kašlem či dušností doporučují vždy provést CT hrudníku. Nutno dodat, že low dose CT bez kontrastní látky, jež postačí k odhalení či vyloučení infiltrátů, vykazuje u dnešních přístrojů poměrně malou dávku záření – 1 až 2 mSv, tedy třetinu běžného CT vyšetření hrudníku s kontrastní látkou (30). U pacientů s infiltráty je pak doporučena bronchoskopie s bronchoalveolární laváží, jež umožní odhalit i vzácnější bakteriální či mykotické původce, popř. díky vyšetření PCR i virové infekce. CT vyšetření břicha pak hraje roli spíše u pacientů s abdominálními příznaky nebo patologickým nálezem na ultrazvuku. Ostatní zobrazovací vyšetření mají význam spíše ve speciálních případech např. MRI při podezření na spondylodiscitidu.

Tab. 6. Vstupní vyšetření

Vstupní vyšetření u febrilní neutropenie	
Anamnéza a fyzikální vyšetření	
Specifické symptomy (kašel, dušnost, bolesti atd.)	
Komorbidita a přidatná rizika (umělá srdeční chlopaň, stomie apod.)	
Předchozí infekce, výskyt multirezistentních kmenů (MRSA, VRE)	
Recentní antibiotická terapie či profylaxe	
Vitální parametry, stav hydratace, známky orgánových poškození, mukozitidy atd.	
Vyšetření z krve	
Základní vyšetření z krve (krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů, renální, jaterní a zánětlivé parametry, koagulace)	
Hemokultury (periferně i popřípadě z portu či jiného centrálního vstupu)	
Astrup, sérová hladina laktátu (septický šok)	
Další vyšetření	
Vyšetření moči (sediment, kultivace)	
Skiagram hrudníku, CT hrudníku (viz text)	
Sonografie břicha	
Další mikrobiologická vyšetření (sputum, stěr z rány atd.)	

Tab. 7. Vybraná antibiotika a jejich dávkování

Penicilinové antibiotikum	
Amoxicilin/klavulanát	1,2 g à 8 h i.v., 1 g à 8 h p.o.
Piperacilin/tazobactam	4,5 g à 6 h
Aminoglykosid	
Amikacin	15 mg/kg/den (v jedné denní dávce), monitorace hladiny, další dávky konzultovat s klinickým farmaceutem.
Gentamicin	5–7 mg/kg/den (v jedné denní dávce), monitorace hladiny, další dávky konzultovat s klinickým farmaceutem.
Cefalosporiny	
Ceftazidim	Do 6 g/den (rozdělené ve 3 dávkách)
Cefepim	Do 6 g/den (rozdělené ve 3 dávkách)
Ceftazidim/avibactam	2,5 g à 8 h
Karbapenemy	
Meropenem	3–6 g/den (rozdělené ve 3 dávkách)
Fluorochinolony	
Ciprofloxacin	200–400 mg à 12 h i.v., nebo 250–500 mg p.o.
Levofloxacin	500 mg à 12 h p.o. nebo i.v.
Moxifloxacin	400 mg à 24 h p.o. nebo i.v.
Glykopeptidy	
Vankomycin	První dávka v závislosti na tělesné hmotnosti: < 40 kg – 750 mg 41–60 kg – 1 000 mg 61–90 kg – 1 500 mg > 90 kg – 2 000 mg (à 12 hodin) Další dávkování na základě monitorování hladiny, ideálně po konzultaci s klin. farmaceutem.
Glycylcykliny	
Tigecyklin	Iniciální dávka 100 mg následovaná dávkou 50 mg à 12 hodin
Nitroimidazoly	
Metronidazol	500 mg à 8 h
Oxazolidinony	
Linezolid	600 mg à 12 h

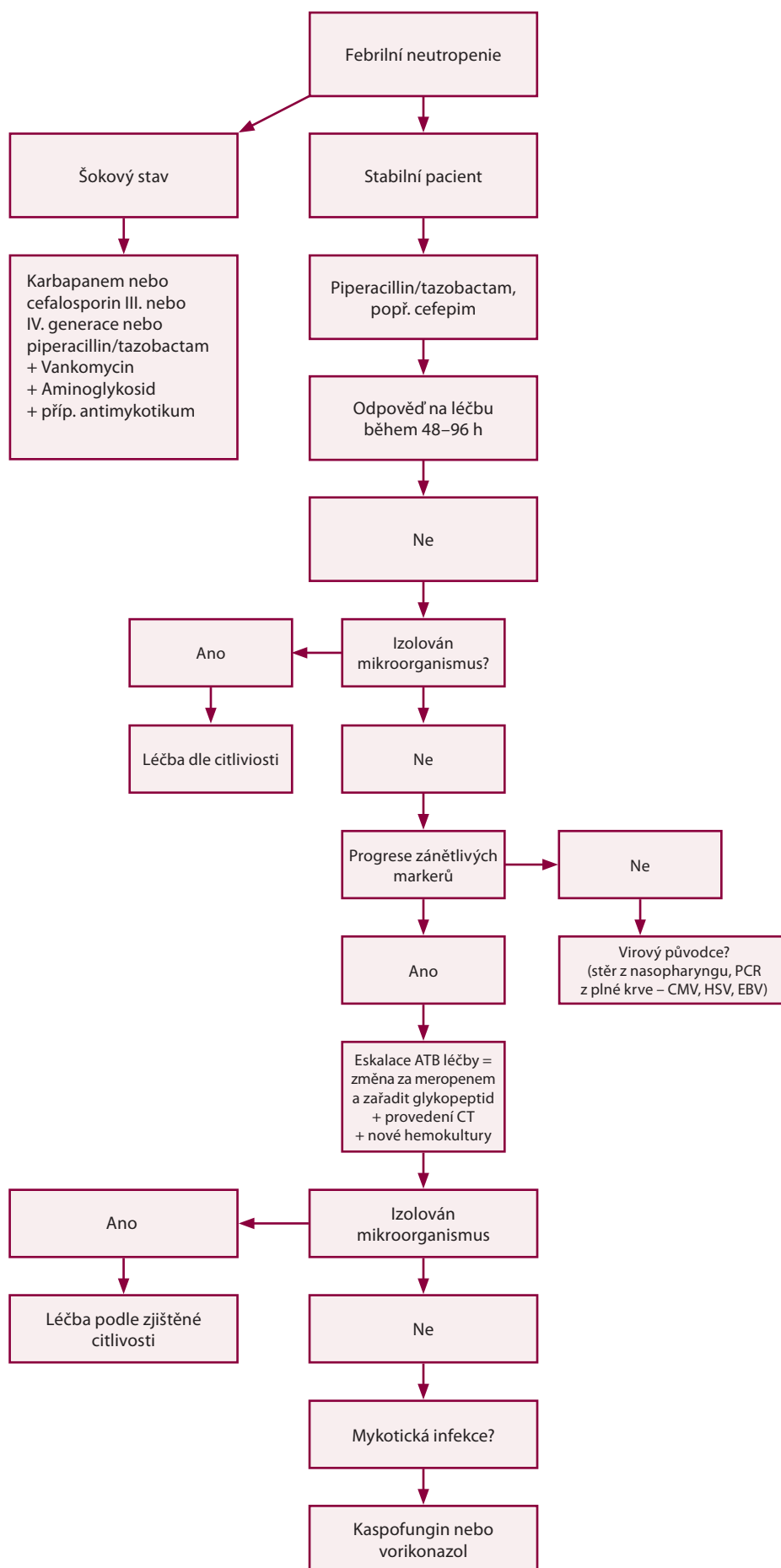
Jaký je terapeutický postup u hospitalizovaných pacientů?

Středně a vysoce rizikové nemocné léčíme v průběhu hospitalizace nebo alespoň za hospitalizace léčbu zahajujeme. Nejvhodnějším antibiotikem je piperacilin/tazobactam nebo cefepim, příp. cefoperazon/sulbactam. Piperacilin/tazobactam je účinnější na anaeroby a některé grampozitivní bakterie, cefepim je silnější v boji proti některým gramnegativním bakteriím (32). Dále je cefepim vhodnou alternativou piperacillinu při alergii na penicilin, popř. při hepatopatiích. V současnosti je trend nepřidávat vankomycin do 1. linie léčby, neboť tím dochází k selekci např. VRE a absence glykopeptidu v kombinaci nevede ke zvýšení morbidity a mortality nemocných (33). Výjimkou je důvodné podezření na katérovou sepsi. Při alergii na betalaktamová antibiotika se doporučuje kombinace ciprofloxacín + metronidazol + vankomycin (34). Empirická terapie by měla samozřejmě zohlednit i fokus infekce, pokud je znám (např. makrolid či doxycyklin u atypických plicních infiltrátů).

U pacientů v septickém stavu se doporučuje kombinovaná terapie sestávající z betalaktamového antibiotika: cefalosporin III. nebo IV. generace (cefepim nebo ceftazidim) nebo piperacilin/tazobactam nebo karbapenem, společně v kombinaci s aminoglykosidem (amikacin nebo gentamicin) a v kombinaci ještě vankomycin. Empirická antimykotická terapie se zvažuje u pacientů s přetrvávající horečkou po 5–6 dnech adekvátní ATB léčby bez klinického zlepšení. Preferují se vorikonazol nebo echinokandiny (např. kaspofungin) (35, 36). Rizikové faktory pro mykotickou infekci jsou především dlouhodobá neutropenie, užívání kortikosteroidů a přítomnost centrálního žilního katétru (3). U virových infekcí se léčba výrazně liší v závislosti na původci a stavu pacienta (např. ganciklovir u CMV pneumonie) a doporučujeme tak raději konzultaci s infektologem.

Při antibiotické terapii u pacientů kolonizovaných rezistentními mikroorganismy (MRSA, VRE, ESBL+) je přístup závislý na klinickém stavu pacienta a riziku komplikací. Obvykle se doporučuje zahájit standardní terapii a přidat cílená antibiotika pouze

Obr. 1. Algoritmus léčby febrilní neutropenie



v případě selhání léčby nebo zhoršení stavu, protože kolonizace nemusí vždy vést k infekci. Pokud je pacient ve vážném stavu (sepsa, šok), nebo pokud epidemiologické situace naznačují vysokou pravděpodobnost infekce rezistentními kmeny, je vhodné volit cílenou terapii rovnou (37).

Spornou otázkou je podání G-CSF při terapii (nikoliv prevenci) febrilní neutropenie. Jeho podáním je možné dosáhnout zkrácení doby trvání neutropenie, ale pozitivní efekt na mortalitu, a tedy průběh infekce spolehlivě prokázán nebyl (38). Naopak byly zaznamenány případy, kdy po podání filgrastimu a prudké normalizaci leukocytů došlo ke zhoršení respirační situace až ARDS (3). Pozitivní účinek byl naopak zjištěn při substituci imunoglobulinů u pacientů se sekundární hypogamaglobulinemií, což je častým případem u pacientů s hematologickými malignitami jako je myelom nebo CLL (39).

Jak dlouho by měla trvat antibiotická léčba?

Délka antibiotické terapie závisí na klinickém stavu pacienta a identifikovaném původci infekce. V případě kandidémie nebo infekce *Staphylococcus aureus* by léčba měla pokračovat ještě 14 dnů po poslední pozitivní hemokultuře a odeznění příznaků, za předpokladu ústupu neutropenie (37). Obecně se však doporučuje pokračovat v léčbě 5–7 dnů po ústupu horečky. Střední doba do defervescence u pacientů s hematologickými malignitami bývá asi 5 dnů, u pacientů se solidními nádory je defervescence průměrně 2 dny (32). Perzistující horečky u stabilních pacientů nejsou tedy důvodem ke změně ATB léčby, pokud nejsou známky zhoršování stavu (např. oběhová nestabilita, progresse nálezu na rentgenu apod). V některých případech je možné antibiotickou léčbu též zkrátit, což odpovídá současným moderním trendům a přístupu

v terapii; pacienti musí mít nízké riziko komplikací a identifikovaný původce musí dobře odpovídat na léčbu rychlým ústupem horečky. U afebrilních pacientů lze zvážit ukončení terapie 48 hodin po ústupu neutropenie (> 500/μl), pokud pacient zůstává stabilní a neexistují žádné známky aktivní infekce (37). Zejména u dobře citlivých bakterií u nekomplikovaných infekcí močových cest může být léčba zkrácena dokonce na 3–5 dnů (34).

Závěr

Febrilní neutropenie představuje běžnou akutní situaci a denní chléb v klinické hematologii i solidní onkologii. Vyšetřovací i terapeutický postup by měl být rozhodný a rychlý, ale zároveň respektovat pravidla medicíny založené na důkazech a prevenci nárůstu antibiotické rezistence. Naším článkem bychom rádi poskytli klinickým lékařům užitečnou pomůcku ke zvládnutí těchto infekcí.

LITERATURA

1. De Castro Carpeño J, Gascón-Vilaplana P, et al. Epidemiology and characteristics of febrile neutropenia in oncology patients from Spanish tertiary care hospitals: PINNACLE study. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(3):725–729. doi: 10.3892/mco.2015.524. Epub 2015 Mar 5. PMID: 26137294; PMCID: PMC4471542.
2. Hosiriluck N, Klomjit S, Rassameehiran S, et al. Prognostic factors for mortality with febrile neutropenia in hospitalized patients. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*. 2015;3(9):3–13. Available from: <https://pulmonarychronicles.com/index.php/pulmonarychronicles/article/view/188>.
3. Herold V. Onkologie. In: *Internistische Intensivmedizin*. 2020;1213–1216. Printgalerie.
4. Moreau M, Klastersky J, Schwarzbald A, et al. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. *Ann Oncol*. 2009;20(3):513–519. doi: 10.1093/annonc/mdn655. Epub 2009 Jan 12. PMID: 19139177.
5. Ba Y, Shi Y, Jiang W, et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges: Committee of Neoplastic Supportive-Care (CONS), China Anti-Cancer Association Committee of Clinical Chemotherapy, China Anti-Cancer Association. *Cancer Biol Med*. 2020;17(4):896–909. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0069. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33299642; PMCID: PMC7721096.
6. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced febrile neutropenia. *N Engl J Med*. 1997;336(25):1776–1780. doi: 10.1056/NEJM199706193362502. PMID: 9187067.
7. Guideline for the use of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in adult oncology and haematology patients (Northern Cancer Alliance). Available from: <https://www.northerncanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/11/GCSF-Guidelines-Northern-Cancer-Alliance-January-2018-v1.5.pdf>.
8. Mank A, van der Lelie H. Is there still an indication for nursing patients with prolonged neutropenia in protective isolation? An evidence-based nursing and medical study of 4 years experience for nursing patients with neutrope-

- nia without isolation. *Eur J Oncol Nurs*. 2003;7(1):17–23. doi: 10.1054/ejon.2002.0216. PMID: 12849571.
9. Srividyalakshmi S, Baumann M. Reverse isolation for neutropenic patients. *Community Oncology*. 2008;5:628–632. doi: 10.1016/S1548-5315(11)70529-0.
10. Sonbol MB, Jain T, Firwana B, et al. Neutropenic diets to prevent cancer infections: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2019;9(4):425–433. doi: 10.1136/bmjspcare-2018-001742. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30948447.
11. Özdemir SK, İltar U, Salim O, et al. Investigation of seasonal frequency and pathogens in febrile neutropenia. *Memo*. 2019;12(2):119–122. doi: 10.1007/s12254-018-0468-z. Epub 2019 Jan 15. PMID: 32218873; PMCID: PMC7091104.
12. Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer*. 2009;101 Suppl 1(Suppl 1):S11–4. doi: 10.1038/sj.bjc.6605270. PMID: 19756000; PMCID: PMC2752225.
13. Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010;27(3):193–209. doi: 10.2165/11531490-000000000-00000. PMID: 20210367.
14. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>.
15. DeVoe C, Trinh TD, Moises J, et al. Oral Third-Generation Cephalosporins vs. Levofloxacin for Antibacterial Prophylaxis in Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl 2):S943. doi: 10.1093/ofid/ofz360.2362. PMCID: PMC6810486.
16. Chong Y, Shimoda S, Miyake N, et al. Incomplete recovery of the fecal flora of hematological patients with neutropenia and repeated fluoroquinolone prophylaxis. *Infect Drug Resist*. 2017;10:193–199. doi: 10.2147/IDR.S133333. PMID: 28721078; PMCID: PMC5500534.
17. Goering V, Dockrell H, Zuckerman M et al, Mimsova lékařská mikrobiologie. Praha: Triton; 2016.
18. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1998;16:1179–1187.
19. Rolston KVI, Raad J, Whimbey E, et al. The changing spec-

- trum of bacterial infections in febrile neutropenic patients. In: Klastersky JA, editor. *Febrile neutropenia*. Berlin: Springer-Verlag 1997;53–56.
20. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1003–1110.
21. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56–93.
22. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Hanna H, et al. Breakthrough candidemia in patients with cancer differs from de novo candidemia in host factors and Candida species but not intensity. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:542–545.
23. Ohrmalm L, Wong M, Aust C, et al. Viral findings in adult hematological patients with neutropenia. *PLoS One*. 2012;7(5):e36543. doi: 10.1371/journal.pone.0036543. Epub 2012 May 3.
24. Klastersky J. Therapy of Infections in Cancer Patients, In: *Handbook of Supportive Care in Cancer*, Marcel Dekker. New York: Inc.;1995:1–44.
25. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy – EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1149–1156. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8109. Epub 2013 Jan 28. PMID: 23358983.
26. Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):18–25. doi: 10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00007. PMID: 14706968.
27. Obrová K, Grumaz S, Remely M, et al. Presence of viremia during febrile neutropenic episodes in patients undergoing chemotherapy for malignant neoplasms. *Am J Hematol*. 2021;96(6):719–726. doi: 10.1002/ajh.26177. Epub 2021 May 3. PMID: 33784434.

28. Mariana C, Olivier P, Christian TL, et al. Current microbiological testing approaches and documented infections at febrile neutropenia onset in patients with hematologic malignancies. *Int J Infect Dis.* 2024;147:107183. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107183. Epub 2024 Jul 29. PMID: 39084344.

29. Heussel CP. Diagnostic Radiology in Hematological Patients with Febrile Neutropenia. *Infections in Hematology.* 2014;113–35. doi: 10.1007/978-3-662-44000-1_7. PMCID: PMC7122774.

30. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(5):1165–1169. doi: 10.2214/AJR.11.6533. PMID: 22021510.

31. Machetti M, Furfaro E, Viscoli C. Galactomannan in piperacillin-tazobactam: how much and to what extent? *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(9):3984–3985. doi: 10.1128/AAC.49.9.3984–3985.2005. PMID: 16127090; PMCID: PMC1195433.

32. Nucci M. How I Treat Febrile Neutropenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1):e2021025. doi: 10.4084/

MJHID.2021.025. PMID: 33747406; PMCID: PMC7938921.

33. European Organization for Research nad Treatment of cancer (EORTC) International Anti- microbial Therapy Cooperative Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991;163:951–958.

34. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56–93. doi: 10.1093/cid/cir073. PMID: 21258094.

35. Klastersky, Naurosis JD, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v111–v118.

36. Mariana C, Olivier P, Christian TL, et al. Current microbiological testing approaches and documented infections at febrile neutropenia onset in patients with hematologic malignancies. *Int J Infect Dis.* 2024;147:107183.

37. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Commi-

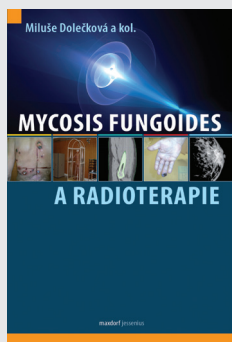
tee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v111–v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325. PMID: 27664247.

38. Tsuchihashi K, Ito M, Okumura Y, et al. Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with febrile neutropenia: a comprehensive systematic review for clinical practice guidelines for the use of G-CSF 2022 from the Japan Society of Clinical Oncology. *Int J Clin Oncol.* 2024;29:700–705. https://doi.org/10.1007/s10147-024-02541-z.

39. Kobayashi R, Hori D, Sano H, et al. Meropenem versus piperacillin/tazobactam with or without immunoglobulin as second-line therapy for febrile neutropenia in pediatric patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018;51(4):473–477. doi: 10.1016/j.jmii.2017.06.005. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28690028.

40. Mariana C, Olivier P, Christian TL, et al. Current microbiological testing approaches and documented infections at febrile neutropenia onset in patients with hematologic malignancies. *Int J Infect Dis.* 2024;147:107183.

KNIŽNÍ NOVINKY



Miluše Dolečková a kolektiv

MYCOSIS FUNGOIDES A RADIOTERAPIE

Mycosis fungoides je závažné maligní onemocnění s obtížnou diagnostikou i léčbou. Jde o nejčastější formu kožního T-buněčného lymfomu. Onemocnění postihuje nejčastěji kůži, časem však může progredovat i do vnitřních tkání a orgánů. Přes poměrně viditelné kožní příznaky zůstává onemocnění často dlouho nediagnostikované nebo diagnostikované mylně. Většina případů se vyskytuje u osob starších 20 let a častěji se vyskytuje u mužů než u žen.

Publikace by měla zaplnit mezeru v české odborné literatuře a přispět jak k zlepšení diagnostiky, tak terapie. Hlavní autorkou je renomovaná expertka v oblasti radioterapie mycosis fungoides, MUDr. Miluše Dolečková, která působí na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice. Recenzentem knihy je prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

Knihy je kromě onkologů (zejména radioterapeutů) určena rovněž dermatologům, užitečná bude však také pro širší okruh lékařů, kteří se s tímto velmi závažným onemocněním mohou setkat.

Maxdorf 2024, 208 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-805-8, Cena: 895 Kč, Formát: 154×230 mm, pevná



Monika Arenbergerová, Marek Pásek, Petr Arenberger

MALIGNÍ MELANOM – DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Melanom je nejzávažnější kožní malignitou, v České republice je sedmým nejčastějším zhoubným nádorem vůbec, přičemž jeho výskyt stále narůstá. V devadesátých letech 20. století incidence v Česku přesáhla 1 000 případů ročně, dnes jsou tyto hodnoty více než dvojnásobné. Na melanom u nás každoročně umírá cca 350–400 nemocných. Dříve beznadějná situace pacientů s pokročilejším onemocněním se v posledních 10 letech začala měnit k lepšímu, zejména díky nástupu cílené a biologické léčby, včetně imunoterapie.

Druhé vydání knihy, kterou připravil autorský kolektiv vedený prof. Petrem Arenbergerem, vychází z aktuálního doporučeného postupu (aktualizace k roku 2024) a obsahuje precizní doporučení pro diagnostiku a léčbu této malignity. Kniha je určena především onkologům a dermatologům, užitečná bude rovněž pro všechny lékařské profese, které se mohou podílet na diagnostice a léčbě melanomu.

2. aktualizované a doplněné vydání, Maxdorf 2024, 376 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-796-9, Cena: 995 Kč, Formát: 154×230 mm, pevná

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz

Vitamin D a jeho klinické využití

Michal Kršek

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu

Lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

V článku je uveden přehled současných poznatků o vitaminu D z klinického hlediska. Jsou shrnuta základní fakta o jeho formách, fyziologických účincích a metabolismu. Z klinického hlediska se článek věnuje stavu zásobení vitaminem D, deficitu vitaminu D a jeho klinickým projevům a léčbě. V části věnované léčbě jsou shrnuty současné poznatky o používaných formách vitaminu D, jejich indikacích, strategiích léčby a doporučeném dávkování.

Klíčová slova: vitamin D, deficit, příznaky, diagnostika, léčba.

Vitamin D and its clinical applications

The article reviews current knowledge about vitamin D from the clinical point of view. The basic facts about its forms, physiological effects and metabolism are summarized. From clinical point of view the article deals with the state of supply of vitamin D, vitamin D deficiency and its clinical signs, symptoms and therapy. In paragraphs devoted to the treatment the current knowledge about forms of vitamin D, their indication, doses and dosage regimens are summarized.

Key words: vitamin D, deficiency, signs, symptoms, diagnosis, treatment.

Úvod a historie

Onemocnění křivici bylo poprvé popsáno v roce 1645 Whistlerem (1). V dalším průběhu s rozvojem průmyslu se křivice stala častějším onemocněním a zdravotnickým problémem zejména v oblastech s nedostatečnou expozicí obyvatel slunečnímu záření. Začátkem 20. století bylo prokázáno, že je možné křivici léčit tresčím olejem a McCollum poté prokázal, že tento olej obsahuje antirachitický faktor – vitamin D (2). Během dalších let pak pokračovaly experimenty s prevencí léčbou křivice rybím olejem, potravou ozařovanou UV zářením a také expozicí dětí slunečnímu záření. V roce 1931 a 1936 byla identifikována struktura vitaminu D₂ (cholecalciferolu) a vitaminu D₃ (ergocalciferolu) (3, 4). V dalších letech až do současnosti nastal rozvoj studia vitaminu D, jeho fyziologie, metabolismu a klinického využití.

Fyziologie a metabolismus

Jak cholecalciferol, tak ergocalciferol jsou biologicky neaktivní prekurzory, které

musí být konvertovány na biologicky aktivní metabolity. Ke konverzi dochází jednak v játrech, kde účinkem jaterní 25-hydroxylázy vzniká 25-hydroxyvitamin D₃ (kalcidiol/kalcifediol) a 25-hydroxyvitamin D₂ (erkalcidiol). 25-hydroxyvitamin D (suma 25-hydroxyvitaminu D₂ a 25-hydroxyvitaminu D₃) je prohormonem s dlouhým biologickým poločasem (2–3 týdny) a stanovení jeho hladin používáme k posuzování nutričního stavu, respektive saturace organismu vitaminem D. Další aktivní stupeň probíhá v ledvinách účinkem 1- α -hydroxylázy a dochází ke vzniku 1,25 (OH)₂ vitaminu D₃ (kalcitriolu/erkalcitriolu). Aktivita enzymu 1- α -hydroxylázy je regulována parathormonem (PTH). PTH stimuluje aktivitu 1- α -hydroxylázy a vznik kalcitriolu, který naopak vede k inhibici produkce PTH. Kalcitriol vykonává své účinky prostřednictvím receptoru pro vitamin D (VDR) (5). Schéma syntézy a metabolismu vitaminu D je uvedeno na obrázku 2.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

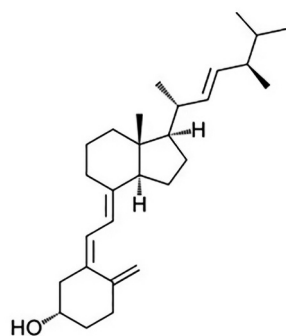
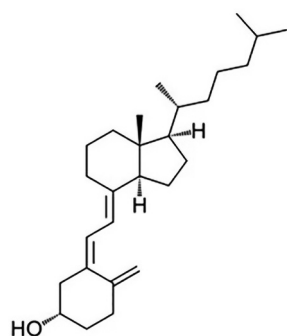
None.

Převzato a upraveno z: Vnitř Lék. 2025;71(2):108-114
<https://doi.org/10.36290/vnl.2025.019>

Článek přijat redakcí: 16. 12. 2024

Článek přijat k tisku: 24. 2. 2025

prof. MUDr. Michal Kršek, DrSc., MBA, FEFIM
michal.krsek@lf1.cuni.cz

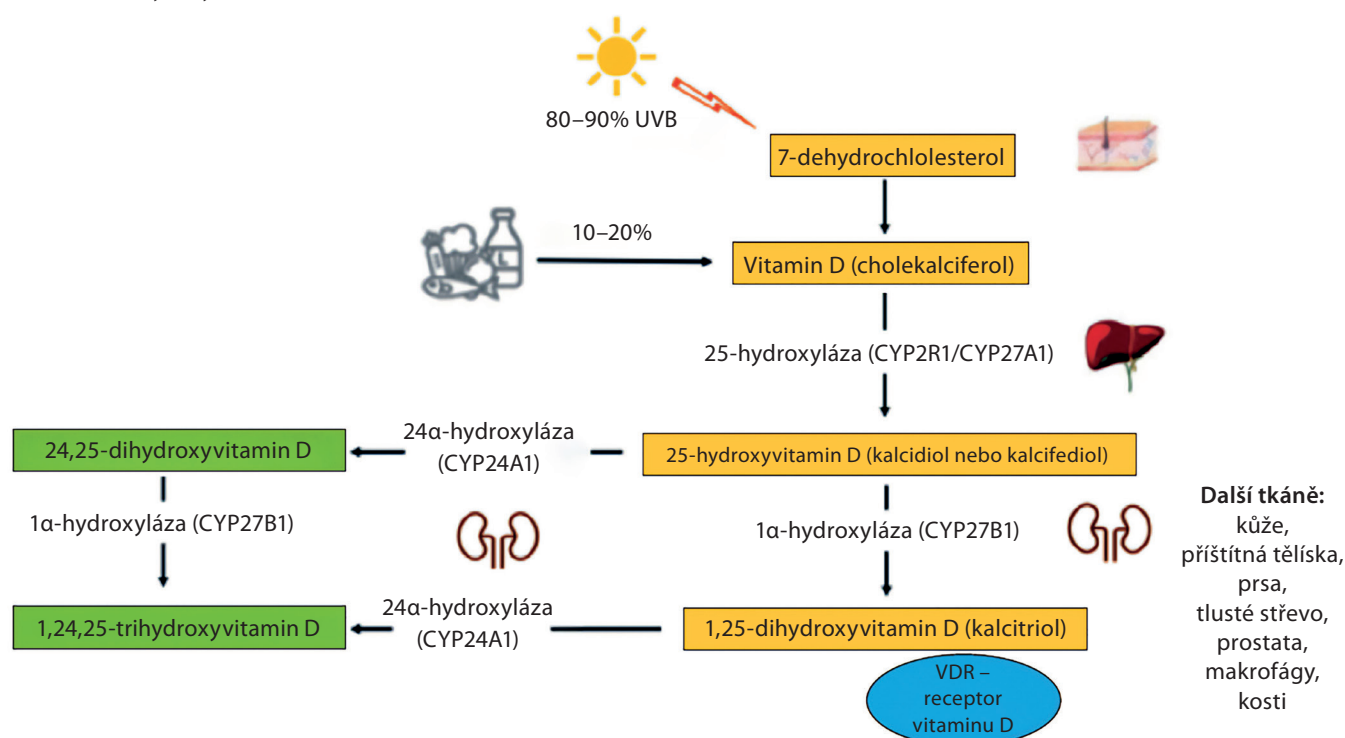
Obr. 1. Vitamin D₂ a vitamin D₃ a jejich struktura**Vitamin D₂**
ErgokalciferolC₂₈H₄₄O**Vitamin D₃**
CholekalciferolC₂₇H₄₄O**Biologické účinky**

Vitamin D má v lidském organismu mnohočetné biologické účinky a ovlivňuje většinu tkání. Vitamin D je znám od jeho objevu především pro své účinky na kostní tkáň a fosfokalciový metabolismus. Aktivace VDR vede ve střevě ke stimulaci vstřebávání vápníku a fosfátů, v ledvinách ke stimulaci tubulární reabsorpce kalcia a v kostech k uvolňování kalcia. Svými účinky přispívá k mineralizaci kostní tkáně a udržování tzv. kalciofosfátového součinu. Kalcitriol rovněž stimuluje expresi osteokalcinu, potlačuje produkci PTH a stimuluje produkci fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23). Vitamin D tak hraje klíčovou úlohu v udržování kalciofosfátové homeostázy a normálního růstu kostí a jejich mineralizace (6, 7). Kromě uvedených účinků vykazuje vitamin D řadu dalších, tzv. extraskeletálních účinků. Mezi hlavní patří účinky protinádorové, imunomodulační a účinky na kardiovaskulární systém.

Protinádorové účinky byly prokázány v řadě in-vitro i in-vivo modelech. Deficit vitaminu D je spojený se zvýšeným rizikem vzniku maligních nádorů a podávání vitaminu D a jeho analog mělo preventivní účinky. In-vitro a v experimentech in-vivo bylo na

různých nádorových tkáních prokázáno, že 1,25(OH)₂D inhibuje buněčnou proliferaci, angiogenezi a stimuluje diferenciaci buněk a apoptózu (8, 10). Klinické studie však neprokazují jednoznačně zvýšené riziko vzniku maligních nádorů u deficitu vitaminu D, ani vliv podávání vitaminu D na jejich incidenci. Většina těchto studií ale nebyla zaměřena na vliv vitaminu D na incidenci nádorů a doba sledování ve studiích byla krátká vzhledem k době kancerogeneze. Je také nutné vzít do úvahy rozdíly etnické, geografické, v životním stylu a úrovni, které velmi pravděpodobně ovlivňují riziko vzniku maligních nádorů (8). Některé recentní metaanalýzy však naznačují, že režimy suplementace vitaminu D s jeho denním podáváním pravděpodobně snižují riziko celkové mortality a mortality na nádory u jedinců s normální hmotností (9).

Imunomodulační účinky vitaminu D byly rovněž prokázány především na úrovni in-vitro a na zvířecích modelech. Vitamin D se účastní regulace vrozené imunity a zvyšuje účinnost obranného systému organismu proti patogenním organismům. Hlavní funkce vitaminu D zahrnují nábor imunitních buněk, aktivaci komplementové kaskády, identifikaci a odstraňování cizorodých látek imunit-

Obr. 2. Schéma syntézy a metabolismu vitaminu D

Upraveno dle: Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, Neyro JL, Del Pino J, Sosa M, De Paz HD, Blanch-Rubió J. SEIOMM recommendation on the prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Re. Osteoporos Metab Miner* 2021;13:84–89.

ním systémem, aktivaci adaptivní imunitní odpovědi a také zlepšení funkce fyzikálních a chemických bariér proti vstupu infekčních agens. Prostřednictvím aktivace T-lymfocytů a funkce antigen prezentujících buněk je také schopen modulovat adaptivní imunitní systém, a to jak humorální, tak buněčnou imunitní odpověď. Vitamin D je pravděpodobně také důležitý v patogenezi autoimunitních onemocnění. Vitamin D je dále důležitým faktorem v procesech navození imunologické tolerance a deficit vitaminu D je podle některých studií spojen se zvýšenou incidencí a také těžším průběhem autoimunitních onemocnění (11).

Kardiovaskulární systém je dalším orgánovým systémem ovlivňovaným vitaminem D. Na zvířecím modelu bylo prokázáno, že deficit vitaminu D vede ke zvýšení aktivity systému renin-angiotensin s hypertenzí a hypertrofií srdce, snížením biologické dostupnosti vazodilatačně působícího NO s následnou poruchou relaxace cév, endoteliální dysfunkcí, zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů a zvýšením proliferace a migrace buněk hladké svaloviny cév (8, 12). Klinické observační a intervenční randomizované studie studující vliv suplementace vitaminu D na kardiovaskulární riziko však nepřinesly jednoznačné závěry a role saturace organismu vitaminem D v patogenezi kardiovaskulárního poškození nebyla dosud jednoznačně prokázána.

Deficit vitaminu D

Nedostatečné zásobení organismu vitaminem D se stává významným problémem a jeho incidence a prevalence má vzrůstající tendenci. Dle dostupných dat předpokládáme, že v Evropě je má 40 % obyvatel deficit a 13 % těžký deficit vitaminu D (13). Saturaci organismu vitaminem D posuzujeme podle sérových koncentrací 25(OH)vitaminu D. Jako deficit vitaminu D označujeme jeho koncentrace pod 75 nmol/l (30 ng/ml). Koncentrace pod 30 nmol/l (12 ng/ml) označujeme jako těžký deficit vitaminu D (14). Při rozhodování, zdali testovat koncentrace vitaminu D, bychom měli brát do úvahy klinické faktory zvyšující riziko vzniku deficitu vitaminu D. Tyto faktory jsou shrnuty formou tabulky 2 (15).

Tab. 1. Hlavní biologické účinky vitaminu D

Systém/skupina	Účinek
Kalciofosfátový metabolismus	Zvýšení absorpce kalcia ve střevě a syntézy intestinálního kalciového transportéru
	Zvýšení absorpce fosfátů ve střevě
	Zvýšení reabsorpce kalcia a fosfátů v ledvinách tubulech
	Indukce diferenciacie prekursorových buněk v osteoblasty
	Stimulace kostní resorpce
Imunomodulační účinky	Zvýšení vrozené imunity
	Zvýšení adaptivní imunity
	Indukce diferenciacie monocytů na makrofágy
	Stimulace fagocytózy
	Zvýšení produkce lysozomálních enzymů
	Snížení produkce interleukinu-2
Protinádorové účinky	Zvýšení produkce interleukinu-10
	Indukce buněčné diferenciacie
Kardiovaskulární účinky	Zvýšení apoptózy nádorových buněk
	Snížení plazmatické reninové aktivity a koncentrací angiotenzinu-II

Upraveno dle: Dominguez LJ, Farruggia M, Veronesi N, et al. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*. 2021;11:255.

Tab. 2. Skupiny obyvatel se zvýšeným rizikem vzniku deficitu vitaminu D

Skupina	Konkrétní případy
Lidé pobývajících trvale doma	Hendikepovaní lidé
	Institucionalizovaní lidé (azylové domy, léčebny)
Lidé pracujících dlouhodobě v interiérech	Kancelářské práce
	Zaměstnanci v obchodních domech
	Řidiči taxi
	Pracující na noční směny
	Lidé s pigmentovanou kůží
	Lidé s nízkou fyzickou aktivitou
Lidé s invalidizujícími a těžkými chronickými nemocemi	Diabetes
	Chronické onemocnění ledvin
	Malabsorpční syndromy
	Onemocnění příštítných tělísek
	Jaterní onemocnění
Obezita	Zejména viscerální / s vysokým obvodem pasu
	Stav po bariatrických operacích
Pacienti užívající léky zvyšující, katabolismus vitaminu D	Fenobarbital
	Carbamazepin
	Glukokortikoidy
	Rifampicin
	Nifedipin
	Spironolakton
	Ritonavir
	Cyproteron acetát
Děti matek s deficitem vitaminu D	

Upraveno dle: Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: why, when, and how. *Endocrine Reviews*. 2024;45:625-654.

Těžký deficit vitaminu D se u rostoucího organismu projevuje jako křivice (rachitis) a u dospělých osob po dokončení růstu jako osteomalacie. Obě tyto jednotky jsou charakterizovány defektní mineralizací skeletu, zatímco osteoblasty produkují osteoid, který se v kostní tkáni akumuluje v nadbytku. Výsledkem tohoto procesu je snížení pevnosti kosti. Křivice z nedostatku vitaminu D je pouze jednou z forem

křivice. Klinicky se může projevovat již u novorozenců a kojenců, u nichž dochází k opožděnému uzávěru fontanel a v některých případech k rozvoji tzv. caput quadratum. V oblasti hrudníku se vytváří specifické deformace, respektive rozšíření přechodu kostní a chrupavčité části žeber a vytváří se typický tzv. rachitický růženec. Distální část hrudníku bývá deformována do tzv. Harrisonovy (šněrovací) rýhy. Deformují

Uperold®

kalcifediol 255 µg

O KROK NAPŘED V LÉČBĚ I PREVENCI¹ NEDOSTATKU VITAMINU D



JEDNODUCHÉ
DÁVKOVÁNÍ¹



RYCHLEJŠÍ
EFEKT^{1,2}



ÚČINNÁ
LÉČBA^{1,2}

JEDNA TOBOLKA JEDNOU MĚSÍČNĚ
ŘEŠENÍ PRO MNOHO PACIENTŮ^{1,3}



Indikace přípravku Uperold®:¹

- Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých.
- Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky.
- Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D.

Zkrácená informace o přípravku Uperold®

Složení: Kalcifediol 255 mikrogramů v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých. Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky. Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D. **Dávkování:** Jedna tobolka jednou měsíčně. U některých pacientů mohou být nutné vyšší dávky, maximálně 1 tobolka týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, hyperkalcemie (sérový vápník > 2,6 mmol/l) nebo hyperkalciurie, kalciová litiáza, hypervitaminóza D. **Upozornění:** Je nutný odpovídající příjem vápníku v potravě. Pro kontrolu terapeutických účinků proto mají být kromě 25(OH)D monitorovány následující parametry: sérový vápník, fosfor a alkalická fosfatáza a také vápník a fosfor v moči za 24 hodin. U poruchy funkce ledvin, srdečního selhání, sarkoidózy, tuberkulózy nebo jiného granulomatózního onemocnění podávat s opatrností a monitorovat – viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Kalcifediol může interferovat se stanovením cholesterolu a vést k falešnému zvýšení cholesterolu v séru. **Neužívat během těhotenství a při kojení.** Symptomy a léčba předávkování viz plné znění SPC. **Interakce:** Fenytoin, fenobarbital, primidon a další induktory enzymů; srdeční glykosidy; léky, které snižují absorpci kalcifediolu, jako je kolestyramin, kolestipol nebo orlistat; parafin a minerální olej; thiazidová diuretika; některá antibiotika, jako je penicilin, neomycin a chloramfenikol; látky vázající fosfáty, jako jsou soli hořčičku; verapamil, vitamin D; doplňky vápníku; kortikosteroidy. Viz plné znění SPC. **Nežádoucí účinky:** Neznámá frekvence: hypersenzitivní reakce (jako je anafylaxe, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém / lokální otok a erytém); hyperkalcemie a hyperkalciurie. **Balení:** 5 měkkých tobolek. **Držitel registrace:** Berlin-Chemie AG, Berlín, Německo. **Reg. číslo:** 86/035/22-C. **Datum poslední revize:** 17. 10. 2023. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis, není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku, kde najdete úplný seznam nežádoucích účinků, kontraindikací a opatření pro použití.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Uperold 255 mikrogramů měkké tobolky, poslední revize textu 17. 10. 2023. 2. Pérez-Castrillon JL, Duenas-Laita A, Brandi ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2021;36(10):1967-1978. 3. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498-1513.

Popis studie ref. č. 2 (Pérez et al., 2021): Design studie: Roční dvojité zaslepená randomizovaná kontrolovaná multicentrická mezinárodní klinická studie fáze III-IV pro posouzení superiority. Cíl studie: Vyhodnotit účinnost a bezpečnost kalcifediolu 255 µg ve formě měkkých tobolek u postmenopauzálních žen s nedostatkem vitamínu D ve srovnání s cholecalciferolem. Pacienti: Pacientky (n = 303) s výchozí sérovou hladinou 25(OH)D < 50 nmol/l byly randomizovány v poměru 1:1:1 k užívání kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina A1), kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 4 měsíců a placebo po dobu následujících 8 měsíců (skupina A2), nebo k užívání cholecalciferolu 25 000 IU/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina B). Primární cílový parametr: Procentuální podíl pacientek se sérovými hladinami 25(OH)D > 75 nmol/l po 4 měsících. Výsledky: Ve 4. měsíci dosáhlo sérových hladin 25(OH)D > 75 nmol/l 35,0 % postmenopauzálních žen léčených kalcifedíolem a 8,2 % žen léčených cholecalciferolem (p < 0,0001). V žádné ze studovaných skupin nebyly hlášeny relevantní bezpečnostní problémy související s léčbou.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.



se obrátle a u těžkých forem vzniká gibbus. Deformují se i dlouhé kosti, typickou deformitou jsou varózní deformity bérků. V rentgenovém obraze se obraz mění v závislosti na tíži a fázi onemocnění, kontury epifýzy a metafýzy mohou být nepravidelné, jsou špatně viditelná osifikační jádra, mohou být patrné deformity kostí a tzv. Looserovy zóny přestavby. Laboratorně je charakteristické zvýšení aktivity kostní frakce alkalické fosfatázy (ALP), sérové koncentrace Ca jsou sniženy, ale mohou být i v mezích normy, koncentrace fosfátů bývá snižena (16).

Osteomalacie je obdobným onemocněním vznikajícím u jedinců po dokončení longitudinálního růstu. Klinické příznaky opět záleží na tíži a délce onemocnění a mohou být modifikovány vyvolávajícím či konkomitantním onemocněním. Častými příznaky jsou bolesti pánve a kostí a svalová slabost. Bolesti jsou nespecifické a obtížně lokalizovatelné, bývají větší večer a při prudkých pohybech. Svalové slabosti se týkají především pletencového svalstva, pacienti špatně vstávají ze sedu, obtížně chodí do schodů, u těžších forem se může vyskytovat tzv. kachní chůze. Vzhledem k hypokalcemii se mohou vyskytovat tetanie, může být pozitivní Chvostkův a Trousseauův příznak. Rentgenologický obraz je variabilní, mohou se vyskytovat tzv. pseudofrakтуры (většinou symetrické linie zvýšené translucence 2–3 mm silné), často viditelné na žebrech, sedacích kostech, lopatkách, případně i dalších kostech. Laboratorně je přítomna hypokalcemie různého stupně a zvýšená aktivita kostního izoenzymu ALP (17).

Některé studie poukazují na nepříznivý vliv nedostatku vitamínu D na celkovou mortalitu. Gaksch a spolupracovníci publikovali v roce 2017 metaanalýzu zahrnující téměř 27 000 jedinců, která prokázala souvislost nízkých sérových koncentrací vitamínu D a zvýšeného rizika úmrtí ze všech příčin (18). Tyto výsledky podpořila i následující studie Aspelunda a spolupracovníků zahrnující více než 10 000 jedinců, avšak statistická síla těchto studií nebyla dostatečná k průkazu kauzality tohoto vztahu (19).

Dalším studovaným vztahem deficitu vitamínu D je vztah k plicním onemocněním, a to především z důvodu jeho známých imunomodulačních, protizánětlivých, protinfekčních a také protinádorových vlastností.

Přesto, že výsledky dosud publikovaných studií nepřinesly jednoznačné závěry, některé z nich poukázaly zejména na možné vyšší riziko plicních nádorů u deficitu vitamínu D a jeho snížení po jeho suplementaci. Rovněž některé studie prokázaly horší průběh plicních infekcí u pacientů s nedostatkem vitamínu D (20, 21).

Diabetes mellitus je rovněž onemocněním s popsáním vztahem k saturaci vitamínem D. Několik studií prokázalo vyšší výskyt deficitu vitamínu D u diabetes mellitus 1. typu (T1DM) v porovnání se zdravými jedinci a rovněž asociaci deficitu vitamínu D s vyšší prevalencí a časným začátkem T1DM (22). Několik prací také prokázalo, že expozice sníženým koncentracím vitamínu D v těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje T1DM a také, že suplementace vitamínem D v dětství vede ke snížení rizika vzniku T1DM (23, 24). Kauzální vztah deficitu vitamínu D a vzniku T1DM však nebyl dosud přesvědčivě prokázán. Pokud se týká diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a inzulinové rezistence, bylo prokázáno, že deficit vitamínu D má negativní vliv na rozvoj inzulinové rezistence a je rovněž spojen s dysfunkcí β -buněk pankreatických ostrůvků (25). Kauzální vztah však ani zde není jednoznačně prokázáný a studie s podáváním vitamínu D neprokázaly jeho vliv na snížení rizika T2DM (26).

Zhodnocení stavu zásobení vitamínem D, suplementace a prevence deficitu

Americká Endocrine Society vydala v roce 2024 nová doporučení, jak a kdy hodnotit stav a zásobení organismu vitamínem D a jak postupovat při jeho deficitu. Základní doporučení jsou následující:

V dostupných studiích klinických studiích u dětí a adolescentů ve věku 1–18 let byly

podávány dávky 300–2 000 IU (7,5–50 μ g) s váženým denním průměrem přibližně 1 200 IU (30 μ g).

U dospělé populace do 75 let věku není doporučena empirická suplementace vitamínu D 25(OH)D.

Ve věkové skupině nad 75 let věku je doporučena suplementace vitamínem D z důvodu potenciálního snížení mortality. V klinických studiích byly podávány dávky 400–3 333 IU (10–83 μ g) denně s váženým průměrem přibližně 900 IU (23 μ g) denně.

V graviditě se doporučuje empirická suplementace vitamínu D, jehož dávky se v relevantních klinických studiích pohybovaly v rozmezí 600–5 000 IU (15–125 μ g) denně s váženým průměrem přibližně 2 500 IU (63 μ g) denně.

U dospělých jedinců s vysoce rizikovým prediabetem je kromě režimových opatření doporučena empirická suplementace vitamínem D se snahou snížit riziko progresu do diabetu. V relevantních klinických studiích se dávka pohybovala v rozmezí 842–7 543 IU (21–189 μ g) denně s váženým průměrem přibližně 3 500 IU (88 μ g) denně.

U dospělých jedinců nad 50 let věku, u kterých je indikována suplementace vitamínem D je doporučeno upřednostnit denní podávání nižších dávek cholekalciferolu, před podáváním vyšších dávek v delších intervalech (14).

Pokud se týká zhodnocení stavu zásobení vitamínem D, doporučeným parametrem je stanovení koncentrací 25(OH)D. Plošné rutinní stanovení hladiny 25(OH)D v populaci není doporučováno. Je však vhodné u pacientů v riziku deficitu vitamínu D.

Doporučené dávky cholekalciferolu jsou uvedené v tabulce (Tab. 3). Doporučené dávky kalcifediolu jsou uvedené v tabulce 4 (5).

Tab. 3. Doporučené dávky vitamínu D

Věk	Doporučená denní dávka (IU/den)	Bezpečný horní limit (IU/den)
0–12 měsíců	400–1 000	2 000
1–18 let	300–2 000	5 000
19–75 let	400–3 000 (není však doporučena rutinní suplementace)	10 000
> 75 let	400–3 000	10 000
Těhotenství	600–5 000	5 000

Upraveno dle: a) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–1930. b) Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109:1907–1947.

Tab. 4. Doporučené suplementační režimy kalcifediolu

Populace (požadovaná koncentrace 25(OH)D)	Tíže deficitu dle koncentrace 25(OH)D	Léčba kalcifediolem
Obecná populace ($> 62,5$ nmol/l, tj. < 25 ng/ml)	Těžký deficit (< 25 nmol/l, tj. < 10 ng/ml)	255 μ g 1x týdně po dobu 5 týdnů Poté pokračovat v režimu pro nedostatečnost
	Nedostatečnost (25–62,5 nmol/l, tj. < 10 –25 ng/ml)	255 μ g 1x měsíčně
Pacienti s osteoporózou a další skupiny se zvýšeným rizikem nedostatku vitamínu D (> 75 nmol/l, tj. < 30 ng/ml)	Těžký deficit (< 25 nmol/l, tj. < 10 ng/ml)	255 μ g 1x týdně po dobu 5 týdnů Poté pokračovat v režimu pro nedostatečnost
	Nedostatečnost (25–62,5 nmol/l, tj. < 10 –25 ng/ml)	255 μ g 1x za 3–4 týdny

Upraveno dle: Casado E, Quesada JM, Naves M, et al. SEIOMM recommendation on the prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Re. Osteoporos Metab Miner.* 2021;13:84–89.

K uvedeným doporučeným denní dávkám je potřeba uvést, že denní dávka vitamínu D přijímaná běžnou stravou je variabilní a pohybuje se u dospělých lidí přibližně v rozmezí 100–1 000 IU denně.

K těmto doporučením, která vycházejí z předchozích studií je však nutno uvést, že se týkají pouze cholekalciferolu. Přičemž v současné době jsou i další možnosti, například kalcifediol, jehož specifika budou zmíněna v dalších oddílech.

Léčebné strategie deficitu vitamínu D

Obecně lze konstatovat, že neexistuje konsenzus ohledně režimů suplementace vitamínem D pokud se týká dávek, režimů podávání, délky léčby apod. Přibývá však dokladů o tom, že režimy podávání mohou ovlivňovat účinnost léčby (27, 28).

Denní podávání vs. intermitentní podávání

Z fyziologického pohledu se jeví jako nepřirozenější denní režimy podávání cholekalciferolu a podle některých publikací se denní režimy jeví jako nejvíce účinné, a to jak z pohledu denní expozice 25(OH)D, tak i z hlediska některých extraskeletálních účinků (29, 30). Je však nutné provést další studie, které by toto měly potvrdit, včetně studií za specifických podmínek a stavů, například u obezity. Při intermitentních režimech je obvykle nutné použití vyšších dávek vitamínu D než v režimech denního podávání. Intermitentní režimy však mají výhody u některých specifických skupin, jako například u dětí nebo u starších lidí žijících v azylových domech, léčebnách apod. Podle některých studií je u intermitentních režimů také lepší adherence k léčbě (31).

Kromě dosud uvedených perorálních režimů dávkování můžeme použít i režimy parenterální. Parenterální bolusové podávání vitamínu D může být indikované u pacientů s hypovitaminózou D, u kterých není vhodné perorální podávání, u pacientů s malabsorpčními syndromy, idiopatickými střevními záněty, celiakií, insuficiencí zevně sekrektorické části pankreatu, syndromu krátkého střeva a po bariatrických výkonech (32). Po podání vysokých dávek cholekalciferolu intramuskulárně je dosahováno vyšších koncentrací 25(OH)D a vzestup je rychlejší než po podání stejně vysokých dávek perorálně. Parenterální podávání je tedy vhodné zejména v těch situacích, kdy potřebujeme dosáhnout rychlé korekce hladin vitamínu D a také k jejich dlouhodobému udržení na dostatečných hodnotách. Dávka při bolusovém podávání by neměla přesahovat 100 000 IU.

Uvedené studie s porovnáváním denních a intermitentních režimů podávání se však opět týkají cholekalciferolu, nikoliv jiných perorálních forem vitamínu D. U již zmíněného kalcifediolu je základním režimem podávání režim měsíční.

Druhy vitamínu D užívané k léčbě

Hlavními formami vitamínu D užívanými k léčbě jsou cholekalciferol (D_3) a ergokalciferol (D_2). D_2 a D_3 nejsou ekvipotentní a dle současných doporučení je upřednostňováno podávání D_3 před podáváním D_2 . Denní režimy podávání D_3 a D_2 jsou upřednostňovány před režimy intermitentními (33).

Kalcidiol (kalcifediol) je intermediárním metabolitem mezi cholekalciferolem a kalcitriolem. Jeho hydrofilní vlastnosti jsou důvodem k jeho vyšší rozpustnosti a menší sekvestraci v tukové tkáni, menšímu distribučnímu objemu a kratšímu poločas

ve srovnání s cholekalciferolem. Vzhledem k jeho hydrofilním vlastnostem je rychle absorbován a transportován portálním žilním systémem a vede k rychlému vzestupu koncentrací 25(OH)D₃ a je rovnoměrněji distribuován v různých tkáních organismu. Jeho podávání je proto vhodné zejména v určitých specifických situacích, ke kterým patří: obezita, jaterní selhání, malabsorpce, dysfunkce CYP2R1 a obecně situace, kdy je potřebné rychlé dosažení dostatečné saturace vitamínem D (34). Jeho další nezanedbatelnou výhodou je základní doporučený režim podávání jedenkrát měsíčně.

Kalcitriol je aktivní formou vitamínu D a přirozeným ligandem receptoru pro vitamin D, který zvyšuje střevní resorpci vitamínu D a potlačuje sekreci PTH. Kalcitriol má krátký poločas (5–8 hodin), a proto je vhodné ho podávat v denním režimu. Vzhledem k tomu, že není formou vyskytující se přirozeně v potravě, je nutné těsné monitorování jeho účinnosti. Jeho podávání je zejména indikované u chronické hypoparatyreózy a chronického selhání ledvin (35).

Srovnání jednotlivých forem vitamínu D je uvedeno v tabulce 5 (4).

Toxicita vitamínu D

Vitamin D má široké terapeutické rozmezí a je v tomto smyslu lékem bezpečným, bez nutnosti těsného monitorování (s výjimkou kalcitriolu). Podávání velmi vysokých dávek po dlouhou dobu však může vést k hypervitaminóze D, která se projevuje zejména hyperkalcemií, která přetrvává dlouhodobě, a dalšími komplikacemi kardiovaskulárními, renálními, neurologickými a muskuloskeletálními. K monitorování zásobení organismu vitamínem D používáme stanovení sérových koncentrací

Tab. 5. Přehled klinicky používaných forem vitamínu D

Forma vitamínu D	Poločas v cirkulaci	Vlastnosti	Použití
Cholekalciferol (vitamin D ₃)	Přibližně 1 den (délka poločasu koreluje s uvolňováním z tukové tkáně)	Přirozená forma vitamínu D. Lipofilní, deponovaný v tukové tkáni a uvolňovaný v případě potřeby. Dobře využitelný v klinické praxi, umožňuje intermitentní režimy podávání.	U většiny klinických stavů, kdy je potřebné řešit deficit vitamínu D.
Ergokalciferol (vitamin D ₂)	Přibližně 2 dny	V porovnání s cholekalciferolem méně efektivní ve zvyšování sérových koncentrací 25(OH)D. Riziko špatného posouzení koncentrací 25(OH)D při přítomnosti významného množství 25(OH)D ₂ v cirkulaci s možným rizikem předávkování vitaminem D. Vysoké dávky ovlivňují metabolismus vitamínu D, zvyšují aktivitu 24 hydroxylázy.	Podávání by mělo být zvažováno ve zvláštních případech (vegetariánství, veganství). Nicméně jsou pro tyto případy k dispozici i formy vitamínu D ₃ připravené z lišejníku, které by v těchto případech byly vhodnější než přípravky D ₂ .
Kalcifediol (25(OH)D)	2–3 týdny	Je hydrofilní, a tedy více rozpustný v organických roztocích a je méně distribuován v tukové tkáni, má menší distribuční objem a kratší poločas v porovnání s cholekalciferolem. Rychleji vede ke zvýšení sérových koncentrací 25(OH)D a k potlačení sekrece parathormonu (PTH). Jednoduché řešení případného předávkování v porovnání s cholekalciferolem. Účinnější internalizace v buňkách exprimujících systém megalin-cubilin.	Malabsorpční syndrom, obezita, dysfunkce CYP2R1 a situace, kdy je potřebné rychlé nasycení/normalizace hladin vitamínu D.
Kalcitriol (1,25(OH) ₂ D)	5–8 hodin	Podporuje aktivní absorpci kalcia ve střevě a potlačuje sekreci PTH. Zvyšuje aktivitu CYP24A1, čímž stimuluje degradaci 25(OH)D. Riziko vzniku hyperkalcemie a hyperkalciurie. Podávání denně, případně v několika nižších denních dávkách.	Substituční léčba u pacientů s poruchou aktivity renální 1 α -hydroxylázy, vitamin D rezistentní křivice, X-vázaná hypofosfatemická křivice, chronická hypoparathyreóza, středně těžká a těžká renální insuficience.

Upraveno dle: Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: why, when, and how. *Endocr Rev.* 2024;45(5):625–654.

25(OH)D. Mezní dávky, jejichž dlouhodobé překračování může k hypervitaminóze D, jsou uvedeny v tabulce 3.

Při předávkování vitaminem D je nutné ihned přerušit užívání vitamínu D a preparátů kalcia a dostatečná hydratace. Při hyperkalcemii je nutné navíc řešit tuto podle příslušných pravidel, tedy i.v. podávání roztoků krystaloidů bez obsahu kalcia ve velkém objemu (dle situace přibližně 3–6 l) a podávání kličkových diuretik k forsírování diurézy. V případě nedostatečného účinku léčby a/nebo potřebě rychlejší úpravy kalce-

mie je indikované parenterální podávání bisfosfonátů. Při kritickém stavu s nutností rychlého snížení kalcemie je nutné provedení hemodialýzy.

Závěr

Vitamin D je vitaminem s řadou důležitých fyziologických funkcí a jeho dostatečný přísun a dostatečné zásobení organismu je důležité pro jeho normální fungování a zdravotní stav jednotlivců a celé populace. Prevalence deficitu vitamínu D je celosvětově vysoká. Je jí proto věnována

velká pozornost a také v odborné literatuře existuje řada doporučení, která se od sebe mírně liší ve strategii podávání a podávaných dávkách. Z praktického hlediska je potřebné zdůraznit, že základem ve zlepšení stavu zásobení populace vitaminem D jsou režimová opatření včetně dostatečného přísunu vitamínu D přirozenou stravou. To spolu s doplněním podávání vitamínu D přípravky s jeho obsahem dle dostupných doporučených postupů by mělo přispět ke zlepšení zásobení populace vitaminem D a ke zlepšení jejího zdravotního stavu.

LITERATURA

- Whistler D. De morbo puerli anglorum, quem patrio ideiomate indigenae vocant „the rickets“. *Journal of History of Medicine.* 1645;5:397–415.
- McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem.* 1922;53:293–298.
- Askew FA, Bourdillon RB, Bruce HM, Jenkins RGC, Webster TA. The distillation of vitamin D. *Proceedings of the Royal Society.* 1931;B107:76–90.
- Windaus A, Schenck F, von Werder F. Über das antirachitisch wirksame bestrahlungs-produkt aus 7-deoxycholesterin. *Hoppe-Seylers Z Physiological Chemistry.* 1936; 241:100–103.
- Casado E, Quesada JM, Naves M, et al. SEIOMM recommendation on the prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Re. Osteoporos Metab Miner.* 2021;13:84–89.

- Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and FGF-23. *Annu Rev Med.* 2010;61:91–104.
- Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites.* 2021;11:255.
- Christakos S, Dhawan A, Verstuyf L, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action and pleiotropic effects. *Physiological Reviews.* 2016;96:365–408.
- Keum N, Chen Q-Y, Lee DH, et al. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large bolus dosing strategies: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer.* 2022;127:872–878.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal af-

- fects of vitamin D: an endocrine society scientific statement. 2012;33:456–492.
- Athanassiou L, Mavragani CP, Koutsilieris M. The immunomodulatory properties of vitamin D. *Mediterr J Rheumatol.* 2022;33:7–13.
- Menzes AR, Lamb MC, Lavie CJ, et al. Vitamin D and atherosclerosis. *Current Opinion in Cardiology.* 2014;29:571–577.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1033–1044.
- Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109:1907–1947.
- Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supple-

mentation: whys, whens, and hows. *Endocrine Reviews*. 2024;45:625-654.

16. Biasucci G, Donini V, Cannalire G. Rickets types and treatment with vitamin D and analogues. *Nutrients*. 2024;16:416.

17. Arboleya L, Brana I, Pardo E, et al. Osteomalacia in adults: a practical insight for clinicians. *J Clin Med*. 2023;12:2714.

18. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLOS One*. 2017;12:e0170791.

19. Aspelund T, Gröbler MR, Smith AV et al. Effect of genetically low 25-hydroxyvitamin D on mortality risk: mendelian randomization analysis in 3 large European cohorts. *Nutrients*. 2019;11:74.

20. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.

21. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RJ, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.

22. Rasoul MA, Al-Mahdi M, Al-Kandari H, et al. Low serum vitamin D status is associated with high prevalence and early onset

of type-1 diabetes mellitus in Kuwait. *BMC Pediatr*. 2016;16:95-95.

23. Jacobsen R, Moldovan M, Vaag AA, et al. Vitamin D fortification and seasonality of birth in type 1 diabetic cases: D-test study. *J Devel Orig Health Dis*. 2016;7:114-119.

24. Dong J-Y, Zhang W, Chen JJ, et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2013;5:3551-3562.

25. Kayaniyl S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and β -cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1379-1381.

26. Kahawara T, Suzuki G, Inazu T, et al. Rationale and design of diabetes prevention with active vitamin D (DPVD): a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMJ Open*. 2016;6:e011183.

27. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:466-479.

28. Chel V, Wijnhoven HAH, Smit JH, et al. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int*. 2008;19:663-671.

29. Fassio A, Adami G, Rossini M, et al. Pharmacokinetics of oral cholecalciferol in healthy subjects with vitamin D deficiency: a randomized open-label study. *Nutrients*. 2020;12:1553.

30. De Niet S, Coffinier M, Da Silva S et al. A randomized study to compare a monthly to daily administration of vitamin D3 supplementation. *Nutrients*. 2018;10:659.

31. Rothen J-P, Rutishauser J, Walter PN, et al. Oral intermittent vitamin D substitution: influence of pharmaceutical form and dosage frequency on medication adherence: a randomized clinical trial. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21:51.

32. Giustina A, di Filippo L, Allora A, et al. Vitamin D and malabsorptive gastrointestinal conditions: a bidirectional relationship? *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24:121-138.

33. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update executive summary. *Endocr Pract*. 2020; 26:564-570.

34. Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, et al. Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. *Osteoporos Int*. 2017;28:3239-3249.

35. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:1493-1497.



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



INSTAGRAM

https://www.instagram.com/solen_cz/

@solen_cz



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Rastúca výzva malígneho melanómu: Stratégie pre zlepšenie starostlivosti

Júlia Bartková^{1, 2}, Soňa Hrižová³, Sandra Harásková², Dušana Selecká⁴, Gabriela Bakšová⁵

¹Klinika popálenín a plastickej chirurgie, Fakultná nemocnica Brno

²Lekárska fakulta Masarykovej univerzity, Brno

³Lekárska fakulta Univerzita Komenského, Bratislava, Slovenská republika

⁴Kožní oddelení, Nemocnice Šumperk, Šumperk

⁵Stacionár dermatologický, Nemocnia Poprad, a. s., Slovenská republika

Malígný melanóm patrí medzi najzávažnejšie formy rakoviny kože, charakterizovaný vysokým rizikom metastáz a významnou mortalitou. Napriek tomu, že predstavuje iba malý podiel kožných nádorov, spôsobuje väčšinu úmrtí spojených s rakovinou kože. Tento článok sa zameriava na diagnostiku a liečbu melanómu, od lekára 1. kontaktu cez dermatovenerológa po plastického chirurga, pričom zdôrazňuje dôležitosť včasného rozpoznania a komplexného prístupu k starostlivosti o pacienta. Článok tiež poukazuje na význam prevencie prostredníctvom ochrany pred UV žiarením a zvyšovania povedomia o rizikových faktoroch melanómu.

Kľúčové slová: malígný melanóm, diagnostika, dermatoskopia.

The growing challenge of malignant melanoma: Strategies for improving care

Malignant melanoma is one of the most severe forms of skin cancer, characterized by a high risk of metastasis and significant mortality. Although it accounts for only a small proportion of skin tumors, it is responsible for the majority of skin cancer-related deaths. This article focuses on the diagnosis and treatment of melanoma, covering the role of healthcare professionals from primary care physicians to dermatovenerologists and plastic surgeons, while emphasizing the importance of early detection and a comprehensive approach to patient care. The article also highlights the significance of prevention through UV protection and raising awareness of melanoma risk factors.

Key words: malignant melanoma, diagnosis, dermatoscopy.

Úvod

Malígný melanóm je zhubný nádor vznikajúci z melanocytov, ktorý patrí medzi najrozšírenejšie druhy rakoviny na svete (1). Postupné zmeny životného štýlu a globálneho prostredia priniesli zvýšenú expozíciu kože UV žiareniu, čo spôsobilo nárast výskytu melanómu. V mnohých európskych krajinách patrí medzi desať najčastejších zhubných ochorení (2). Melanóm síce tvorí iba 5 % kožných nádorov, no jeho vysoký potenciál metastázovať spôsobuje, že je zodpovedný za približne 80 % úmrtí.

V posledných desaťročiach sa jeho výskyt celosvetovo zvyšuje, avšak zároveň sa pozoruje aj trend stabilizácie úmrtnosti (3). Jeho výskyt býva najčastejšie spájaný s pôsobením ultrafialového žiarenia zo slnka alebo umelých zdrojov, ako sú soláriá. Na jeho vznik však môžu vplývať aj iné faktory, nezávislé od UV žiarenia, napríklad genetická predispozícia, počet znamienok, vyšší vek či pohlavie, pričom riziko je vyššie u mužov (1). Medzi hlavné podtypy melanómu patria povrchovo šíriaci sa melanóm, nodulárny melanóm, lentigo maligna me-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(3):152-155

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.028>

Článok prijat redakci: 13. 2. 2025

Článok prijat k tisku: 10. 3. 2025

MUDr. Júlia Bartková, MBA, MPH

bartkovaj@yahoo.com

lanóm a akrálny lentiginózný melanóm, z ktorých každý sa vyznačuje špecifickými klinickými a histopatologickými znakmi (4). Povrchovo šíriaci melanóm je najbežnejším podtypom melanómu u osôb so svetlou pokožkou, pričom predstavuje približne 70 % všetkých prípadov (3). Histologický podtyp melanómu sa nepovažuje za jeden z hlavných prognostických ukazovateľov, avšak má vplyv na dĺžku prežívania (5). Malígny melanóm môže vzniknúť z benígnych névov alebo de novo (2). Jedným z kľúčových prognostických ukazovateľov pri melanóme, je Breslowov index, ktorý hodnotí hrúbku nádoru. Prognóza pacientov je výrazne ovplyvnená včasnou diagnostikou, pričom ich prežitie klesá s rastúcou hrúbkou nádoru. Breslowov index sa stanovuje histopatologickým vyšetrením, avšak hrúbku nádoru je možné odhadnúť aj dermatoskopicky, sledovaním farieb a štruktúr na koži. Rozlíšiť tenké melanómy od atypických névov môže byť zložité, keďže oba typy môžu mať veľmi podobné klinické, dermatoskopické a dokonca histopatologické znaky (6).

Prevenca malígneho melanómu

Prevenca malígneho melanómu spočíva predovšetkým v ochrane pokožky pred škodlivým UV žiarením, ktoré je hlavnou príčinou jeho vzniku. Odporúča sa obmedziť pobyt na priamom slnku medzi 11. a 15. hodinou, keď je intenzita UVB žiarenia najvyššia. Pri pobyte vonku je nevyhnutné chrániť pokožku širokospektrálnymi opaľovacími krémami s vysokým ochranným faktorom UVA aj UVB, najlepšie SPF 50+, ktorý výrazne znižuje prienik ultrafialového žiarenia do kože. Výber vhodného prípravku by mal zodpovedať fototypu pokožky, dĺžke expozície a miestu pobytu. Krémy by sa mali aplikovať v dostatočnom množstve a pravidelne obnovovať, najneskôr každé dve hodiny, prípadne častejšie u osôb so svetlou pokožkou. Ak dôjde k spáleniu pokožky, je dôležité chrániť ju pred ďalším slnečným žiarením až do úplného zahojenia, aby sa predišlo ďalšiemu poškodeniu a zvýšenému riziku rakovinových zmien. Ochrana by mala zahŕňať aj nosenie slnečných okuliarov s UVA a UVB filtrom (kategória 3 a vyššia), pokrývky hlavy a vhodného oblečenia s dlhými rukávami. Osobitná pozornosť by sa mala ve-

novat deťom, keďže časté spálenie v detstve výrazne zvyšuje riziko vzniku melanómu v dospelosti. Deti do troch rokov by mali byť slnečnému žiareniu vystavené len minimálne. Ďalším významným rizikovým faktorom sú soláriá, ktorých lampy vyžarujú prevažne UVA žiarenie. To nielen zvyšuje riziko vzniku melanómu, ale aj urýchľuje starnutie pokožky. Z tohto dôvodu sa návšteva solárií dôrazne neodporúča (7).

Sekundárna prevencia je zameraná na včasné odhalenie melanómu v jeho počiatočnej fáze. Kľúčovým prvkom je pravidelné samovyšetrenie pokožky, počas ktorého si každý môže všimnúť podozrivé zmeny na pigmentových škvrnách. Pravidlo ABCDE pomáha rozpoznať potenciálne nebezpečné zmeny na koži pri samovyšetrení. Každé písmeno predstavuje dôležitý faktor, ktorý by mal byť sledovaný pri materských znamienkach (Tabuľka 1).

Dôležitú úlohu zohráva aj osвета a vzdelávanie verejnosti o rozpoznaní prvých príznakov melanómu, pretože včasná diagnóza výrazne zvyšuje šance na úspešnú liečbu. Preventívne skríningové programy pomáhajú zachytiť melanóm v ranom štádiu, čím sa znižuje počet pokročilých prípadov a celková úmrtnosť na toto ochorenie.

V Českej republike neexistuje plošný skríning malígneho melanómu, avšak pravidelne sa organizujú preventívne akcie, ktoré umožňujú verejnosti bezplatne si nechať skontrolovať kožné znamienka. Medzi najznámejšie patrí napríklad Stan proti melanómu, ktorý prebieha vo vybraných mestách a ponúka dermatoskopické vyšetrenie odborníkmi bez nutnosti predchádzajúceho objednania. Okrem týchto kampaní niektoré zdravotné poisťovne poskytujú finančné príspevky na preventívne vyšetrenie znamienok u dermatológov, pričom výška príspevku sa pohybuje zvyčajne

medzi 400–1 500 Kč. Poistenci si tak môžu nechať pravidelne kontrolovať znamienka v rámci prevencie, čo prispieva k včasnému odhaleniu prípadných nádorových zmien a zvyšuje šancu na úspešnú liečbu (8).

Možnosti diagnostiky malígneho melanómu

Diagnostika MM patrí do rúk dermatovenerológa. Avšak lekár akéhokoľvek odboru by mal spozorovať pri náleze suspektnej kožnej lézie a pacientovi odporučiť odborné kožné vyšetrenie. Klinický vzhľad závisí od subtypu melanómu. Typické makroskopické znaky sumarizuje pravidlo ABCD – asymetria lézie, nepravidelnosť okrajov, rôznorodosť farieb, veľkosť nad 5 mm. Čo sa týka anamnézy, melanóm takmer vždy rastie, mení tvar a/alebo farbu. Môže byť prítomná aj ulcerácia alebo nodulárna časť. Menej často môže byť MM hypo- alebo amelanotický, čo jeho rozpoznanie značne sťažuje (9). Pri vyšetrení by mal lekár prezrieť celé telo pacienta. Pri rozpoznaní MM je totiž dôležitý aj tzv. znak škaredého káčatka – lekára upozorní na riziko MM fakt, že daná lézia sa líši od ostatných névov na tele pacienta (10).

Melanóm je voľným okom často viditeľný ako tmavo pigmentovaná lézia s rôznymi odtieňmi hnedej, sivej až čiernej farby. Práve dermatoskopia výrazne vylepšila možnosti vyšetrenia podozrivých kožných lézií (11). Udáva sa, že zvyšuje presnosť diagnostiky melanómu o 20 až 30 %. Je odporúčané, aby dermatológovia túto metódu pravidelne využívali pri hodnotení melanocytových lézií (4). Medzi bežné prístupy na sledovanie pacientov s atypickými materskými znamienkami alebo dysplastickými névmi patrí celotelová fotografia a opakovaná digitálna dermatoskopia (12).

Dermatoskopia je významná diagnostická metóda používaná na posúdenie podozri-

Tab. 1. Pravidlo ABCDE pre hodnotenie znamienok. Zdroj: Národní zdravotnický informační portál. Pravidlo ABCDE. NZIP. <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/6617>. Publikováno 11. července 2024 [cited 10. 2. 2025]

A – Asymetria	Má znamienko nepravidelný tvar, teda nie je rovnomerne guľaté alebo oválne?
B – Hranice (Border)	Sú okraje znamienka nepravidelné, rozmazané alebo neostro ohraničené?
C – Farba (Colour)	Má znamienko rôznorodé zafarbenie, napríklad viac odtieňov hnedej, čiernej, červenej, šedej alebo modrej?
D – Priemer (Diameter)	Je veľkosť znamienka väčšia ako 6 mm?
E – Vývoj (Evolution)	Dochádza k postupným zmenám vo veľkosti, tvare alebo farbe znamienka v priebehu času?

vých kožných útvarov, vrátane malígneho melanómu. Prístroj, ktorý sa pri tomto vyšetrení používa, pripomína osvetlenú lupu, avšak vďaka špeciálnemu optickému systému a použitiu imerzných médií, ako je olej alebo voda, znižuje odraz svetla a umožňuje lekárovi detailnejšie preskúmať hlbšie vrstvy kože. Ručné dermatoskopy zväčšujú obraz približne desaťkrát, zatiaľ čo moderné digitálne verzie ponúkajú ešte vyššie rozlíšenie. Na presné rozpoznanie rizikových štruktúr je potrebné špecializované školenie, aby lekár dokázal správne odlíšiť benígne kožné zmeny od potenciálne nebezpečných nádorových ložísk. Ak máme podozrenie na melanóm, nie je vhodné vykonávať čiastočnú biopsiu, pretože by mohla prispieť k šíreniu nádorových buniek do okolitého tkaniva alebo lymfatického systému. Výnimku tvoria veľké pigmentové névy nachádzajúce sa v ťažko dostupných oblastiach, kde je nutné vykonať tzv. bioptickú excíziu. Tá spočíva v úplnom odstránení útvaru s tenkým bezpečnostným lemom, ktorý možno v prípade potvrdennej diagnózy následne rozšíriť. Naopak príliš rozsiahle prvotné vyrezanie by mohlo skomplikovať vyhľadanie sentinelovej uzliny, ktorá je zásadná pre ďalší liečebný postup. Presnosť diagnostiky dermatoskopiou dosahuje v špecializovaných centrách až 95 %, čo z nej robí dôležitý nástroj na včasné odhalenie melanómu (13).

Pre stanovenie počiatočnej liečby ochorenia sú dôležité patologické znaky, ako sú hrúbka nádoru, ulcerácia, mitotická aktivita, lymfovaskulárna invázia, nádorové infiltrujúce lymfocyty a regresia (14, 15, 16). Diferenciálna diagnostika zahŕňa iné pigmentované melanocytové lézie – melanocytové névy, neme-lanocytové pigmentové lézie ako seboroické keratózy, aktinické lentigá, dermatofibrómy a pigmentované bazocelulárne karcinómy, tiež nepigmentované kožné tumory ako hemangiómy, bazocelulárne a skvamocelulárne karcinómy. Ak je lézia suspektná z malignity, mala by byť vyšetrená histologicky. A to aj v prípade, že dermatoskopické vyšetrenie nie je dostupné (8).

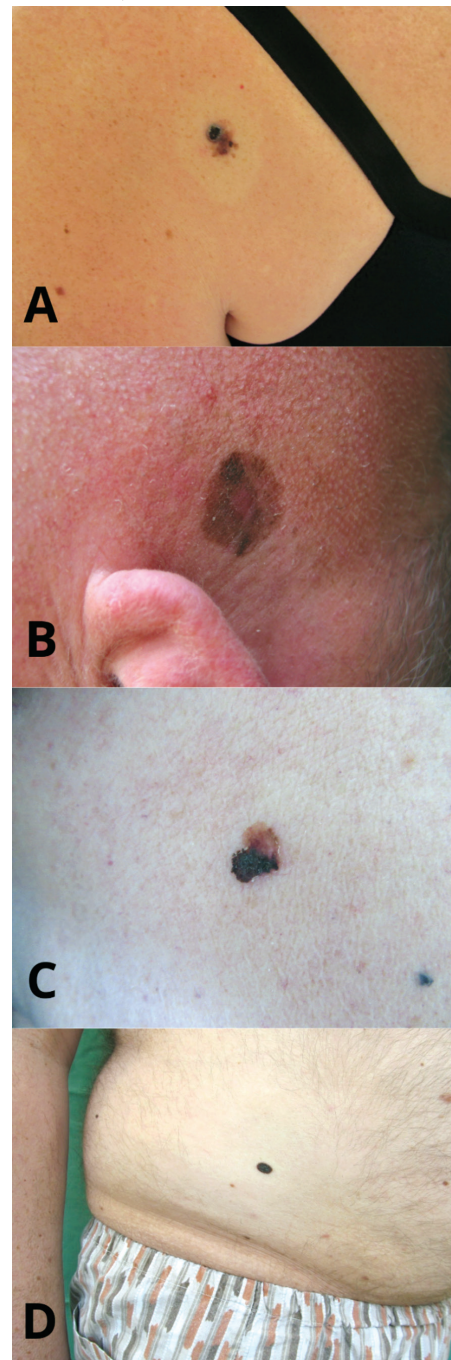
Multidisciplinárny panel európskych expertov, medzi ktorými boli dermatológovia, dermato-onkológovia, experti v oblasti digitálnych zdravotníckych technológií a ďalší, sa zhodol na potrebe implementácie digitálnej

medicíny v diagnostike rakoviny kože. Šlo by okrem iného o online vzdelávanie laickej verejnosti a zdravotníckych pracovníkov (17, 18). Dnes sa čoraz viac hovorí o umelej inteligencii. Štúdia skúšajúca systém umelej inteligencie zahrnula 26 najčastejších kožných ochorení dospelých vrátane rakoviny kože, ktoré boli indikované na konzultáciu formou teledermatológie. Systém hodnotí nálezy na základe obrázkov, anamnézy a demografických informácií. Následne boli výsledky porovnané s hodnotením dermatológmi, všeobecnými lekármi a zdravotnými sestrami. Systém identifikoval ochorenia na úrovni porovnateľnej s dermatológmi a na vyššej ako všeobecní lekári. Sú však naďalej potrebné ďalšie štúdie na optimalizáciu využitia takýchto nástrojov v klinickej praxi (20).

Liečba

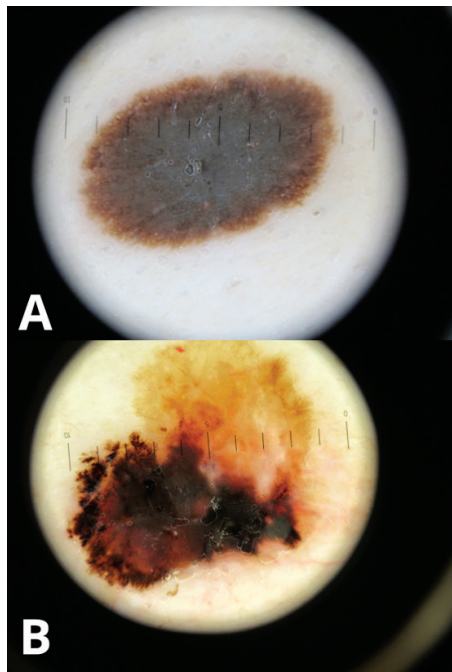
Liečba pacientov s MM je oneskorená z viacerých dôvodov – neskoré vyhľadanie lekárskej pomoci pacientom, nesprávne určená diagnóza všeobecným lekárom, limitovanou dostupnosťou odborného dermatologického vyšetrenia (17). Náklady na liečbu MM sú vysoké, suma sa výrazne líši medzi jednotlivými krajinami Európy (18). Aj to je jeden z dôvodov na zlepšenie prevencie – tak primárnej, ako aj sekundárnej. Dva kľúčové kroky ku maximalizácii prežívania pacientov s primárnym kožným melanómom sú skorá diagnostika a excízia so širokým lemom. Napriek existujúcim guidelineom stále existuje veľký počet pacientov, ktorí nie sú správne manažovaní. Dixon a spol. analyzovali 81 publikácií z rokov 2017–2023, ktoré sa zaoberali manažmentom pacientov s melanómom. Výsledky ich prehľadu ukázali, že parciálne biopsie sa neodporúčajú. Vždy keď je to možné, suspektná lézia by mala byť odstránená kompletne. Najvýznamnejším prognostickým markerom ostáva Breslowova hrúbka melanómu (20). Na základe tohto údaju by mal byť MM odstránený s určitým radiálnym lemom. Podľa guidelineov z Austrálie z roku 2018 by mal byť MIS (melanóm in situ) odstránený s radiálnym lemom klinicky nameraným od okrajov lézie 5–10 mm. Invazívne melanómy s hrúbkou 1,00 mm a menej sa odporúča odstrániť s bezpečnostným lemom 1 cm. Invazívne melanómy s hrúbkou 1,01–2,00 mm majú byť odstránené

Obr. 1. A – nodulárny melanóm na chrbte
B – povrchovo sa šíriaci melanóm na hlave, Clark II, Breslow 0,34 mm
C – nodulárny melanóm, Breslow 1,10 mm
D – nodulárny melanóm na bruchu, Breslow 2,60 mm

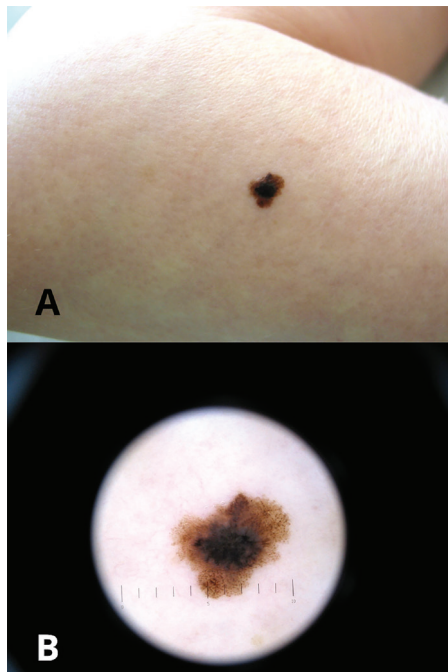


s lemom 1–2 cm. Invazívne melanómy hrubé 2,01–4,00 mm tiež s lemom 1–2 cm, pričom široký okraj v rozsahu 2 cm je žiaduci. Pre melanómy hrubé viac ako 4 mm je odporúčaný lem široký 2 cm. V niektorých anatomických lokalitách (hlava, krk, tvár, genitál, distálne časti končatín) môžu byť okraje individuálne prispôbené. Jednotné guideliney však pre takéto prípady neexistujú. Pri všetkých melanómoch ale platí, že pozitívne alebo len tesné okraje excízie sú neprípustné. Ak je to možné, akrá-

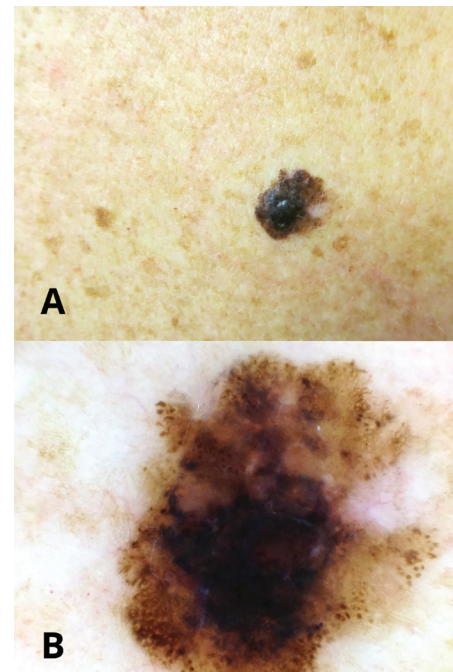
Obr. 2. A – zobrazenie povrchovo sa šíriaceho melanómu dermatoskopom, Clark III, Breslow 0,40 mm
B – zobrazenie nodulárneho melanómu dermatoskopom, Breslow 1,10 mm



Obr. 3. A – povrchovo sa šíriaci malígny melanóm, Clark I – in situ
B – povrchovo sa šíriaci malígny melanóm, Clark I – in situ pod dermatoskopom



Obr. 4. A – povrchovo sa šíriaci malígny melanóm, Clark III, Breslow 0,72 mm
B – povrchovo sa šíriaci malígny melanóm, Clark III, Breslow 0,72 mm pod dermatoskopom



Ine lentiginózne a subunguálne melanómy sú zvyčajne riešené parciálnou amputáciou prsta (21).

Aj podľa európskeho konsenzu odborníkov z roku 2022 sú odporúčané rovnaké bezpečnostné okraje. Tieto odporúčania sú rovnaké v Amerike, Austrálii aj Spojenom kráľovstve. Pre MIS sa odporúča lem 5 mm. Okraje širšie ako 2 cm nie sú odporúčané ani v prípade hrubých nádorov. Definitívna excízia s odporúčaným bezpečnostným lemom by mala byť vykonaná do 4–6 týždňov od určenia diagnózy. Pre staging a určenie liečebnej stratégie by mala byť pacientom s melanómom hrubým viac ako 1 mm ponúknutá aj biopsia sentinelovej lymfatickej uzliny. Rovnako aj pacientom s hrúbkou nádoru 0,8 mm a viac v prípade, že je prítomných viac histologických rizikových faktorov (napr. prítomnosť ulcerácie). V prípade, že je biopsia negatívna, nie je potrebný žiadna ďalšia operácia uzlín. Ak sú prítomné mikrometastázy, kompletná

lymfadenektómia už podľa guidelineov nie je indikovaná. Indikovaná je adjuvantná systémová liečba. U pacientov s makrometastázami diagnostikovanými klinicky alebo zobrazovacími metódami by mala byť navrhnutá kompletná lymfadenektómia (22).

Systémová liečba patrí do rúk skúseného onkológa. Aj v prípade, že je MM odstránený kompletne, pacient by mal byť naďalej sledovaný dermatológom a onkológom. V niektorých krajinách je ale nedostatok dermatológov. Sú preto začatí aj všeobecní lekári (8). Aktuálne guideliney odporúčajú sledovať pacientov s MIS aspoň 5 rokov a pacientov s invazívnym MM aspoň 10 rokov. Aj po tomto období sa ale u pacienta môže objaviť ďalší MM. Kontroly zahŕňajú vyšetrenie jazvy, regionálnych lymfatických uzlín a tiež celotelové vyšetrenie kože. Takúto prehliadku by mal pacient po MM absolvovať ideálne každých 6 mesiacov prvých 5 rokov a následne 1x ročne (20). Aj prvolínioví príbuzní pacienta s MM

by mali absolvovať pravidelné dermatoskopické vyšetrenia (8).

Záver

Malígny melanóm predstavuje významnú výzvu v oblasti onkológie pre svoju agresivitu, variabilitu klinických prejavov a narastajúcu incidenciu. Správna diagnostika a správne zvolený terapeutický postup majú zásadný význam pre zlepšenie prognózy a kvality života pacientov. Tento prehľad poukazuje na dôležitosť multidisciplinárneho prístupu a personalizovanú liečbu založenú na najnovších európskych odporúčaní. Do budúcnosti je nevyhnutné nielen pokračovať vo vývoji inovatívnych liečebných postupov, ale aj zvyšovať povedomie verejnosti a zdravotníckych pracovníkov o rizikách, prevencii a včasných príznakoch melanómu. Týmto spôsobom môžeme významne prispieť k zlepšeniu výsledkov liečby a zníženiu negatívneho dopadu tohto závažného ochorenia na spoločnosť.

LITERATURA

- Shalata W, Attal ZG, Solomon A, et al. Melanoma Management: Exploring Staging, Prognosis, and Treatment Innovations. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5794. doi: 10.3390/ijms25115794.
- Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, et al. Globálna záťaž melanómom: výsledky štúdie Global Burden of Disease 2015. *British Journal of Dermatolog*. 1. júla 2017;117(1):134–140. <https://doi.org/10.1111/bjd.15510>.
- Trindade FM, de Freitas MLP, Bittencourt FV. Dermoscopic evaluation of superficial spreading melanoma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2021;96(2):139–147. doi: 10.1016/j.abd.2020.06.012.

- Puckett Y, Wilson AM, Farci F, et al. Melanoma Pathology. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. Accessed November 26, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459367/>.
- Tas F, Erturk K. Major Histotypes in Skin Melanoma: Nodular and Acral Lentiginous Melanomas Are Poor Prognostic Factors for

- Relapse and Survival. *The American Journal of Dermatopathology*. 2022;44(11):799. doi: 10.1097/DAD.0000000000002264.
- Mihulecea CR, Iancu GM, Leventer M, et al. The Many Roles of Dermoscopy in Melanoma Detection. *Life*. 2023;13(2):477. doi: 10.3390/life13020477.

Ďalší literatúra u autorky
a na www.onkologiecs.cz

Hypersenzitivní lékové reakce a desenzitizace v onkologii

Tomáš Balner, Jaromír Bystroň

Oddělení alergologie a klinické imunologie FN Ostrava

Ústav laboratorní medicíny, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Hypersenzitivní lékové reakce jsou nečekanou komplikací onkologické léčby. Zhoršují kvalitu života pacienta a mohou jej ohrozit na životě. Dalším jejich negativním důsledkem je nutnost přerušení podávání první linie onkologické léčby a v lepším případě nahrazení léku stejně účinnou alternativou. V případě, že neexistuje stejně účinný lék, tak je jedinou možností, jak udržet pacienta na jeho primární léčbě, provedení desenzitizace. K úspěšnému a bezpečnému provedení desenzitizace je důležitá stratifikace rizika na základě znalosti fenotypu, endotypu a biomarkerů prodělané hypersenzitivní reakce a úzká spolupráce mezi onkologem a alergologem.

Klíčová slova: hypersenzitivní reakce, desenzitizace, anafylaxe, chemoterapie, monoklonální protilátky.

Hypersensitivity drug reactions and desensitization in oncology

Hypersensitivity drug reactions represent an unexpected complication of oncological treatment. They impair the patient's quality of life and may pose a life-threatening risk. Another negative consequence is the necessity to interrupt the administration of first-line oncological therapy, which, in the best-case scenario, can be replaced with an equally effective alternative. However, when no equally effective alternative exists, the only option to maintain the patient on their primary treatment is desensitization. For successful and safe desensitization, risk stratification based on knowledge of the phenotype, endotype, and biomarkers of the prior hypersensitivity reaction, along with close collaboration between the oncologist and allergist, is essential.

Key words: hypersensitivity reactions, desensitization, anaphylaxis, anticancer chemotherapy, monoclonal antibodies.

Úvod

Onkologická onemocnění zaujímají 2. místo na žebříčku nejčastějších příčin úmrtí v Evropské unii. Úmrtnost na onkologická onemocnění má v České republice výrazně klesající trend díky zavedeným screeningovým a preventivním programům a z velké části také účinné onkologické terapie. Chemoterapie a monoklonální protilátky mají své nezastupitelné místo v onkologickém léčebném režimu. Problémem jsou jejich možné nežádoucí účinky, které se u některých pacientů vyskytnou. Vedle očekávaných nežádoucích účinků

spojených s toxicitou a/nebo mechanismem účinku léků (typ A), mohou vyvolat i nežádoucí reakce neočekávané (typ B), označované jako hypersenzitivní reakce (1).

Klasifikace hypersenzitivních reakcí

Podle délky nástupu symptomů rozlišujeme 2 typy hypersenzitivních lékových reakcí – časné a pozdní. U časných hypersenzitivních reakcí se symptomy objeví během podání léku nebo v následujících hodinách od podání medikace (běžně se udává do 1–6 hodin). U pozdních

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(3):156-159

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.029>

Článek přijat redakcí: 24. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 22. 4. 2025

MUDr. Tomáš Balner

tomas.balner@fno.cz

Tab. 1. Klasifikace, fenotypy, endotypy, biomarkery a možnosti desenzitizace lékových hypersenzitivních reakcí

Hypersenzitivní reakce	Časné				Pozdní		
Fenotyp	Typ I – IgE mediované	Typ I – non IgE mediované	Syndrom uvolnění cytokinů	Směšené reakce	Nezávažné vyrážky	Těžké kožní reakce typu IV	Reakce typu II (cytotoxická reakce) Reakce typu III (imunokomplexový typ)
Symptomy	Pruritus, kopřivka, angioedém, nosní kongesce, kýchání, sípání, kašel, svírání v krku, otok jazyka, nauzea, zvracení, průjem, hypotenze, desaturace, křeče a synkopa, šok		Tlak na hrudi, bolest zad, bolest břicha, bolest hlavy, ztuhlost, zimnice, necitlivost/slabost, třesavka, horečka, hypertenze, desaturace (bez bronchospazmu)	Kombinace předchozích symptomů	Makulopapulózní exantém	AGEP, DRESS, SJS, TEN	Vaskulitida, cytopenie, plicní fibróza...
Buněčný mechanismus	Mastocyty, bazofily	Mastocyty, bazofily, neutrofily, makrofágy	T-lymfocyty, monocyty, makrofágy	T-lymfocyty, monocyty, makrofágy, mastocyty, bazofily	T-lymfocyty, monocyty, makrofágy	T-lymfocyty, monocyty, makrofágy	
Mediátory	Tryptáza, histamin, leukotrieny, prostaglandiny, PAF		TNF-alfa, IL-1B, IL-6				
Biomarkery	Tryptáza $\geq 2 \mu\text{g/l}$ + $1,2 \times$ bazální tryptáza) Pozitivní kožní test Pozitivní test aktivity bazofilů		IL-6 $\geq 10 \text{ pg/ml}$	Kombinace předchozích biomarkerů			
Typické léky (příklady)	Platinové deriváty, paklitaxel, doxorubicin, rituximab, cetuximab	Platinové deriváty, monoklonální protilátky	Taxany, oxaliplatina, monoklonální protilátky, doxorubicin	Oxaliplatina, méně karboplatina, monoklonální protilátky	Platinové deriváty, monoklonální protilátky	Oxaliplatina, rituximab	Oxaliplatina, rituximab
Další postup	Stratifikace rizika k desenzitizaci					Vyhnout se léku Kontraindikace k desenzitizaci	

hypersenzitivních lékových reakcí se symptomy objeví v rozmezí dnů až týdnu po podání léku. Soubor symptomů pacienta, které jsou klinickou prezentací hypersenzitivní reakce (dušnost, otoky, ztráta vědomí, GIT symptomy, svědění, kopřivka a další...) a jejich načasování od podání léku, se označuje jako fenotyp hypersenzitivní reakce. Fenotyp reakce je výsledkem buněčných a molekulárních mechanismů hypersenzitivní reakce, které se označují jako endotyp hypersenzitivní reakce. Endotyp lze určit na základě klinického obrazu reakce, výsledků kožních testů a sérových biomarkerů například tryptázy, specifického IgE, interleukinu 6 (IL-6) či testu aktivity bazofilů (2, 3).

Fenotypy časných hypersenzitivních reakcí zahrnují reakce typu I, syndrom uvolnění cytokinů a směšené reakce. Reakce typu I vznikají v důsledku aktivity a degranulace žírných buněk (mastocytů) a bazofilů. K jejich aktivaci dochází buď aktivací receptorů FcεRI a FcγRIIA na jejich povrchu IgE protilátkami, respektive IgG protilátkami, přímou aktivací C3a a C5a frak-

cemi komplementu anebo prostřednictvím receptoru MRGPRX2 (3). U syndromu uvolnění cytokinů může zvýšení cytokinů, jako je tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-α), interleukin (IL) 1β a IL-6, pocházet z více buněčných zdrojů, včetně T-lymfocytů, monocytů a makrofágů.

Pozdní hypersenzitivní reakce se fenotypově pohybují od nezávažného makulopapulózního exantému (MPE) až po závažné kožní lékové reakce (SCAR), mezi které patří akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), lékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza

(TEN) (2, 3). Popis jednotlivých typů hypersenzitivních reakcí (Tabulka 1).

Závažnost hypersenzitivních reakcí se tradičně klasifikuje podle Brownova klasifikačního systému od 1 do 3, přičemž stupeň 1 zahrnuje jeden orgánový systém, stupeň 2 zahrnuje 2 nebo více orgánových systémů a stupeň 3 zahrnuje jeden nebo více orgánových systémů a změny životních funkcí (Tabulka 2) (4).

Platinové deriváty

Platinové deriváty (oxaliplatina, karboplatina a cisplatina) jsou cytostatika používané

Tab. 2. Klasifikace závažnosti lékové hypersenzitivní reakce dle Browna

Stupeň	Závažnost	Symptomy
1	Mírná (pouze kůže a podkoží)	Generalizovaný erytém, kopřivka, periorbitální edém nebo angioedém
2	Středně těžká (příznaky postižení dýchacího, kardiovaskulárního nebo gastrointestinálního ústrojí)	Dušnost, chrapot, sípání, nevolnost, zvracení, závratě (presynkopa), diaforéza, tíseň na hrudi nebo v krku nebo bolest břicha
3	Těžká (hypoxie, hypotenze nebo neurologická porucha)	Cyanóza nebo $\text{SpO}_2 \leq 92\%$, hypotenze ($\text{STK} < 90 \text{ mmHg}$ u dospělých), zmatenost, kolaps, ztráta vědomí nebo inkontinence

při léčbě gynekologických, gastroenterologických, pneumologických a urologických nádorů. Hypersenzitivní reakce na platinové deriváty jsou většinou IgE mediované reakce, ale byly popsány i non-IgE reakce typu I, syndrom uvolnění cytokinů (oxaliplatina), smíšené reakce (oxaliplatina, karboplatina) a pozdní hypersenzitivní reakce (5, 6, 7, 8).

Oxaliplatina je více imunogenní než ostatní platinové soli. Proto pacienti senzibilizovaní na oxaliplatinu mohou mít zkříženou alergii na karboplatinu a cisplatinu, zatímco pacienti senzibilizovaní na karboplatinu mohou oxaliplatinu tolerovat. Jsou známy rizikové faktory, jako je přítomnost mutace BRCA1/2 (9), vysoká hladina IgE, spojené s vyšší incidencí hypersenzitivních reakcí na karboplatinu. Dalším rizikovým faktorem pro hypersenzitivní reakci je každé další podání derivátu platiny. U karboplatiny je riziko proděláné hypersenzitivní reakce 27 % po 6 expozicích. U oxaliplatiny je riziko 41% po 8 a více expozicích. Pozitivní výsledek kožního testu s platinovým derivátem je rizikovým faktorem pro hypersenzitivní reakci v průběhu desenzitizace. Zajímavostí je, že pacienti podstupující desenzitizaci na oxaliplatinu pro prodělanou hypersenzitivní reakci typu I, mohou v průběhu desenzitizace reagovat hypersenzitivní reakcí jiného fenotypu – smíšené hypersenzitivní reakce anebo syndromem uvolnění cytokinů.

Taxany

Taxany jsou léky první linie v léčbě rakoviny vaječníků, prsu, plic a prostaty. Incidence časné hypersenzitivní reakce je 5–10 %, obvykle již během 1. nebo 2. podání, způsobená aktivací komplementu vyvolanou jejich konzervanty (Cremophore EL a Polisorbát 80) nebo mechanismem zprostředkovaným IgE vůči samotnému taxanu nebo jeho excipientům (10). Předchozí senzibilizace na lék je obvykle nutná, ale byla popsána zkřížená reaktivita s jinými alergeny (pyl tisu) (11).

Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky se v posledních letech staly klíčovými léky pro léčbu onkologických a autoimunitních onemocnění a jejich použití exponenciálně roste. Hypersenzitivní reakce obvykle nastávají při

prvních podáních. Imunogenní potenciál ovlivňuje glykosylace postranních řetězců monoklonálních protilátek a stupeň jejich humanizace. Hypersenzitivní reakce mohou způsobit i protilátky proti podávané monoklonální protilátce.

Rituximab je při prvním podání spojován se syndromem uvolnění cytokinů, ale může vyvolat i IgE hypersenzitivní reakce a závažné kožní polékové reakce (12, 13, 14, 15).

Cetuximab je monoklonálními protilátkami, která se používá v léčbě nádoru hlavy a krku a kolorektálního karcinomu. Jelikož má na Fab-fragmentu navázaný oligosacharid galaktóza- α -1,3-galaktóza, na který jsou senzibilizovaní pacienti s alfa-gal syndromem, může u nich vyvolat anafylaktickou reakci (16). Senzibilizace k galaktóza- α -1,3-galaktóza může vzniknout přísátím klíštěte. Prevencí alergické reakce je vyšetření specifických IgE protilátek proti galaktóza- α -1,3-galaktóza a potvrzení jejich negativy před podáním cetuximabu.

Princip desenzitizace

Reexpozice léku, který vyvolal hypersenzitivní reakci, není doporučována, protože existuje velké riziko, že při dalším podání vyvolá ještě těžší hypersenzitivní reakci. Proto je logickým krokem, že ošetřující lékař přeruší podávání léku, který vyvolal u pacienta hypersenzitivní reakci a nahradí jej účinnou alternativou. Problém nastává, když pacient reaguje na svou první linii léčby, která nemá stejně účinnou alternativu. Pokud by změna léčby vedla ke snížení přežití nebo kvality života, pacient je odeslán na alergologii, kde se posoudí povaha reakce a provede alergologické vyšetření (anamnéza, kožní testy, test aktivace bazofilů, stanovení bazální hladiny tryptázy atd.) s cílem určit, zda lze reakci předejít desenzitizací. Jde o postup, který umožňuje bezpečné a účinné znovuzavedení léku a nastolení jeho tolerance. Umožní udržet pacienta na jeho primární léčbě, což zlepšuje kvalitu života i přežití. Desenzitizace spočívá v podávání suboptimálních a postupně se zvyšujících dávek léku, dokud není dosaženo požadované terapeutické dávky (10, 17, 18). Bylo zjištěno, že senzibilizované žírné buňky, kterým je antigen podáván v postupně rostoucích

dávkách v pevně stanovených intervalech, nejsou aktivovány, protože je blokována internalizace komplexů FcεRI-IgE-antigen na jejich povrchu (19). Dále dochází k přeskupení cytoskeletu a změně toku intracelulárního vápníku, který je nutný k aktivaci žírných buněk a následnému uvolnění zánětlivých mediátorů (histaminu, tryptázy atd.) (20). Desenzitizace také ovlivňuje buněčnou imunitní odpověď modulací lék-specifických regulačních T-lymfocytů (21). Efektivita léku není snížena při jeho podávání v rámci desenzitizačního režimu ve srovnání s běžným dávkovacím schématem (22, 23). Je nutné zdůraznit, že se jedná o proces specifický pro daný antigen a jeho efekt je dočasný. Po ukončení desenzitizace přetrvává tolerance pouze tehdy, pokud je lék podáván kontinuálně (19). Proto se v případě léčby s týdenním, čtrnáctidenním nebo měsíčním intervalem podání léku musí každá dávka podat prostřednictvím desenzitizačního protokolu.

Prakticky jakýkoliv lék lze podávat v rámci desenzitizačního protokolu. Limity postupu závisí na povaze původní reakce pacienta (endotyp/fenotyp) a jeho komorbiditách (poměr přínosu a rizika). Proto je nezbytné před plánováním desenzitizace identifikovat fenotyp (klinickou prezentaci) a endotyp (imunitní mechanismus) reakce. Bylo prokázáno, že tato technika je účinná při znovuzavedení léku po proděláné časné reakce typu I (zprostředkované IgE nebo nezprostředkované IgE) způsobené aktivací žírných buněk/bazofilů, syndromu uvolnění cytokinů, smíšené reakci nebo při nezávažném pozdním makulopapulárním exantému bez systémového poškození (reakce typu IV). Naopak desenzitizace je kontraindikována po závažných kožních lékových reakcích (SCAR, reakce typu IV) a reakcí typu II (cytotoxická reakce) a III (imunokomplexový typ) (Tabulka 1).

Alergologické vyšetření

Vzhledem k tomu, že je desenzitizace vysoce riziková technika, vyžaduje důkladné alergologické vyšetření, posouzení rizika a přínosu pro každého pacienta. Důležitá je komunikace onkologa a alergologa ve správném naplánování desenzitizace. Detailní anamnéza časové osy a příznaků hy-

persenzitivní reakce a výsledků biomarkerů jsou nepostradatelnou součástí k posouzení možnosti desenzitizace. Při výskytu hypersenzitivní reakce by měla být odebrána hladina tryptázy a IL-6 v rozmezí 30–120 minut po počátečních příznacích reakce.

Koží testy s chemoterapeutikem (platina, taxany) a monoklonálními protilátkami, koží prick test a v případě jeho negativy intradermální test, by měly být provedeny v rozestupu 4–6 týdnů, nejpozději do 6 měsíců po hypersenzitivní reakci. Pokud jsou koží testy negativní, doporučuje se jejich opakování po zahájení desenzitizace, zvláště pokud od původní reakce uplynulo více než 6 měsíců (24, 25). Klíčovou roli hraje lékárna – přípravná cytostatik, která zajišťuje ředění standardizovaných nedráždivých koncentrací pro koží testy. Pro jiná chemoterapeutika je zkušenost omezená, přičemž u léčiv s lipozomální povahou může jejich struktura bránit provedení kožních testů. Při negativním výsledku kožních testů může být dle dostupnosti proveden test aktivace bazofilů (26). Vyšetření hodnoty bazální tryptázy pomáhá vyloučit mastocytární onemocnění.

Desenzitizační protokoly a premedikace

Pokud je desenzitizace možná, provede se na základě závažnosti reakce, přítomnosti komorbidit pacienta a výsledku alergologického vyšetření stratifikace rizika k určení místa provedení zákroku, charakteristik protokolů a premedikace.

Místo provedení desenzitizace může být v onkologickém/alergologickém infuzním stacionáři nebo na jednotce intenzivní/intermediární (JIP) péče v závislosti na riziku. V posledních letech se ukázalo, že desenzitizace ve většině případů nevyžaduje provedení na JIP.

LITERATURA

1. Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, editor. Textbook of adverse drug reactions. New York: Oxford University Press; 1991:p.18–45.
2. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(1):159–170.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.018. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29518427.
3. Jakubovic BD, Vecillas LL, Jimenez-Rodriguez TW, et al. Drug hypersensitivity in the fast lane: What clinicians should know about phenotypes, endotypes, and biomarkers. Ann

Protokoly pro intravenózní léčiva jsou založeny na postupném zvyšování rychlosti infuze každých 15 minut, přičemž v každém kroku se podává 2–2,5násobek předchozí dávky, dokud není dosaženo celkové požadované dávky. Počáteční dávka se pohybuje mezi 1/10 000 a 1/100 000 dávky, která vyvolala reakci. Existují různé publikované protokoly, ale obvykle se skládají ze 4–3 infuzních vaků s počáteční koncentrací 1/1 000 vzhledem k běžné ředící koncentraci, následně 1/100, 1/10 až 1/1 (standardní koncentrace). V posledním vaku se odečte množství léčiva podaného v předchozích ředěních.

Jakmile je protokol navržen, je předán do lékárny k přípravě požadovaných ředění. Obvykle se více naředěné infuzní vaky připravují v objemu větším, než je skutečně podáno, aby byla usnadněna jejich příprava. Pouze poslední vak se podává celý.

V závislosti na příznacích hypersenzitivní reakce se vybere specifická premedikace, která se obvykle podává 30 minut před zahájením desenzitizace. Výjimku tvoří kyselina acetylsalicylová a montelukast, které se musí užívat už 2 dny a 1 den předem a v den podání léčiva, protože bylo prokázáno, že snižují počet a závažnost reakcí během desenzitizace.

Po hypersenzitivních reakcích, které se objevují během prvních podání léčiva a jsou obvykle mírné, lze u nízkorizikových pacientů budoucí reakce ve většině případů předejít úpravou premedikace a zpomalením rychlosti podání, aniž by bylo nutné provádět desenzitizaci (27).

Průběh desenzitizace

Při desenzitizaci se monitorují vitální funkce na jejím začátku a dále co 15 minut (krevní tlak, srdeční frekvence, saturace kyslíkem, teplota). Pokud během desenzitizace dojde k reakci, podávání léčiva se přeruší,

reakce se zaléčí specifickou medikací podle aktuálních příznaků a po jejím zvládnutí se desenzitizace obnoví ve stejném kroku, kde byla přerušena (2, 28).

Pokud se klinický obraz reakce během desenzitizace liší od původní reakce, je nutné zopakovat alergologické vyšetření, aby se zjistila případná změna fenotypu/endotypu hypersenzitivní reakce vyžadující úpravu strategie dalšího postupu.

Před každou další desenzitizací se přehodnocuje stav pacienta. Pokud pacient desenzitizaci netoleroval, lze protokol upravit – například přidáním mezikroků, snížením konečné rychlosti infuze, navýšením premedikace nebo podáváním symptomatické léčby v průběhu desenzitizace. Pokud k žádné reakci nedojde, lze u některých léčiv protokol optimalizovat snížením počtu ředění, zkrácením času nebo úpravou premedikace až k návratu k běžnému podávání.

Závěr

Systémová chemoterapie zůstává klíčovou součástí onkologické léčby. Hypersenzitivní reakce na protinádorové léky představují častý a potenciálně závažný problém. Komplikují léčbu a vyžadují přesnou diagnózu i efektivní management, aby pacienti nebyli ochuzeni o optimální terapii. Desenzitizace je účinná a bezpečná metoda, jak udržet pacienta na první linii léčby. Zatímco patofyziologie pozdních hypersenzitivních lékových reakcí zůstává nejasná, moderní přístupy, jako využití nanonosičů, nabízejí slibné možnosti ke zmírnění cytotoxicity a překonání těchto reakcí. Pro další zlepšení prevence a léčby hypersenzitivních reakcí je nezbytný pokračující výzkum a testování in vitro i in vivo zaměřené na odhalení mechanismů těchto reakcí a vývoj bezpečnějších terapeutických možností.

7. Castells M, Del Carmen Sancho-Serra M, Simarro M, et al. Hypersensitivity to antineoplastic agents: Mechanisms and treatment with rapid desensitization. Cancer Immunol Immunother. 2012;61:1575–1584.
8. Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, et al. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. Gynecol Oncol. 2007;105:81–83.

**Další literatura u autora
a na www.onkologiecs.cz**

Kožné metastázy karcinómů pocházejících z viscerálních orgánů – příspěvek k problematice a opis případů z praxe

Vladimír Bartoš¹, Michal Urda²

¹Martinské biotické centrum, s.r.o., Martin

²Oddelenie pneumológie a ftizeológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Kožné metastázy malígných nádorů pocházejících z vnitřních orgánů představují velmi složitou problematiku. Většina z nich se diagnostikuje u pacientů s už známým primárním origo, zriedkavejšie sú prvým prejavom doposiaľ nepotvrdeného onkologického ochorenia. Práve takého prípady spôsobujú v klinicko-patologickej praxi rozpaky, pretože stanovenie pôvodu je často problematické a niekedy sa ho ani nepodarí určiť. Opisovaný je prípad 78-ročnej ženy s bioticky verifikovanou kožnou metastázou recidivujúceho duktálneho karcinómu prsníka a prípad 58-ročného muža, ktorý mal diagnostikovanú kožnú metastázu dovtedy neznámeho adenokarcinómu pľúc. Obidvaja pacienti mali generalizované štádium ochorenia s metastázami v rôznych orgánoch. V oboch prípadoch nemal patológ v čase diagnostiky vedomosť o ich onkologickom ochorení. Prezentovaný článok zdôrazňuje potrebu spolupráce klinika a patológa v diagnostickom procese a nutnosť komplexného diferenciálno-diagnostického prístupu pri histologickom vyšetrení kože s podozrením na metastázu. Odhalenie origa sa nezaobíde bez širokého spektra imunohistochemických vyšetrení, a to najmä v prípadoch, kedy je kožná metastáza prvým prejavom dovtedy neznámej malignity.

Kľúčové slová: kožné metastázy, adenokarcinóm pľúc, karcinóm prsníka, biotická diagnostika.

Cutaneous metastases of carcinomas originating from visceral organs – a contribution to the issue and description of particular cases

Skin metastases of malignant neoplasms originating from visceral organs represent a very complex issue. Most of them are diagnosed in patients with a known primary origin, but more rarely they are the first manifestation of a previously unknown oncological disease. Such cases cause a dilemma in clinical-pathological practice, because determining the origin is often problematic and sometimes it can't even be defined. Herein, we describe the case of a 78-year-old woman with biopsy-confirmed cutaneous metastasis of recurrent ductal breast carcinoma and the case of a 58-year-old man who was diagnosed to have a cutaneous metastasis of previously unknown lung adenocarcinoma. Both patients had a generalized stage of the disease with metastases in various organ systems. In both cases, the pathologist was unaware of their oncological disease at the time of biopsy examination. The presented article emphasizes the need for cooperation between the clinician and the pathologist in the diagnostic process and the necessity of a comprehensive differential diagnostic approach in the histological investigation of the skin sample with suspected metastasis. Revealing the origin is not possible without the use of immunohistochemical analysis, especially in cases in which the skin metastasis is the first manifestation of a previously unknown malignancy.

Key words: skin metastases, pulmonary adenocarcinoma, mammary carcinoma, biopsy diagnostics.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Podakovanie

Autori ďakujú pani MUDr. K. Šurmánekovej (AGEL Mammacentrum sv. Agáty a.s., Banská Bystrica) a pani MUDr. P. Lalíkovej (Klinická onkológia, nemocnica AGEL Zvolen, a.s.) za poskytnutie cenných klinických informácií.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(3):160-164

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.030>

Článek přijat redakcí: 6. 2. 2025

Článek přijat k tisku: 3. 3. 2025

MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH

vladim.bartos@gmail.com

Úvod

Metastázy zhubných nádorov do kože a podkožia predstavujú veľmi zložitú a komplexnú problematiku. Súhrnne ich možno rozdeliť do troch kategórií (1). Prvú predstavujú kožné metastázy pochádzajúce z primárnych malignít kože, najmä melanómu, zriedkavejšie skvamocelulárneho karcinómu či Merkelovho karcinómu. Druhú, veľmi širokú kategóriu zahŕňujú metastázy maligných neoplázií (predovšetkým karcinómov) pochádzajúcich z vnútorných orgánov. Poslednú samostatnú skupinu predstavuje sekundárna manifestácia hematoonkologických ochorení (lymfómy a leukémie). Bez ohľadu na pôvod sú kožné metastázy prejavom generalizácie onkologického ochorenia a indikátorom nepriaznivej prognózy (1, 2). V bežnej klinickej praxi sú zriedkavé a väčšina z nich sa diagnostikuje u pacientov s už známym primárnym origom (1–5). Približne v 5–18% prípadov sú však prvým prejavom dovtedy neznámej malignity (1, 6, 7). Práve takého prípadu spôsobujú klinikovi aj patológovi rozpaky, pretože stanovenie origa je často problematické a niekedy sa ho ani nepodarí určiť, čo sťažuje liečebný postup a celkový klinický manažment pacienta. V prípade známej onkologickej diagnózy pacienta je pre patológa pri bioptickom vyšetrení vzorky kože so suspektným metastatickým postihnutím nesmierne dôležité poskytnutie adekvátnych klinických informácií. Tie mu zvyčajne pomôžu určiť pôvod malignity ale aj vyriešiť prípadnú dilemu, či ide naozaj o metastázu alebo o primárny karcinóm kožných adnex. V predkladanom článku prezentujeme dvoch pacientov s histologicky potvrdenou kožnou metastázou adenokarcinómu, s ktorými sme sa stretli v našej praxi. Keďže v obidvoch prípadoch nemal patológ v čase diagnostiky o pacientovi žiadne bližšie údaje, práca je zameraná najmä na problematiku a úskalia biptickej diagnostiky kožných metastáz.

Prípady z praxe

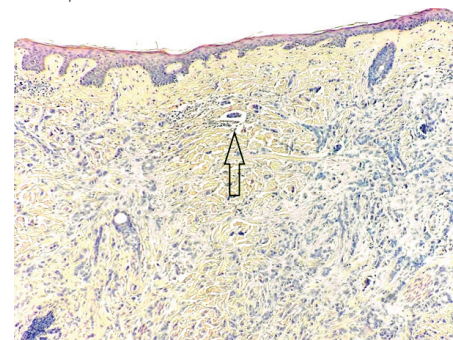
Prvý prípad predstavuje 78-ročná žena, ktorá mala na chirurgickej ambulancii (jún, 2024) exstirpovaný nádor kože vyrastajúci v ľavej parietálnej oblasti hlavy a s klinickou diagnózou bazocelulárny karcinóm zaslaný na histopatologické vyšetrenie. Makroskopicky išlo o pomerne ostro ohraničený plošný

belavejší útvar rozmerov 15 × 10 mm. V histologickom obraze dominovala v kóriu masívna infiltrácia adenokarcinómom rastúcim v tubulárnych a trabekulárnych formáciách (Obr. 1). Epiderma bola intaktná bez atypií a medzi ňou a nádorovými štruktúrami sa zväčša vyskytoval úzky lem intaktnej kolágénnej väzivovej strómy. Fokálne sa vyskytovala lymfovaskulárna aj perineurálna nádorová invázia. Imunohistochemicky bol adenokarcinóm pozitívny na CK7, E-cadherín (Obr. 2), estrogénové receptory a GATA-3 a negatívny na CK5/6, proteín p63, progesterónové receptory, mamaglobín, CK20 a TTF-1. Nález bol sugestívny z metastatického postihnutia kože mamárnym karcinómom. Po konzultáciách s viacerými pracoviskami v rôznych regiónoch patológ dodatočne zistil, že pacientka mala pred 12 rokmi diagnostikovaný invazívny duktálny karcinóm pravého prsníka (luminálny B podtyp, pozitívny na estrogénové aj progesterónové receptory, HER2 negatívny) s metastázami v regionálnych lymfatických uzlinách (štádium T1, N1, M0). Bola po parciálnej mastektómii s disekciou pravej axily, adjuvantnej chemoterapii, lokálnej externej rádioterapii a následne hormonálnej terapii. Šesť rokov po jej ukončení došlo k recidíve (apríl, 2024) s potvrdenými metastázami v chrbtici, mediastinálnou a obojstrannou supraklavikulárnou lymfadenopatiou a vznikom podkožných tumorózných rezistencií v gluteálnej oblasti a v prednej brušnej stene. Zo suspektného útvaru z podkožia brušnej steny z oblasti musculus rectus abdominis bola vykonaná tenkoihlová biopsia, ktorá potvrdila metastázu duktálneho adenokarcinómu. O mesiac neskôr bola realizovaná aj exstirpácia opisovaného tumorózneho kožného útvaru v kapilícii. Pacientka mala v minulosti diagnostikované aj iné malignity, tie však nie sú predmetom prezentovanej práce. Bližšie informácie o nej sú opísané v samostatnej recentne publikovanej kazuistike (8).

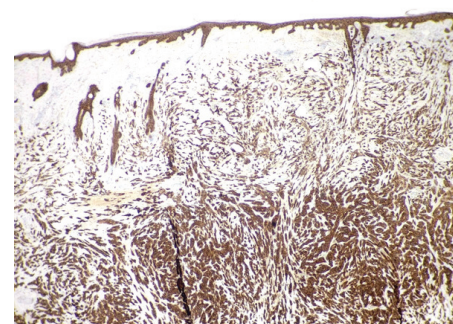
Druhý prípad predstavuje 58-ročný muž, ktorý mal na chirurgickej ambulancii (január, 2023) excidovaný tumorózný útvar vyrastajúci na pravom ramene a s predpokladanou diagnózou bazocelulárny karcinóm zaslaný na biptické vyšetrenie. Makroskopicky išlo o ostro ohraničený mierne vypuklý hnedobelavý nádor priemeru 11 mm. Histologicky domi-

novala v derme a hypoderme infiltrácia sčasti nekroticky zmeneným adenokarcinómom rastúcim v tubuloglandulárnych formáciách s ložiskovou hlienoprodukciou (Obr. 3). Imunohistochemicky bol pozitívny na CK7 (Obr. 4), TTF-1 (Obr. 5), napsin A, proteín p53 a beta-catenín (intracytoplazmaticky) a negatívny na CK20, CK5/6, CDX-2, proteín p63 a proteín p40. Medzi nádorovou masou a epidermou bola široká „grenz“ zóna. Nález mal charakter metastázy adenokarcinómu, pričom imunohistochemická expresia markerov TTF-1 a napsin A svedčila o pľúcnom origu. Patológ telefonicky konzultoval odosielajúceho chirurga, ktorý ne-

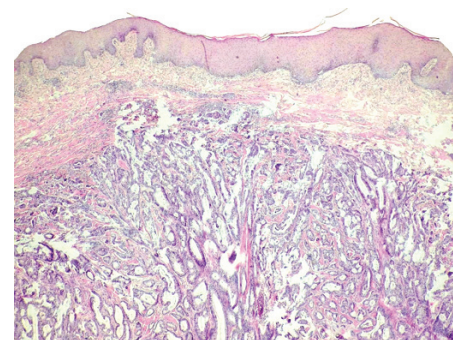
Obr. 1. Stróma kože masívne infiltrovaná adenokarcinómom. Zachytená je lymfovaskulárna nádorová propagácia (šípka). (Farbenie hematoxylin & eozín, pôvodné zväčšenie 100×)

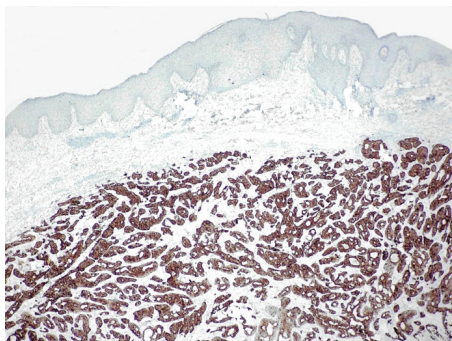
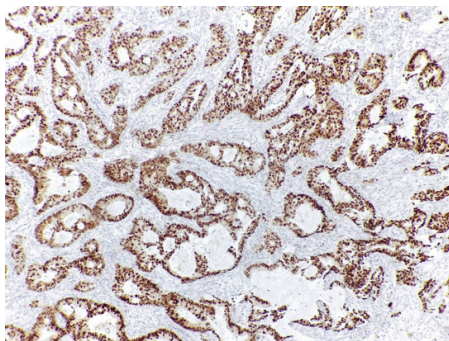
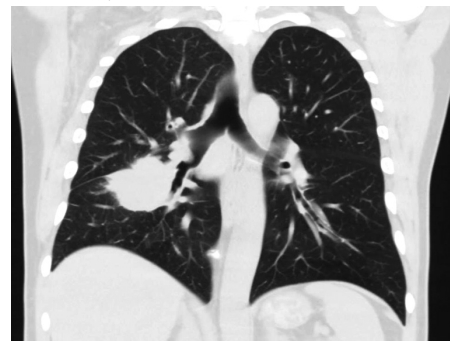


Obr. 2. Difúzna pozitivita adenokarcinómu na E-cadherín. (Pôvodné zväčšenie 100×)



Obr. 3. Adenokarcinóm infiltrujúci kórium. Medzi nádorom a epidermou je lem intaktnej strómy. (Farbenie hematoxylin & eozín, pôvodné zväčšenie 100×)

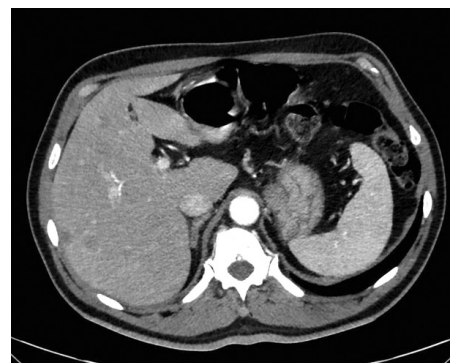


Obr. 4. Difúzna pozitivita adenokarcinómu na CK7. (Pôvodné zväčšenie 100x)**Obr. 5.** Difúzna pozitivita adenokarcinómu na TTF-1. (Pôvodné zväčšenie 400x)**Obr. 6.** CT zobrazenie. Nádorová masa v dolnom laloku pravých pľúc

mal vedomosť o žiadnej onkologickej diagnóze pacienta. Ohľadom ďalšej klinickej anamnézy máme len útržkovité informácie, nakoľko pacient nemal záznam v elektronickej dokumentácii spádovej nemocnice, ani v nemocniciach v blízkom okolí. Podľa dostupných údajov bol v manažmente mobilného hospicu. V máji 2023 mal vykonané celotelové CT vyšetrenie, ktoré odhalilo objemný nádor v dolnom laloku pravých pľúc naliehajúci na pravý hilus (Obr. 6). Prítomná bola mediastinálna a hilová lymfadenopatia (Obr. 7), ako aj zväčšené lymfatické uzliny v pravej axile a v brušnej dutine. V pečeni sa vyskytovali početné ložiská s prstencovitým syténím charakteru metastáz (Obr. 8). Ďalej boli prítomné viacpočetné ložiská charakteru metastáz v oboch obličkách i nadobličkách, v blízkosti lienálnej flexúry hrubého čreva, v pankrease a osteolytické metastázy v skelete, najväčšia v lopate bedrovej kosti vpravo. Išlo o generalizované štádium karcinómu pľúc. Pacient exitoval štyri týždne po realizácii CT vyšetrenia. Pravdepodobne neabsolvoval žiadnu cieľnú onkologickú liečbu.

Diskusia

Kožné metastázy malígnych nádorov pochádzajúcich z viscerálnych orgánov postihujú 1–10% pacientov s týmto ochorením (1). Presné zistenie ich incidencie je veľmi ťažké, pretože na objektívne hodnotenie je nutná dlhá časová perióda a doteraz publikované práce nemajú jednotné hodnotiace kritériá (2). Výsledky sú ovplyvňované najmä počtom sledovaných pacientov, zastúpením pohlavia a tým aj jednotlivých typov malignity a časovým obdobím štúdie. Zároveň je dôležité, či sú do štúdií zahrnuté len prípady biopsky verifikovaných, alebo aj prípady klinicky zjavných (mikroskopicky nepotvrdených) kožných metastáz. To

Obr. 7. CT zobrazenie. Zväčšené hilové lymfatické uzliny**Obr. 8.** CT zobrazenie. Metastatické ložiská v pečeni

je dôvodom pomerne širokého variačného rozpätia uvádzaného v literatúre. V štúdiu z roku 1990 americkí autori (9) analyzovali 7 316 onkologických pacientov, z ktorých 367 (5% prípadov) malo potvrdené metastázy do kože (biopsky verifikovaných bolo 90%). V novej práci z roku 2009 kolektív taiwanských autorov (10) sledovali 12 146 onkologických pacientov, z ktorých 124 (1% prípadov) malo diagnostikované kožné metastázy (všetky histologicky verifikované). V najnovšej štúdiu z roku 2020 kórejskí autori (6) potvrdili zo súboru 272 070 pacientov s malignitou vnútorných orgánov iba 401 pacientov s kožnými metastázami (všetky histologicky verifikované), čo predstavovalo len 0,1% prípadov.

Relatívna prevalencia kožných metastáz koreluje s početnosťou výskytu primárneho nádoru s ohľadom na pohlavie (2). Preto sa u žien najčastejšie vyskytujú metastázy do kože pochádzajúce z karcinómu prsníka a u mužov z karcinómu pľúc. V starej americkej štúdiu (11) z roku 1972 pochádzali tieto metastázy u mužov najčastejšie z pľúc (24%), v ďalšom poradí išlo o kolorektálny karcinóm (19%), melanóm (13%), skvamocelulárny karcinóm ústnej dutiny (12%), karcinóm obličky (6%) a karcinóm žalúdka (6%). U žien domi-

novali metastázy karcinómu prsníka (69%), zriedkavejšie kolorektálneho karcinómu (9%), melanómu (5%), karcinómu vaječníka (4%) a karcinómu pľúc (4%). Podobné výsledky preukázali aj iné práce počas nasledujúcich desaťročí, ktoré taktiež potvrdili najfrekvencovanejší výskyt kožných metastáz u mužov z pľúc (20,5–36%) a u žien z prsníka (44,2–74,2%) (Tabuľka 1) (1, 5–7,11–13). Z uvedených poznatkov je zjavné, že tento trend sa ani počas polstoročia nezmenil. Je diskutabilné, či niektoré typy malígnych neoplázií majú väčšiu predispozíciu metastatického šírenia do kože a podkožia v porovnaní s ostatnými. V Tabuľke 2 sú porovnávané výsledky dvoch štúdií (9, 10) analyzujúcich percentuálny podiel kožných metastáz vzniknutých pri jednotlivých typoch malignity. Obidve práce preukázali najväčšiu tendenciu metastázovania do kože pri karcinóme prsníka, ústnej dutiny a pľúc. Naopak kožné metastázy nepotvrdili ani u jedného pacienta s karcinómom prostaty.

Metastázy karcinómov z viscerálnych orgánov do kože predstavujú pre klinikov aj patológov diagnostickú výzvu. Z klinického hľadiska je dôležité, že v dôsledku ich variabilného vzhľadu a manifestácie dochádza

často k oneskoreniu diagnózy. To sa stáva najmä v prípadoch, keď je kožná metastáza prvým symptómom dovtedy neznámeho onkologického ochorenia. Metastázy sa zväčša prejavujú ako rôzne veľký tuhý nebolestivý nodul kože a podkožia krytý intaktnou epidermou. Manifestovať sa však môžu rôzne, napríklad aj diseminovane vo forme mnohopočetných drobných papúl, prípadne ako alopecia, alebo majú vzhľad sklerotických či zápalových zmien kože (2–4, 12, 14–16). Keďže často pripomínajú iné kožné ochorenia, spočiatku to môže viesť k nesprávnej liečbe. Aj českí a slovenskí autori (14, 15) publikovali zaujímavé kazuistiky pacientov s kožnými metastázami pochádzajúcimi z adenokarcinómu žalúdka a pľúc, ktoré boli prvotne považované a liečené ako kožná infekcia. V tomto smere je nutné zdôrazniť, že včasná biopsia zo suspektného ložiska je kľúčová pre diagnózu a ďalší manažment pacienta.

V biopтической praxi je odhalenie origa kožnej metastázy často problematické a vyžaduje si komplexný diferenciálno-diagnostický prístup, ktorý sa nezaobíde bez imunohistochemickej analýzy nádorového tkaniva. Problematika imunofenotypu jednotlivých malígnych neoplázií je nesmierne široká a nie je reálne podrobne ju zahrnúť do tohto článku. Detailne ju však opisuje napríklad kolektív francúzskych autorov v prehľadovom článku (17). V kontexte s našou prácou je potrebné uviesť, že duktálny karcinóm prsníka vykazuje cytokeratínový profil CK7+/CK20-, je pozitívny na E-cadherín, GATA-3 a môže byť pozitívny na estrogénové a progesterónové receptory. Adenokarcinóm pľúc vykazuje cytokeratínový profil CK7+/CK20- a je pozitívny na TTF-1 a zvyčajne aj na napsin A.

Pri podozrení na kožnú metastázu je pre patológa nesmierne dôležité poskytnutie relevantných klinických informácií o pacientovi. Tie mu zvyčajne pomôžu určiť pôvod malignity ale aj vyriešiť prípadnú dilemu, či ide skutočne o metastázu alebo o primárny karcinóm kožných adnex. Práve rozpoznanie metastatického karcinómu z vnútorných orgánov od primárneho adnexálneho karcinómu kože predstavuje veľké úskalie, vzhľadom na ich podobnú histomorfologiu.

Tab. 1. Prehľad najčastejšie sa vyskytujúcich metastáz do kože u mužov a u žien s ohľadom na primárne origo. (1, 5–7, 11–13)

Ref.	Obdobie štúdie	Krajina	Počet pacientov	Muži	Ženy
11	Rok publikácie 1972	USA	724 482 mužov 242 žien	1. pľúca (24,0%) 2. hrubé črevo (19%) 3. melanóm (13,0%)	1. prsník (69,0%) 2. hrubé črevo (9%) 3. melanóm (5%)
7	1986–2006	Taiwan	141 61 mužov 81 žien	1. pľúca (26,2%) 2. ústna dutina (16,4%) 3. hrubé črevo a konečník (16,4%)	1. prsník (61,7%) 2. pľúca (8,6%) 3. žalúdok (7,4%) hrubé črevo a konečník (7,4%)
12	1963–2008	Brazília	209 65 mužov 144 žien	1. pľúca (33,8%) 2. žalúdok (12,3%) 3. hrtan (7,7%)	1. prsník (63,2%) 2. hrubé črevo (10,4%) 3. pľúca (4,1%)
5	2004–2013	India	101 49 mužov 52 žien	1. pľúca (24,5%) 2. lymfatické uzliny (12,2%) 3. hrubé črevo (10,2%)	1. prsník (44,2%) 2. vaječník (9,6%) 3. žľazy (9,6%)
6	2008–2017	J. Kórea	401 122 mužov 279 žien	1. pľúca (20,5%) 2. žalúdok (13,1%) 3. pečene (11,5%)	1. prsník (64,5%) 2. pľúca (8,2%) 3. vaječník (5,0%)
13	2000–2020	J. Kórea	112 50 mužov 62 žien	1. pľúca (36,0%) 2. žalúdok (16,0%) 3. obličky (8,0%) žľazový trakt (8,0%)	1. prsník (74,2%) 2. žalúdok (6,5%) 3. pľúca (4,8%) hrubé črevo a konečník (4,8%)
1	2007–2021	Holandsko	102 31 mužov 71 žien	1. pľúca (23,8%) 2. hrubé črevo a konečník (16,7%) 3. hlava a krk (7,1%)	1. prsník (50,0%) 2. hlava a krk (15,5%) 3. pľúca (13,6%)

Tab. 2. Porovnanie percentuálneho podielu kožných metastáz pri jednotlivých typoch malignity v dvoch štúdiách (9, 10)

	Lookingbill et al., 1990 (9)	Hu et al., 2009 (10)
Prsník	237/992 (23,9%)	51/2110 (2,42%)
Ústna dutina	21/394 (5,3%)	11/628 (1,75%)
Vaječník	10/337 (3,0%)	neuvedené
Oblička	6/225 (2,6%)	neuvedené
Pľúca	21/1223 (1,7%)	23/1292 (1,78%)
Hrubé črevo a konečník	18/772 (2,3%)	16/1973 (0,81%)
Pažerák a žalúdok	6/535 (1,1%)	13/1648 (0,78%)
Krčok matrice	2/716 (0,3%)	2/646 (0,31%)
Pečeň	neuvedené	4/1321 (0,3%)
Močový mechúr a močovod	7/314 (2,2%)	2/911 (0,22%)
Štítna žľaza	neuvedené	1/496 (0,2%)
Nosohltan	neuvedené	1/609 (0,16%)
Endometrium	4/633 (0,6%)	neuvedené
Prostata	0/426 (0%)	0/512 (0%)
Celkovo	367/7 316 (5,0%)	124/12 146 (1,02%)

Najväčšie problémy robí odlíšenie: a) nízko diferencovaného porokarcinómu od metastázy nízko diferencovaného nemalobunkového pľúcneho karcinómu alebo nízko diferencovaného uroteliálneho karcinómu, b) dobre diferencovaného duktálneho karcinómu kožných adnex od metastázy dobre diferencovaného duktálneho karcinómu prsníka alebo slinných žliaz, c) Merkelovho karcinómu od metastázy malobunkového karcinómu, d) papilárneho adnexálneho tumoru od metastázy papilárneho kar-

cinómu štítnej žľazy, e) svetlobunkového hidradenómu/hidradenokarcinómu od metastázy svetlobunkového karcinómu obličky a f) primárneho mucinózneho karcinómu kože od metastázy mucinózneho karcinómu rôzneho origa (4). Pri tejto príležitosti je potrebné zdôrazniť, že primárne adnexálne karcinómy kože sú v skutočnosti extrémne zriedkavé. Uvádza sa (16), že karcinómy ekrinného a apokrinného pôvodu, ktoré sú hlavnými imitátormi kožných metastáz, predstavujú iba 0,005 % všetkých primár-

nych nádorov kože. V dermatologickej praxi ide teda o raritný nález a patológ by mal pred stanovením konečnej diagnózy vždy najprv uvažovať o metastáze.

V diferenciálno-diagnostickom procese je veľmi nápomocná podrobná klinická anamnéza. Náhlý vznik najmä viacpočetných kožných lézií (zvyčajne v rámci jednej anatomickej lokality) u pacienta so známym onkologickým ochorením je sugestívny z metastatického postihnutia (16, 18). Naopak dlhodobo rastúca solitárna lézia je typickejšia pre primárny adnexálny nádor (16, 18). Benígne adnexálne tumory podliehajúce malignej transformácii sa zväčša opisujú ako dlhodobo pretrvávajúce lézie, ktoré sa náhle začnú zväčšovať a rýchlejšie rásť (18).

Poznáme niekoľko histologických črt užitočných na rozlíšenie medzi primárnym adnexálnym tumorom kože a kožnou metastázou karcinómu. Jedna črta favorizujúca primárny adnexálny karcinóm je priamy kontakt nádoru s epidermou alebo šírenie sa do kožných adnex (18). Treba však pamätať na to, že niektoré adnexálne malignity, napr. hidradenokarcinóm sú striktne intradermálne a nesúvisia s povrchovou epidermou (18). Ďalšia užitočná črta primárneho kožného adnexálneho nádoru je prítomnosť benígneho komponentu v rámci lézie (napr. úseky benígneho hidradenómu v teréne hidradenokarcinómu) (18). Taktiež disperzná prímies melanocytov vo vnútri nádoru podporuje jeho primárny pôvod a nie metastázu (18). Najdôležitejšie histomorfologické znaky (hoci nie úplne spoľahlivé) favorizujúce diagnózu kožnej metastázy sú lokalizáciu nádoru v hlboknej derme a hypoderme bez kontaktu s epidermou, pričom medzi nádorovou masou a epidermou je úzka zóna intaktnej strómy („grenz“ zóna), ďalej prítomnosť disperzných nádorových buniek tiahnúcich sa pomedzi kolagénové vlákna

strómy, multifokalita a nádorová propagácia v lymfatických a krvných cievach (3, 18).

V našom príspevku sme prezentovali dva prípady najčastejšie sa vyskytujúcich histologických typov karcinómu metastázujúcich do kože u žien a u mužov. Pri karcinóme prsníka vznikajú kožné metastázy zväčša na prednej stene hrudníka v oblasti pôvodnej mastektómie (86 %), zriedkavejšie na vzdialenejších miestach (14 %) a len veľmi výnimočne sa manifestujú vo forme miliárneho rozsevu (16). Práve vlasatá časť hlavy je najčastejšou lokalitou vzdialených kožných metastáz marmárneho karcinómu (16). Typicky sa prejavujú ako rôzne veľký kožný nodul, ale existujú aj iné formy, napr. inflamatórna, teleangiektatická, „en cuirasse“ či neoplastická alopecia (3, 16). Je zaujímavé, že tieto špecifickejšie formy postihnutia kože sa vyskytujú aj pri metastázach z iných nádorov, ale sú omnoho častejšie práve pri adenokarcinóme prsníka (3). Histologicky ide najčastejšie o bližšie neshpecifikovaný invazívny (duktálny) karcinóm (1). Pre bioptickú diagnostiku je významné, že metastázy marmárneho karcinómu si zvyčajne zachovávajú expresiu estrogénových receptorov v nádorových bunkách. Vernemmen et al. (1) zistili, že zo 44 prípadov kožných metastáz si v porovnaní s primárnymi estrogén-pozitívnymi nádormi všetky zachovali tvorbu estrogénových receptorov, ale expresia progesterónových receptorov u nich zanikla vo viac ako polovici prípadov. Rovnakú situáciu sme pozorovali aj u našej pacientky. Dôležité je však podotknúť, že u žien pri kožných metastázach karcinómu exprimujúcich hormonálne receptory prichádza do úvahy aj origo vo vnútorných genitáliách, nielen v prsníku.

U mužov majú kožné metastázy karcinómu najčastejšie pôvod v pľúcach, pričom histologicky ide najmä o adenokarcinóm (1, 5, 19). Zvyčajne sa vyskytujú v oblasti hrudníka a brucha a na hlave a krku (1, 3, 5, 19). Zo všetkých malignít viscerálnych orgánov

sú pri karcinóme pľúc kožné metastázy najčastejšie prvým klinickým príznakom ochorenia. Browstein a Helwig (11) zistili, že u pacientov s pľúcny karcinómom bola kožná metastáza prvým symptómom ochorenia v 60 % prípadov a v inej práci (1) to bolo až v 71,4 % prípadov. Aj u nášho pacienta bola s najväčšou pravdepodobnosťou kožná metastáza prvou zjavnou manifestáciou dovtedy neznámej malignity. V porovnaní s karcinómom prsníka sú metastázy pľúcneho adenokarcinómu až v polovici prípadov sprevádzané stratou expresie proteínu TTF-1 (1), čo sťažuje diagnostický proces. Potrebne je taktiež podotknúť, že expresia TTF-1 sa vyskytuje aj v adenokarcinómoch štítnej žľazy.

Prognóza pacientov s kožnými metastázami maligných neoplázií z vnútorných orgánov je vo všeobecnosti nepriaznivá (7). Pri karcinóme prsníka je o niečo lepšia ako pri karcinóme pľúc. Priemerné prežívanie pacientiek s karcinómom prsníka s prítomnými iba kožnými metastázami je 57 mesiacov a v prípade výskytu kožných aj pridružených viscerálnych metastáz 25 mesiacov (7). Priemerné prežívanie pacientov s karcinómom pľúc po potvrdení kožných metastáz bolo v jednej štúdii (19) iba 1 mesiac.

Záver

Obidva naše prípady potvrdzujú všeobecne známy poznatok, že metastázy malignej neoplázie do kože sú už prejavom pokročilého štádia onkologického ochorenia, väčšinou sprevádzaného postihnutím aj iných orgánových systémov. Prezentovaný článok zároveň zdôrazňuje potrebu spolupráce klinika a patológa v diagnostickom procese a nutnosť komplexného diferenciálno-diagnostického prístupu pri vyšetrení kože s podozrením na metastázu. Odhalenie origa sa nezaobíde bez širokého spektra imunochemických vyšetrení, a to najmä v prípadoch, kedy je kožná metastáza prvým prejavom dovtedy neznámej malignity.

LITERATÚRA

- Vernemmen AIP, Li X, Roemen GMJM, et al. Cutaneous metastases of internal malignancies: a single-institution experience. *Histopathology*. 2022;81(3):329-341.
- Pizinger K. Kožné metastázy. *Onkologie*. 2010;4(4):237-240.
- Souza BCE, Miyashiro D, Pincelli MS, Sanches JA. Cutaneous metastases from solid neoplasms - Literature review. *An Bras Dermatol*. 2023;98(5):571-579.

- Sariya D, Ruth K, Addams-McDonnell R, et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: experience from a cancer center. *Arch Dermatol*. 2007;143(5):613-620.
- Handa U, Kundu R, Dimri K. Cutaneous metastasis: a study of 138 cases diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Acta Cytol*. 2017;61(1):47-54.

- Choi ME, Jung CJ, Lee WJ, et al. Clinicopathological study of Korean patients with cutaneous metastasis from internal malignancies. *Australas J Dermatol*. 2020;61(1):e139-e142.

Ďalší literatúra u autora
a na www.onkologiecs.cz

Kompensace přerušení radioterapie u pacienta s karcinodem orofaryngu

Zdeňka Pechačová¹, Radka Lohynská², Tereza Drbohlavová¹

¹Ústav radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

²Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

U skvamocelulárních karcinomů je radioterapie často primární léčebnou metodou a prodloužení celkové doby léčby zářením může zhoršovat léčebné výsledky. K dosažení maximálního přínosu pro pacienty je proto nezbytné uplatňovat doporučené postupy ke kompenzaci přerušení ozařovací série. Prezentovaná kazuistika popisuje rozvahu v případě delší pauzy v léčbě u pacienta s pokročilým karcinodem orofaryngu a komplikacemi při četných komorbiditách.

Klíčová slova: radioterapie, časový faktor, účinnost léčby.

Compensation for interruption of radiotherapy in a patient with oropharyngeal cancer

In squamous cell carcinomas, radiotherapy is often the primary treatment modality and prolonging the overall radiotherapy treatment time may lead to inferior treatment outcomes. Therefore, to achieve maximum benefit for patients, it is essential to apply recommended practices to compensate for interruptions in the radiation series. This case report describes the management of a prolonged pause in treatment in a patient with advanced oropharyngeal cancer and complications from multiple comorbidities.

Key words: radiation therapy, time factors, treatment effectiveness.

Úvod

Radioterapie představuje jednu ze základních metod léčby onkologických onemocnění a uplatňuje se v kurativních, neoadjuvantních, adjuvantních nebo paliativních indikacích dle léčebných protokolů (1, 2). Pravděpodobnost vyléčení závisí na řadě faktorů na straně nádoru, na straně pacienta a na parametrech léčby – v radioterapii se jedná o techniku radioterapie, frakcionační schéma, celkovou dávku záření, celkovou dobu léčby nebo současnou aplikaci chemoterapie (1, 3, 4). Časový faktor hraje v radioterapii klíčovou roli, což je dobře potvrzeno zejména u skvamocelulárních karcinomů – celková doba trvání radioterapie patří mezi významné prediktivní faktory efektu léčby zářením a je spojena s lepší lokální kontrolou i s vlivem na přežití pacientů (4, 5, 6). Zásadním způsobem aplikace časového fakto-

ru v radioterapii představuje zejména zamezení prodloužení ozařovací série s využitím doporučených postupů kompenzace přerušení ozařovací série (7, 8).

Prodloužení celkové doby léčby může nastat z více důvodů – technické příčiny (přerušení provozu přístroje z důvodu plánované nebo neplánované odstávky), státní svátky, faktory na straně pacienta (zvýšená toxicita léčby, komorbidita, dopravní komplikace), personální důvody na straně pracoviště (personální nouze, zvýšená nemocnost) (4, 8, 9).

Rozvaha o závažnosti možných dopadů přerušení radioterapie a o nutnosti kompenzovat pauzu v léčbě probíhá na podkladě základní diagnózy, histologického typu, rozsahu onemocnění, léčebného záměru (kurativní/paliativní) a celkového stavu pacienta i dle preferencí a časových možností pacienta.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Práce byla podpořena interním grantem Fakultní nemocnice Bulovka – č. grantu 21.23-IGS04-24 a MZ ČR – RVO (FNBuL, 00064211).

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(3):165-168

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.032>

Článek přijat redakcí: 20. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 4. 4. 2025

MUDr. Zdeňka Pechačová, Ph.D.

zdenka.pechacova@bulovka.cz

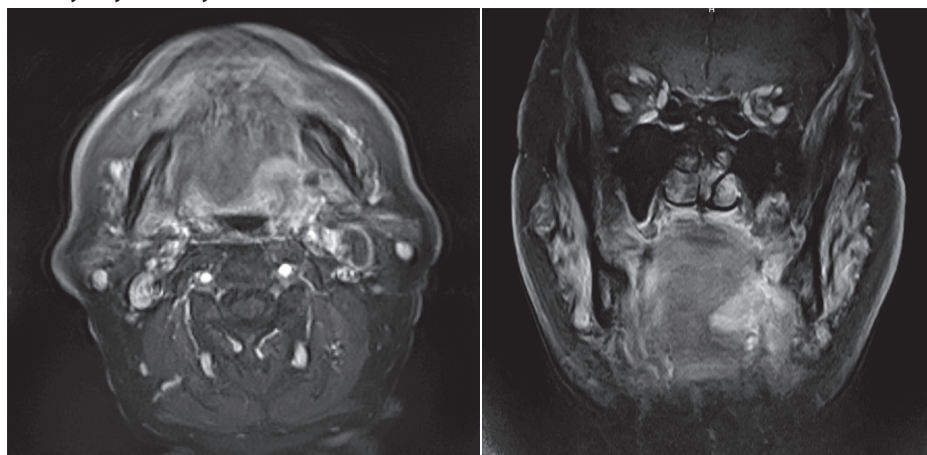
Přínos užitého způsobu kompenzace musí převážet nad rizikem navýšení akutní nebo pozdní toxicity. V praxi se ustálilo zařazení pacientů do tří kategorií (8) dle uvedených parametrů a z nich plynoucího rizika snížení efektu radioterapie z důvodu přerušení léčby:

- **Kategorie I:** Lokoregionální kontrola nádoru při radikální léčbě s kurativním záměrem významně závisí na celkové délce ozařovací série, kdy každý den prodloužení léčby představuje riziko ztráty lokální kontroly cca 1 %. Je vhodné **kompensovat pauzu při přerušení delším než 2 dny**. Jedná se o skvamocelulární nádory (SCC) hlavy a krku, hrdla děložního, anu, kůže, vaginy, vulvy, plicní tumory, meduloblastom a PNET, nádory jícnu a další.
- **Kategorie II:** Pacienti léčení kurativně pro ostatní nádorová onemocnění, kde je časový faktor v radioterapii méně významný – je vhodné **kompensovat při více než 5 dnech prodloužení léčby**. Jedná se o karcinomy prsu, endometria, nádory měkkých tkání a skeletu, nádory mozku, prostaty a pooperační ozařování diagnóz kategorie I.
- **Kategorie III:** Pacienti indikovaní k paliativní radioterapii nebo nenádorové radioterapii – časový faktor je v těchto případech méně významný. U vybraných pacientů s dlouhodobou prognózou je **možné kompenzovat pauzu nad 7 dnů**.

Kompensaci pauzy v radioterapii provádíme pomocí výpočtu ekvivalentní dávky k normofrakcionaci EQD₂ (6) odvozené z radiobiologického lineárně kvadratického (LQ) modelu. Tento model zohledňuje odlišnou citlivost tkání na výši jednotlivé dávky v rozvoji akutní a pozdní toxicity po ozáření (1, 6) a patří mezi nejpoužívanější nástroje pro kvantifikaci biologických účinků ionizujícího záření. Radiosenzitivita tkáně je v LQ modelu vyjádřena poměrem α/β , který odpovídá příspěvku jednozásahového (letální poškození buněk – lineární komponenta α) a mnohózásahového (subletální poškození – kvadratická komponenta β) mechanismu k usmrcení buněk zářením (1, 6).

V rozvaze o kompenzaci přerušení radioterapie je preferován způsob, který umožní zachování plánované celkové doby radiote-

Obr. 1. Vstupní vyšetření magnetickou rezonancí, karcinom levé tonzily s postižením levostranných lymfatických uzlin krku. T1 FS sekvence s kontrastní látkou, axiální a koronární řez



rapie bez prodloužení. Dle všech uvedených parametrů a s ohledem na preference i možnosti pacienta a radioterapeutického pracoviště volíme konkrétní způsob náhrady pauzy v léčbě (3, 8, 9):

- **Zachování celkové doby radioterapie i dávky na frakci:**
 - **přesun pacienta na jinou ozařovnu** – nedojde k přerušení léčby
 - **provedení ozáření o víkendu** – nedojde k prodloužení léčby, není nutný přepočít
 - **hyperfrakcionace** – ozáření 2x denně s bezpečným odstupem (min. 6 hodin)
- **Zachování celkové doby radioterapie a zvýšení jednotlivé dávky na frakci** – výpočet dle LQ modelu
- **Zvýšení celkové dávky záření formou přidání frakcí** – pokud lze akceptovat prodloužení celkové doby radioterapie
- **Nekompensovat vůbec** u pacientů s projevem nespokojenosti a u paliativního záměru

Předkládaná kazuistika ilustruje rozva- hu o kompenzaci pauzy u pacienta s delším přerušením radioterapie z důvodu četných komplikací.

Kazuistika

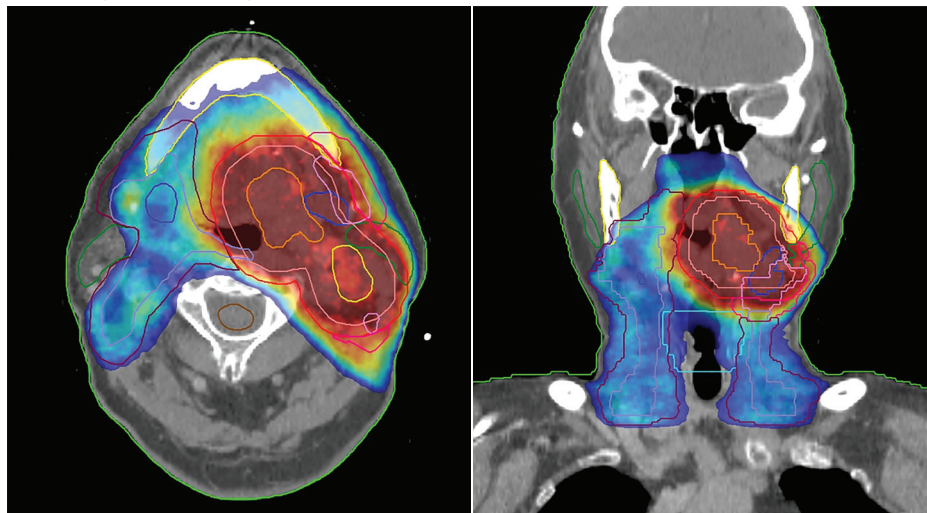
Muž narozený v roce 1943 s vícečetnými komorbiditami v osobní anamnéze: diabetes mellitus II. typu na inzulinu s diabetickou polyneuropatií, nefropatií a retinopatií, arteriální hypertenze, astma bronchiale, stav po cévní mozkové příhodě, chronická ischemická choroba srdeční, po implantaci stentu koronární tepny, před lety vředová choroba gastroduo-

dena po konzervativní léčbě, benigní hyperplázie prostaty po transuretrální resekci, po appendektomii a cholecystektomii před lety.

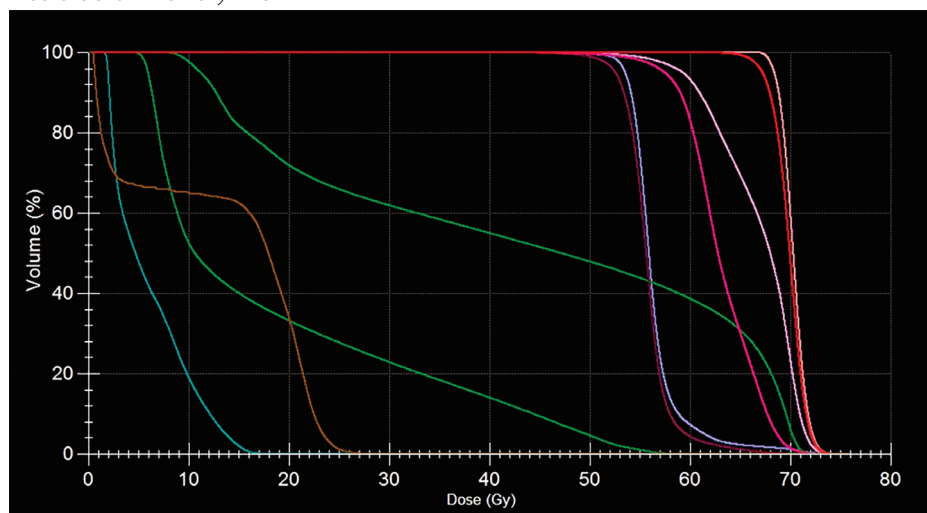
Pacient byl v červenci 2020 ve věku 77 let vyšetřován pro bolesti levého ucha. Byl zjištěn tumor levé tonzily se zvětšenou uzlinou na krku vlevo, biopsicky verifikován skvamocelulární karcinom s Ki67 100 %, asociovaný s infekcí HPV (Human Papilloma Virus) s imunohistochemickou pozitivitou proteinu p16. Vyšetření magnetickou rezonancí (Obr. 1) potvrdilo objemný tumor levé tonzily zasahující do kořene jazyka, do amygdaloglossického žlábků a glossoepiglottické valemky vlevo o rozměrech přes 40 mm s levostrannou krční lymfadenopatií (30 mm), T3N1M0, klinické stadium II. Pacient byl indikován k samostatné radioterapii, která byla realizována technikou VMAT-SIB (Volumetric Modulated Arc Therapy – radioterapie s objemově modulovanou intenzitou, SIB – technika simultánního integrovaného boostu) ve 33 frakcích – dávka na tumor a postižené uzliny 2,12 Gy na frakci, na ostatní oblasti denní dávka 1,8 Gy nebo 1,64 Gy dle místního radiologického standardu do celkové dávky 69,96 Gy na tumor a 59,4/54,12 Gy na lymfatické oblasti (Obr. 2, 3). Před zahájením ozařování byla v září 2020 zavedena gastrostomie. Celkový stav pacienta před léčbou odpovídal PS (performance status) 2, užíval četnou medikaci na přidružená onemocnění a analgetika.

Pacient snášel radioterapii s přiměřenými akutními nežádoucími účinky – mírné dysfagie a erytém kůže, G1 dle kritérií RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Po 22. frakci došlo k rozvoji symptomatického respiračního infek-

Obr. 2. Ozařovací plán – karcinom levé tonsily T3N1M0. Ozařovací technika VMAT-SIB, přístroj Versa HD (Elekta). Předepsaná dávka: tumor a postižené lymfatické uzliny s lemem 69,96 Gy ($33 \times 2,12$ Gy) – oblast červených izodóz, rizikovější lymfatické oblasti 59,4 Gy ($33 \times 1,8$ Gy), méně rizikové lymfatické oblasti 54,12 Gy ($33 \times 1,64$ Gy) – oblast modrých izodóz. Axiální a koronární řez



Obr. 3. Kumulativní dose-volume histogram DVH. Karcinom levé tonsily T3N1M0, ozařovací technika VMAT-SIB, přístroj Versa HD (Elekta). Křivky popisující dávkové pokrytí cílových objemů a zátěž rizikových struktur: lososová – CTV 69,96 Gy, červená – PTV 69,96 Gy, světle růžová – CTV 59,4 Gy, magenta – PTV 59,4 Gy, světle fialová – CTV 54,12 Gy, tmavě fialová – PTV 54,12 Gy, zelená – příušní žlázy, hnědá – mícha, modrozelená – mozkový kmen



tu, bylo potvrzeno onemocnění covidem-19. Pacient byl v izolaci dle aktuálních protiepidemických opatření. Po 10 dnech byl stav komplikován rozvojem intersticiální pneumonie při covidu-19, opakovaně se objevil delirantní stav, přidružila se clostridiová infekce a epididymitis bez známek abscesu, celkově zhoršený stav na PS 3. Z důvodu komplikací byla radioterapie přerušena na 4 týdny, léčba probíhala za hospitalizace.

Kontrolní CT (počítačová tomografie) vyšetření krku po pauze v radioterapii zobrazilo stabilizované onemocnění. Vzhledem k dlouhému přerušování ozařování nebylo reálně možné provést přesnou kompenzaci přerušování léčby. Na oblast tumoru bylo v první

fázi dosaženo $EQD_2 = 47,0$ Gy. Bylo rozhodnuto o dokončení ozařování v 10 frakcích – na tumor a postižené uzliny dávkou 2,5 Gy, což představuje EQD_2 pro tumor 25,7 Gy a pro pozdní toxicitu 27,5 Gy, a na ostatní uzlinové oblasti dávkou 2,0 Gy na frakci (Obr. 4). Celková doba trvání léčby byla 11 týdnů od září do prosince 2020, součet dávky na oblast nádoru s lemem vyjádřený v EQD_2 byl 72,6 Gy pro tumor ($\alpha/\beta = 16$) a 75,3 Gy pro pozdní toxicitu zdravých tkání ($\alpha/\beta = 3$).

Pacient dokončil léčbu bez dalších komplikací, s toxicitou radioterapie G2 – dysfagie, dysgeusie, radiodermatitida G1. Obtíže během několika měsíců ustoupily, přetrvávala mírná xerostomie s nutností více zapíjet jídlo, ale po-

Obr. 4. Výpočet kompenzace přerušování ozařovací série. S1 – ozáření aplikované před přerušením léčby, S2 – ozáření aplikované po pauze, Σ – součet parametrů proběhlého ozařování. EQD_2 – ekvivalentní dávka vztahovaná k normofrakcionaci, BED – biologický ekvivalent dávky. Výpočet je zobrazen v mobilní aplikaci LQ calc (Westmark)

LQ calc				
Schedule:	S1	S2	S3	Σ
Dose/fr. (Gy)	2.12	2.5		S1+S2
Nr of fractions:	22	10		32
Total dose (Gy)	46.64	25		71.64
$\alpha/\beta = 3$ Gy				
EQD_2 (Gy ₃)	47.8	27.5		75.3
BED (Gy ₃)	79.6	45.8		125.4
CALCULATE	CL	CL	CL	CLEAR ALL
$\alpha/\beta = 16$ Gy				
EQD_2 (Gy ₁₆)	47.0	25.7		72.6
BED (Gy ₁₆)	52.8	28.9		81.7
Include in sum:	☒ S1	☒ S2	☐ S3	

lykat měkkou stravu pacient mohl. Výživovou gastrostomii přestal používat po 12 měsících od ukončení léčby, gastrostomie byla odstraněna v březnu 2022 po 18 měsících od zavedení. Pacient byl nadále sledován, dlouhodobě trvá remise základního onemocnění – poslední CT krku z října 2024 (4 roky od léčby zařízením) bylo bez podezření na lokoregionální recidivu, bez lymfadenopatie, pouze nález poradiačních změn krku. Pozdní toxicita léčby zůstala velmi mírná – G1 xerostomie s nutností zapíjet jídlo, pacient polyká měkkou stravu, je v uspokojivé kondici, PS 2. Během sledování došlo k rozvoji dalších nádorových onemocnění – spinaliom nosního křídla v roce 2021 (léčen excízi, dosud bez recidivy) a adenokarcinom distálního jícnu v roce 2025 (ošetřen paliativní radioterapií s uspokojivým efektem a minimální toxicitou).

Diskuse

Časový faktor je zásadní pro dosažení efektu léčby zářením. U skvamocelulárních karcinomů je radioterapie často primární léčebnou metodou (karcinomy hlavy a krku, karcinomy jícnu, nádory hrdla děložního, anální karcinomy a další) a prodloužení celkové doby léčby může být spojeno s horšími výsledky léčby (6). Hlavním důvodem je rychlá repopulace nádorových buněk během

přerušení léčby, kdy každý den prodloužení radioterapie skvamocelulárních nádorů hlavy a krku znamená 1–5 % ztrátu lokální kontroly onemocnění (5). Prognostický vliv celkové doby ozařování byl potvrzen analýzami souborů pacientů – délka léčby má vliv na lokoregionální kontrolu onemocnění zejména u pacientů se špatně diferencovanými nádory hlavy a krku (4). Ve skupinách pacientů s karcinomy orofaryngu a dutiny ústní, s pokročilými nádory v klinickém stadiu IV a s postižením lymfatických uzlin byl kromě zhoršení lokální kontroly potvrzen i vliv na celkové přežití (10, 11).

V popsané kazuistice došlo k dlouhé pauze v léčbě, kterou nebylo možné plně kompenzovat. Z důvodu celkově dobrého stavu pacienta a jeho motivace k léčbě byl vypočten relativně intenzivní způsob kompenzace pauzy v souladu s radikálním záměrem léčby u pokročilého onemocnění s lymfadenopatií. Tento postup přinesl výborný efekt s trvalou remisí onemocnění 4 roky po léčbě za současné přijatelné toxicity.

Aktivní uplatňování doporučených postupů kompenzace přerušení ozařování představuje zásadní způsob aplikace časového faktoru v radioterapii vedoucí ke zlepšení lé-

čebních výsledků s minimálními finančními náklady.

Závěr

V popsané kazuistice přinesla snaha o maximální proveditelnou kompenzaci přerušení pauzy v radioterapii benefit pacientovi s karcinomy orofaryngu, což je v souladu s literárními podklady. Aplikace doporučených způsobů kompenzace přerušení ozařovací série je v současné době součástí dobré praxe na radioterapeutických pracovištích k dosažení maximálního přínosu pro pacienty.

LITERATURA

1. Šlampa P, et al. Radiační onkologie. Praha: Maxdorf; 2021.
2. Modrá kniha České onkologické společnosti, 31. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2025.
3. Lohynská R, Jirkovská M, Krátká Z. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. Postgraduální medicína. 2020;2:115-120.
4. Lohynská R. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. Dizertační práce, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy. Praha; 2007.
5. Gonzalez Ferreira JA, Jaen Olasolo J, Azinovic I, et al. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: Review of the literature.

6. Joiner MC, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. 5th edition. CRC, London: Press/Taylor&Francis Group; 2019.
7. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6,7 randomized controlled trial. Lancet. 2003;362:933-939.
8. Royal College of Radiologist: The timely delivery of radical radiotherapy guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions, 4th edition, January 2019. Available from: <https://www.rcr.ac.uk>.
9. Pechačová Z, Lohynská R. Klinická aplikace principů časového faktoru v radioterapii při kompenzaci přerušení ozařovací série. Klin Onkol. 2021;34(6):455-462.
10. Lohynská R, Jirkovská M, Novakova-Jiresova A, et al. Determining priority risk groups for compensation of treatment breaks in radical radiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer. J BUON. 2021;26(3):792-801.
11. Lohynská R, Jirkovská M, Malinová B, et al. Tumour volume and radiotherapy prolongation in locally advanced head and neck cancer patients treated with radical IMRT. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2022;166(4):405-411.

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Uspořádali jsme
**1 200 kongresů
a seminářů**

Při on-line vzdělávání jsme zaregistrovali
38 960 lékařů

Počet **zobrazení** webových stránek
našich časopisů je **959 120** za měsíc

Nevěnujeme se jen práci.
V Solenu se narodilo **45 dětí**

V našich časopisech
jsme vydali **17 386
odborných článků**

Zaznělo na XXX. JIHOČESKÝCH ONKOLOGICKÝCH DNECH, 9.–11. 4. 2025 v Českém Krumlově

Fruzaqla – zásadní pokrok v léčbě dříve léčených pacientů s metastazujícím CRC

Zpracováno na základě přednášky MUDr. Jiřího Tomáška, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav v Brně

Část 1.

Možnost systémové léčby mCRC – neresekabilní onemocnění

Metastatický kolorektální karcinom (mCRC) zůstává jednou z nejčastějších a terapeuticky náročných diagnóz v onkologii. Po více než dekádě byla u této indikace schválena nová cílená léčba – fruchintinib (Fruzaqla). Jedná se o perorálně podávaný, vysoce selektivní inhibitor VEGFR 1-3. Tento lék představuje významný posun v terapii mCRC, zejména u pacientů, kteří již vyčerpali všechny standardní léčebné modalitiny včetně chemoterapie, biologické léčby a případně imunoterapie. Data z registrační studie, o níž bude dále podrobněji pojednáno, ukazují jasně klinicky relevantní efekt.

Základem systémové léčby metastatického onemocnění je chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatinu a irinotekanu. V některých případech používáme intenzivní triplet režim (např. FOLFOXIRI) u agresivnějších forem onemocnění. Dále využíváme biologickou léčbu – inhibitory EGFR u RAS wild-type pacientů, kombinaci encorafenibu s cetuximabem u mutace BRAF. Imunoterapie je preferovanou léčbou pro nádory dMMR/MSI-high. U pacientů s neresekabilním onemocněním, u kterých dochází k progresi, jsou pak k dispozici dva léky – regorafenib (Stivarga) a trifluridin s tipiracilem (Lonsurf). Přidání bevacizumabu (antiangiogenní účinek) k Lonsurfu zvyšuje terapeutický efekt, a bevacizumab tak má dokonce vyšší efekt než při podání v časnějších liniích léčby. Ukazuje

se, že zachování angiogenní blokády během celé léčby má zásadní přínos.

Fruchintinib tak rozšiřuje spektrum dostupných možností a umožňuje individualizovanější přístup v léčbě pacientů.

Fruchintinib – mechanismus účinku

Angiogeneze představuje klíčový proces v progresi solidních nádorů, neboť zajišťuje dostatečnou perfuzi rostoucího nádorového ložiska prostřednictvím novotvorby cév. V počáteční fázi může mikrometastatické ložisko (v řádu několika milimetrů) přežít díky difuznímu transportu živin a kyslíku. S růstem však dochází k hypoxii, která stimuluje nádorové buňky k produkci angiogenních růstových faktorů, zejména členů rodiny vaskulárních endoteliálních růstových faktorů (VEGF) a placentárního růstového faktoru (PlGF).

Tyto růstové faktory (VEGF A, B, C, D a PlGF) se vážou na specifické receptory (VEGFR-1, -2 a -3) exprimované na povrchu endoteliálních buněk. Aktivace těchto receptorů vede k signalizačním kaskádám podporujícím proliferaci, migraci a přežití endotelií, čímž dochází k formování nové vaskulární sítě. Inhibice těchto receptorů je tak jedním z klíčových terapeutických cílů v onkologii.

Fruchintinib je perorální, vysoce selektivní inhibitor tyrosinkináz, který cíleně inhibuje VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3. Na rozdíl od některých dříve zavedených multikinázových inhibitorů, jako je například regorafenib, fruchintinib nevykazuje signifikantní afinitu k jiným kinázovým receptorům mimo VEGFR,

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s. r. o.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(3):169-174

Článek přijat redakcí: 30. 5. 2025

MUDr. David Salát

david.salat@vfn.cz

což přispívá k jeho příznivějšímu bezpečnostnímu profilu.

Fruzaqla ve studii FRESKO-2

Účinnost fruchintinibu byla ověřena v mezinárodní, multicentrické, randomizované studii FRESKO-2, která zahrnovala pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) po vyčerpání standardních terapeutických možností. Mezi participující centra patřil rovněž Masarykův onkologický ústav. Výsledky studie byly publikovány v časopise The Lancet.

Do studie byli zařazeni pacienti s pokročilým metastazujícím kolorektálním karcinomem, u nichž onemocnění progredovalo navzdory předchozí léčbě standardními terapeutickými režimy založenými na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu. Tito pacienti zároveň absolvovali léčbu všemi dostupnými formami cílené terapie – inhibitory VEGF (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab), případně inhibitory EGFR, a rovněž jim byl podán trifluridin/tipiracil a/nebo regorafenib. Jednalo se tedy o skupinu pacientů s výrazně limitovanými léčebnými možnostmi, u nichž je následná terapie často založena spíše na individuálních a méně evidenčně podložených přístupech.

Studie byla vedena globálně, s účastí pacientů napříč geografickými oblastmi bez ohledu na molekulární profil (např. RAS, BRAF). Většina zařazených byla v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0–1). Primárním cílem studie bylo celkové přežití (OS), což je u této vysoce předléčené populace klinicky nejrelevantnější ukazatel účinnosti.

Studie prokázala signifikantní prodloužení mediánu celkového přežití ze 4,8 měsíce ve skupině s placebem na 7,4 měsíce u pacientů léčených fruchintinibem. Tento rozdíl odpovídá 2,6 měsíce. Je zcela srovnatelný s účinky jiných cílených léčiv, která byla schválena v dřívějších liniích léčby mCRC, v základních registračních studiích. Přínos léčby byl po-

zorován napříč všemi předem definovanými podskupinami.

Analýza přežití ukázala, že 60 % pacientů léčených fruchintinibem přežilo po 6 měsících a 41 % po 9 měsících, což opět významně převyšovalo placebo rameno. Také medián přežití bez progresu (PFS) byl signifikantně prodloužen. Dosažená míra kontroly onemocnění (DCR) činila 56 %, což svědčí o klinicky relevantní stabilizaci onemocnění u více než poloviny léčených pacientů.

Bezpečnostní profil fruchintinibu byl konzistentní s ostatními inhibitory tyrosinkináz. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřila arteriální hypertenze, astenie, snížená chuť k jídlu, průjem, únava, hypotyreóza a hand-foot syndrom (palmoplantární erytrodysestezie/PPEs). Většina nežádoucích účinků byla zvládnutelná úpravou dávkování. Léčba byla z důvodu nežádoucích účinků ukončena u 20 % pacientů, což je srovnatelné s placebem (21 %).

Významným hlediskem při podávání tohoto léčiva je také udržení kvality života, zejména s ohledem na fyzickou zdatnost, míru únavy, nevolnost a celkový funkční stav pacienta. Ve všech těchto ukazatelích vykazovala skupina léčená fruchintinibem statisticky významně lepší výsledky ve srovnání s placebovou skupinou.

Zásadním závěrem studie je, že fruchintinib, jako první léčivý přípravek, přinesl statisticky i klinicky významné prodloužení celkového přežití u pacientů s mCRC po selhání všech standardních léčebných možností.

Dávkování a praktické aspekty

Fruzaqla je perorálně podávaný selektivní inhibitor VEGFR. Standardní dávkování činí 5 mg jednou denně po dobu 21 dní, následovaných 7denní přestávkou (cyklus 28 dní). V případě toxicity je možná redukce dávky na 4 mg, případně 3 mg. Lék lze podávat s jídlem i bez jídla, a zapomenutá dávka může být doplněna do 12 hodin od plánovaného času.

Aktuální doporučení ESMO 2025 a Modrá kniha 2025

Fruchintinib se již objevil v aktuálních doporučeních ESMO, nicméně je třeba upozornit, že tato doporučení zatím plně neodrážejí jeho přesné zařazení v sekvenci léčby v ČR, podává se po předchozí terapii regorafenibem (Stivarga) nebo trifluridinem/tipiracilem (Lonsurf). V současnosti je fruchintinib indikován jako následná léčba u pacientů s pokročilým mCRC, kteří progredují i po standardní chemoterapii a biologické terapii a jsou ve stále dobrém klinickém stavu.

Fruchintinib je rovněž uveden v aktuálních doporučeních NCCN, kde se počítá s jeho využitím u pacientů, kteří již podstoupili léčbu oxaliplatinou, irinotekanem a veškerou dostupnou cílenou terapií. Ačkoli tato doporučení ne vždy specifikují přesné pořadí jednotlivých léčebných linií, v českém prostředí je jeho místo jasně definováno. Podle Modré knihy 2025 je fruchintinib určen pro pacienty, u nichž selhaly všechny dosud dostupné terapeutické možnosti.

Zásadní skutečností, kterou je třeba zdůraznit, je, že fruchintinib je v současnosti jediným přípravkem v dané indikaci, jenž prokázal benefit v podobě prodloužení celkového přežití na základě výsledků randomizované klinické studie fáze III. Ostatní terapeutické přístupy, jako například tzv. „rechallenge“, touto úrovní klinického důkazu nedisponují. To však nevylučuje jejich využití ve specifických klinických situacích – například u pacientů, kteří po předchozí terapii dosáhli parciální remise a podstoupili následnou chirurgickou resekci.

Nicméně u neresekabilních pacientů, kteří tvoří většinu běžné klinické populace, představuje fruchintinib racionální a dobře tolerovanou léčebnou možnost. Jeho bezpečnostní profil je příznivý a lze jen doufat, že bude brzy dostupný i v rámci plné úhrady, aby mohl být standardně zařazen do rutinní onkologické praxe.



Reimagine Survival

**Doporučená léčba
dle NCCN guidelines¹**

**Ve studii FRESCO-2 přípravek FRUZAQLA®[▽] (fruchintinib) + BSC
významně prodloužil celkové přežití oproti placebo + BSC
(7,4 oproti 4,8 měsícům, rozdíl 2,6 měsíců); HR=0,66 (95 % CI: 0,55-0,80); P<0,001²**

BSC=nejlepší podpůrná léčba; CI=interval spolehlivosti; HR=poměr rizik;

mCRC=metastatický kolorektální karcinom.

Design studie: FRESCO-2 je mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická studie fáze 3, která srovnávala přípravek Fruzaqla s nejlepší podpůrnou péčí (BSC) (zařazeno bylo 461 pacientů) a placebo s BSC (zařazeno bylo 230 pacientů) u pacientů s dříve léčeným metastazujícím kolorektálním karcinomem. Primárním cílem sledování bylo celkové přežití (OS), hlavním sekundárním cílem bylo přežití bez progresu (PFS).²

Reference: 1. NCCN guidelines Colon 5, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf, datum přístupu 10. 1. 2025. 2. Souhrn údajů o přípravku Fruzaqla (SPC), datum poslední revize 6/2024, www.sukl.cz.

Fruzaqla – Zkrácené informace o léčivém přípravku

▽ 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 4.8 SPC.

Název: Fruzaqla 1 mg tvrdé tobolky, Fruzaqla 5 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje fruchintinib 1/5 mg. **Indikace:** Přípravek FRUZAQLA je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby, včetně chemoterapie na bázi fluorpyrimidinu, oxaliplatinu a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek, a u kterých došlo k progresi nebo netolerují léčbu trifluridinem s tipiracilem nebo regorafenibem. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka fruchintinibu je 5 mg (jedna 5mg tobolka) jednou denně vždy přibližně ve stejnou dobu po 21 po sobě jdoucích dní, následovaných 7denní přestávkou u užívání, což představuje kompletní cyklus 28 dní. Léčba fruchintinibem má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován přínos nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita. Jestliže od doby, kdy se vynechaná dávka měla užít, uplynulo méně než 12 hodin, je třeba ji užít a další dávka se má užít podle plánu. Pokud uplynulo více než 12 hodin, dávka se vynechává. Pokud pacient po užítí dávky zvrací, nesmí ve stejný den opakovaně užít dávku, ale musí následující den pokračovat obvyklým dávkováním, jak je předepsáno. Snížení dávky přípravku Fruzaqla je shrnuto v tabulce 1 Souhrnu údajů o přípravku. Doporučená úprava dávky při výskytu nežádoucích účinků je uvedena v tabulce 2 Souhrnu údajů o přípravku. Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin. Úprava dávky není nutná u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů ve věku 65 a více let není nutná žádná úprava dávky. U pediatrické populace neexistuje relevantní použití přípravku. Přípravek FRUZAQLA je určen k perorálnímu podání. Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla a mají se spolknout vcelku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených fruchintinibem byla hlášena hypertenze, včetně hypertenzní krize. Před započatím léčby je třeba již existující hypertenzi sledovat a zajistit její adekvátní kontrolu. V případě hypertenze, kterou nelze kontrolovat antihypertenzní léčbou, a u pacientů s hypertenzní krizí se musí podávání fruchintinibu trvale ukončit. U pacientů léčených fruchintinibem byly hlášeny hemoragické příhody. U pacientů ohrožených krvácením, včetně pacientů léčených antikoagulancí a dalšími souběžně podávanými přípravky, které zvyšují riziko krvácení, je třeba sledovat hematologické a koagulační profily. V případě závažného krvácení vyžadujícího okamžitý lékařský zákrok se musí podávání fruchintinibu trvale ukončit. U pacientů léčených fruchintinibem byly hlášeny příhody gastrointestinální perforace. V průběhu léčby fruchintinibem je nutné pravidelně sledovat příznaky GI perforace. U pacientů s GI perforací se musí podávání fruchintinibu trvale ukončit. U pacientů léčených fruchintinibem se objevily případy proteinurie. Proteinurie se má sledovat před zahájením a během léčby fruchintinibem. V případě proteinurie ≥ 2 g/24 hodin, může být nezbytné léčbu přerušit, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit. U pacientů s nefrotickým syndromem je nutné léčbu fruchintinibem trvale ukončit. PPES je nejčastěji hlášeným dermatologickým nežádoucím účinkem. Pokud je zaznamenána kožní reakce stupně ≥ 2 , může být nezbytné léčbu přerušit, upravit dávkování nebo léčbu trvale ukončit. U 1 pacienta léčeného fruchintinibem v klinické studii byl hlášen PRES. U pacientů s PRES je nutné léčbu fruchintinibem ukončit. U 1 pacienta léčeného fruchintinibem v klinické studii byla hlášena porucha hojení ran. Pacientům se doporučuje, aby alespoň 2 týdny před operací přestali užívat fruchintinib. Fruchintinib nesmí být znovu podáván po dobu nejméně 2 týdnů po operaci. Léčbu fruchintinibem se nedoporučuje zahajovat u pacientů, kteří v posledních 6 měsících prodělali tromboembolickou příhodu nebo kteří v posledních 12 měsících prodělali cévní mozkovou příhodu či tranzitorní ischemickou ataku. Pokud existuje podezření na arteriální trombózu, musí se podávání fruchintinibu ihned ukončit. **Lékové interakce:** Induktory CYP3A: Je třeba zabránit souběžnému podávání fruchintinibu se silnými a středně silnými induktory CYP3A. **Těhotenství a kojení:** Ženám ve fertilním věku má být doporučeno, aby během léčby fruchintinibem a alespoň 2 týdny po poslední dávce fruchintinibu používaly vysoce účinnou antikoncepci. Přípravek Fruzaqla podávaný těhotným ženám může způsobit poškození plodu. Bezpečnost užívání fruchintinibu v období kojení nebyla dosud stanovena. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Fruchintinib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání fruchintinibu se může vyskytnout únava. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou hypertenze, anorexie, proteinurie, PPES, hypotyreóza, dysfonie, průjem a astenie. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 jsou hypertenze a PPES. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou gastrointestinální krvácení, pneumonie, hypertenze a gastrointestinální perforace. Úplný přehled nežádoucích účinků: viz úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Block 2 Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/24/1827/001-002. **Datum poslední revize textu:** 06/2024.

Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda emailem na AE.OZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlaste také podle národních legislativních požadavků.

C-APROM/CZ/FRZ/0068 | Datum přípravy materiálu: 3/2025

Copyright © 2025 Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. Všechna práva vyhrazena.

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Panorama Business Center, Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2 | www.takeda.cz



Fruzaqla – to nejlepší z ASCO-GI – další analýzy celkového přežití pacientů ve studii FRESCO-2

Zpracováno na základě přednášky MUDr. Lenky Ostřížkové

Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno

Část 2.

Ve studii FRESCO-2 byl medián celkového přežití v rameni s léčbou fruchintinibem (Fruzaqlou) 7,4 měsíce. Post-hoc analýza se zaměřila na ty pacienty ze studie FRESCO-2, kteří dosáhli přežití delšího než 10 měsíců, což je vzhledem k tomu, že se jednalo o čtvrtou linii léčby, velmi příznivý výsledek. Z celkem 461 pacientů bylo 113 pacientů (24,5 %) s OS delším než 10 měsíců, tedy přibližně každý čtvrtý pacient se dožil déle než 10 měsíců.

Charakteristiky této skupiny pacientů byly obecně vyrovnané, avšak delší přežití bylo zaznamenáno častěji u pacientů bez jaterních metastáz (42 % oproti 26 % u pacientů s postižením jater) a u těch s lepším výkonnostním stavem (PS), kde to bylo 54 %

oproti 42 % s horším PS. Přežití u této skupiny se pohybovalo v rozsahu od 10 do 18,9 měsíců a medián trvání léčby byl 0,7–19,1 měsíce, ve srovnání s ITT populací, kde medián dosahoval 0,3–19,1 měsíce. Pacienti s delším přežitím absolvovali více cyklů léčby a jejich léčba byla častěji upravována – docházelo k častějším redukcím dávek (96 % vs. 71 %) či přerušení terapie, ale zároveň byla méně často definitivně ukončena (14 % vs. 20 %) ve srovnání s populací pro analýzu bezpečnosti. Pokud jde o toxicitu, výskyt nežádoucích účinků stupně 3 a vyšší byl u obou populací (přežití nad 10 měsíců a ITT) srovnatelný.

Další subanalýza se věnovala následné léčbě po progresi onemocnění na fruchintinibu. V rameni s Fruzaqlou následnou léčbu

obdrželo 29 % pacientů, v rameni s placebem 33,9 %. Nejčastěji šlo o monoterapii fluorouracilem, regorafenibem, oxaliplatinou, bevacizumabem, kapecitabinem nebo irinotekanem. Základní charakteristiky pacientů v obou ramenech byly vyrovnané.

Pacienti s výkonnostním stavem ECOG PS 0 a bez jaterních metastáz častěji dostávali následnou léčbu. Ale naopak z těch, co následnou péči dostali, jich bylo proporcčně více s ECOG PS 1 a jaterními metastázami. Benefit OS byl celkově vyšší než uváděný ve studii u pacientů bez následné terapie, při zohlednění vlivu následné terapie. Bezpečnostní profil zůstal konzistentní s ITT populací, kromě nižšího počtu NÚ stupně 3 a vyšší vedoucích k úplnému přerušení léčby.

První zkušenosti s přípravkem Fruzaqla u pacientů s mCRC na našem pracovišti

Zpracováno na základě přednášky MUDr. Věry Benešové

Onkologické oddělení, Nemocnice Jihlava, p. o.

Část 3.

Kazuistika 1. Jana

Průběh onemocnění

Pacientce Janě, ženě ve věku 52 let, byl diagnostikován karcinom kolorekta v říjnu 2018. Onemocnění bylo zachyceno v časném stadiu: pT3 pN1b 2/29, M0, G2, pMMR, a KRAS wt, NRAS wt, BRAF wt negativní. Byla provedena resekce v oblasti rektosigmatu a následně byla dle aktuálních doporučení zahájena adjuvantní chemoterapie režimem XELOX (4 cykly), kterou pacientka tolerovala

bez komplikací a s dobrým efektem. Po dobu čtyř let byla bez známek recidivy.

V roce 2022 však došlo k nálezům jaterních metastáz. Byla zahájena **první linie systémové léčby** kombinací FOLFOX6 a panitumumabem. Na tuto terapii pacientka odpověděla částečnou regresí. Vzhledem k této odpovědi byla indikována explorativní laparotomie s cílem zhodnocení resekability. Peroperačně byla nalezena ložiska suspektní z peritoneálních metastáz, a proto nebyla resekce provedena. Histologické vyšetření peritoneálních ložisek však malignitu nepotvrdilo. V rámci snahy o lokální kontrolu

onemocnění byla provedena radiofrekvenční ablace (RFA) jaterních ložisek a pokračovalo se v systémové léčbě.

Definitivní chirurgický výkon spočívající v levostranné jaterní lobektomii doplněné o atypickou resekci byl proveden v dubnu následujícího roku. Po zákroku byla pacientka ponechána bez další systémové léčby. Již během několika měsíců však došlo k progresi onemocnění, přičemž se objevily čtyři nové jaterní metastázy. Byla znovu nasazena kombinace FOLFOX6 s panitumumabem, tentokrát však léčebná odpověď přetrvávala pouze pět měsíců.

V únoru 2024 byla zahájena **druhá linie léčby** kombinací XELIRI a bevacizumabu. Dva měsíce po zahájení léčby (aplikovány 2 cykly) však došlo ke zhoršení klinického stavu, které se projevilo febriliemi, průjmy a vyžádalo si hospitalizaci. Pacientka následně prodělala delší rekonvalescenci, během níž nebylo možné pokračovat v onkologické léčbě. Po stabilizaci celkového stavu byla v červenci 2024 zahájena **třetí linie léčby** Lonsurfem (trifluridin/tipiracil). Tato terapie byla provázena významnou leukopenií a výskytem akutní cholecystitidy. Po třech cyklech byla léčba ukončena z důvodu radiologicky potvrzené progresi onemocnění a rozvoje ascitu.

Fruchintinib

Vzhledem k celkovému pokročilému stavu, absenci dalších možností a iniciativě ošetřujícího týmu byla zahájena léčba fruchintinibem. Po schválení úhrady zdravotní pojišťovnou byla pacientce v listopadu 2024 nasazena terapie v plné dávce 5 mg denně, podávaná po dobu 21 dnů následovaných sedmidenní přestávkou. V době zahájení léčby byla pacientka již ve zhoršeném celkovém stavu, s elevací karcinoembryonálního antigenu (CEA) a jaterních enzymů. Terapie byla dobře tolerována, nicméně i přes její zahájení došlo k rychlé progresi onemocnění. Kontrolní CT prokázalo masivní jaterní postižení. Vzhledem ke zhoršení jaterních funkcí byla léčba v lednu 2025 ukončena. Pacientka zemřela v únoru 2025.

Závěr

Kazuistika ilustruje typický průběh metastatického kolorektálního karcinomu u pacientky, která vyčerpala všechny standardní terapeutické modalities. Nasazení fruchintinibu v závěrečné fázi přineslo dobrou toleranci, nicméně při pokročilosti onemocnění a zhoršeném celkovém stavu nebylo dosaženo klinického benefitu.

Kazuistika 2. Hana

Průběh onemocnění

Mladé 41leté pacientce byl koncem roku 2018 diagnostikován metastatický kolorektální karcinom, a to v rámci akutního ileózního stavu. Byl nalezen stenozyjící tumor v oblasti lienální flexury. Pooperační klasifikace one-

mocnění: pT3 pN1a 1/43, M1-PUL, pL1, adenokarcinom s mucinózní složkou, G2, mutace KRAS, NRAS, BRAF, pMMR, WHO-PS: 0. V rámci vstupního CT vyšetření byl nález drobných metastatických ložisek v plicích. V lednu 2019 byla zahájena **systémová chemoterapie** kombinací FOLFOX a bevacizumabem.

Jednalo se o mladou, pracovní aktivní ženu ve vedoucí pozici a matku malých dětí, pro kterou byla intenzivní chemoterapie náročná jak kvůli nežádoucím účinkům, tak z hlediska psychické zátěže. Bylo aplikováno celkem 11 cyklů oxaliplatinu, přičemž po 3 cyklech bylo nutné přistoupit ke snížení dávky z důvodu toxicity (leukopenie G2). Vzhledem k rozvoji parestezií musela být terapie oxaliplatinou následně ukončena. Léčba byla dále vedena kombinací FU-FA a bevacizumabem. První linie léčby byla podávána po téměř 12 měsících.

V únoru 2020 z důvodu progresi onemocnění byla zahájena **druhá linie léčby** s FOLFIRI a bevacizumabem. Přestože léčba přinášela klinický efekt, opakované intravenózní podávání a vyšetření vedlo k úzkostným reakcím a emoční destabilizaci pacientky. Po zahájení terapie antidepresivy došlo ke stabilizaci psychického stavu, což umožnilo pokračování léčby celkem po dobu 19 měsíců. Onemocnění progredovalo pozvolna.

V říjnu 2021 byla zahájena **třetí linie léčby** trifluridinem/tipiracilem (Lonsurf). Z psychologického hlediska pacientka terapii snášela velmi dobře. Vzhledem k rozvoji leukopenie však bylo nutné dávku snížit o 10%. Dosaženo bylo parciální remise po dobu 11 měsíců.

Vzhledem k další progresi onemocnění byla v listopadu 2024 zahájena **čtvrtá linie léčby** přípravkem regorafenib (Stivarga) v redukované dávce. Terapie však vedla pouze k přechodnému efektu s trváním přibližně tří měsíců. Následně byla pacientka léčena kapecitabinem v individuálně upraveném dávkování, které tolerovala. Tato léčba však měla spíše paliativní charakter a onemocnění nadále progredovalo. V průběhu podzimu 2024 došlo k výrazné progresi plicních metastáz s rozvojem klinických obtíží. V této fázi byla indikována paliativní radioterapie.

Fruchintinib

Léčba fruchintinibem byla zahájena v prosinci 2024 vzhledem k příznivému klinické-

mu stavu pacientky (WHO PS1), normálními laboratorními hodnotami a absencí jaterního postižení. Lék byl aplikován v běžném režimu, tedy 5 mg jednou denně po dobu 21 dnů následovaných sedmidenní přestávkou.

Léčba byla výborně tolerována, bez výskytu významných nežádoucích účinků. Již během několika týdnů došlo ke zmírnění klinických obtíží a celkovému zlepšení stavu. Subjektivně pacientka zaznamenala významné zlepšení kvality života, včetně návratu k běžným denním aktivitám a zlepšení psychického stavu. Po dvou měsících léčby došlo k poklesu nádorových markerů na polovinu (CEA v listopadu 2024 bylo 62,2, v lednu 2025 kleslo na 28,6) výchozích hodnot a stabilizaci nálezu na zobrazovacím vyšetření.

Závěr

Květen 2025 znamená pro pacientku šest měsíců léčby fruchintinibem, během níž bylo dosaženo stabilizace onemocnění a zachování velmi dobré kvality života. Pacientka je aktivní, bez zásadních nežádoucích účinků, a zvládá léčbu dobře. Po pěti letech od diagnózy metastatického onemocnění se jedná o výjimečný výsledek, zejména s ohledem na to, že se již jedná o pátou linii terapie.

Kazuistika 3. Jiří

Průběh onemocnění

Panu Jiřímu byl diagnostikován metastazující kolorektální karcinom ve věku 50 let, v rámci operace ileózního stavu. Během operace byl zjištěn stenozyjící tumor v oblasti lienální flexury a následně byla provedena levostranná hemikolektomie. Na CT vyšetření byl nález metastatického postižení zejména v játrech. Klasifikace nádoru a mutace: pT3 pN2a (6/14) M1a HEPP, st. IV, KRAS mutace, NRAS, BRAF wt, pMMR, PD-L1 negativní.

V listopadu 2018 byla zahájena **první linie onkologické léčby** režimem FOLFOX6 v kombinaci s bevacizumabem. Pacient byl již v této době v dobré celkové kondici a plně aktivní. Na terapii reagoval velmi dobře – kontrolní PET/CT vyšetření v červnu 2019 potvrdilo kompletní remisi. Následně byla provedena radikální (R0) hepatektomie, které předcházela selektivní embolizace. V rámci následného sledování však došlo k časné recidivě – během

šesti měsíců se onemocnění manifestovalo ve spádových retroperitoneálních uzlinách a v jaterních hilech, nikoliv však v játrech.

Z důvodu progresu onemocnění byla zahájena **druhá linie léčby** režimem FOLFIRI s bevacizumabem. Tato terapie vedla ke kontrole nemoci po dobu 15 měsíců, než byla zaznamenána progresse.

Třetí linie léčby byla zahájena v srpnu 2022 a zahrnovala podávání trifluridinu/tipiracilu (Lonsurf). Tuto léčbu velmi dobře toleroval a setrval na ní devět měsíců. Následně došlo k dalším metastázám, včetně nových ložisek v mediastinálních a axilárních uzlinách.

Ve **čtvrté linii** byl v září 2023 nasazen regorafenib (Stivarga) v redukované dávce. I přes dobrou snášenlivost byla léčba účinná pouze tři měsíce. S ohledem na trvale dobrý celkový stav pacienta a jeho silnou motivaci pokračovat v léčbě byla zahájena **pátá linie** pomocí kapecitabinu. Cílem bylo spíše poskytnout psychologickou podporu než očekávat výrazný terapeutický efekt. Klinický benefit byl tedy omezený a nemoc postupně progredovala.

Fruchintinib

Léčba pomocí léku Fruzaqla byla zahájena v prosinci 2024 v běžném dávkování. Pacient byl v době zahájení v celkově dobrém stavu a užívání léku výborně toleruje. Pacient zvládl domácí perorální léčbu bez potíží a vyzdvihl komfort spojený s tabletovou formou, která nevyžadovala časté návštěvy zdravotnického zařízení ani parenterální aplikaci. Tato autonomie pozitivně přispěla k udržení kvality jeho života.

Po pěti měsících léčby je onemocnění stabilní, na některých lokalitách je patrný náznak parciální regrese. Klinický obraz a zobrazovací metody ukazují pozitivní trend bez známek progresu.

Závěr

Léčba fruchintinibem vedla nejen ke stabilizaci nálezu, ale i ke zlepšení kvality života díky jednoduchému režimu podávání. V současnosti je pacient v pátém měsíci terapie a připravuje se na kontrolní přezkoušení. Tolerance léčby je nadále výborná.

Kazustika 4. Jana

Průběh onemocnění

Paní Jana, 53 let, byla v roce 2022 akutně operována pro ileózní stav. Peroperačně měla nález stenozujícího nádoru lokalizovaného v oblasti sigmoidu. Již v době výkonu byly přítomny metastázy v jaterním parenchymu. Klasifikace nádoru a mutace: pT3 pN0 (0/8) M1-HEP, G2, st. IV, KRAS^{wt}, NRAS, BRAF^{wt}, pMMR. V osobní anamnéze dominovaly arteriální hypertenze, astma bronchiale a depresivní porucha.

Léčba byla zahájena **standardním režimem** FOLFOX6 s bevacizumabem, ale došlo k alergické reakci na oxaliplatinu. Přesto pacientka na terapii vydržela překvapivě dlouhých 18 měsíců, s velmi dobrou tolerancí a bez výrazných komplikací.

Ve **druhé linii** byla od září 2023 nasazena kombinace FOLFIRI s bevacizumabem. Onemocnění však progredovalo po pěti měsících v únoru 2024.

Ve **třetí linii** jsme plánovali léčbu trifluridinem/tipiracilem s bevacizumabem. Původně ale pojišťovna léčbu s bevacizumabem neschválila, a proto byla pacientka instruuována k vlastnímu odvolání. Jednoduchý osobní dopis vedl k rychlému přehodnocení stanoviska – léčba byla schválena a zahájena v květnu 2024. Terapie trvala šest měsíců, v říjnu došlo k progresi jaterního postižení. Přesto zůstaly jaterní testy stabilní a pacientka byla v dobrém celkovém stavu (PS 1).

Do konce roku 2024 jsme novou léčbu ne zahajovali. V lednu 2025 jsme podali žádost o úhradu další terapie.

Fruchintinib

V lednu 2025 byla léčba Fruzaqlou schválena zdravotní pojišťovnou bez komplikací. Pacientka zahájila terapii v plné dávce. Po druhém cyklu se objevila palmoplantární erytrodysestezie (PPES, též hand-foot syndrom), která je známým nežádoucím účinkem této léčby. Stav byl zvládnut pomocí konzervativních opatření, konkrétně lokální péčí a symptomatickou terapií. Kvůli výskytu obtíží byla stanovena strategie pokračovat v aktuální léčbě s podmínkou přerušení terapie při opětovném výskytu PPES. V důsledku opětovného výskytu PPES pacientka nedokončila třetí týden léčby.

Kvůli administrativním omezením (schválení balení) nebylo možné ihned upravit dávkování. S pacientkou byla domluvena strategie: třetí cyklus zahájit podle plánu, ale v případě recidivy obtíží léčbu přerušit. V závěru třetího cyklu došlo k opětovnému výskytu potíží a pacientka tedy terapii sama přerušila.

Kontrolní CT vyšetření následně prokázalo stabilizaci onemocnění, a to i přes masivní jaterní postižení. Vzhledem k pozitivnímu trendu byl podán návrh na pokračování léčby v redukované dávce.

Závěr

Zkušenost s fruchintinibem i v této kazuistice byla pozitivní. Léčba i přes výskyt PPES byla dobře tolerována a vedla ke stabilizaci onemocnění. Případ zároveň upozorňuje na důležitost komunikace s pojišťovnami a roli samotného pacienta v procesu schvalování péče.

LITERATURA

1. Fruquintinib (Fruzaqla): Indication: For the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer who have been previously treated with or are not considered candidates for available standard therapies, including fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy; an anti-VEGF agent; an anti-EGFR agent (if RAS wild-type); and either trifluridine-tipiracil or regorafenib: Reimbursement Recommendation [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 Dec. Report No.: PC0352. PMID: 39869748.
2. Do D, Dedic C, Pinderi V, et al. Fruquintinib for Adult Patients With Metastatic Colorectal Cancer. Am J Ther. 2025;32(3):e278-e283. doi: 10.1097/MJT.0000000000001962.

- PMID: 40338687.
3. Cañellas-Socias A, Sancho E, Batlle E. Mechanisms of metastatic colorectal cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2024;21(9):609-625. doi: 10.1038/s41575-024-00934-z. Epub 2024 May 28. PMID: 38806657.
4. Singh M, Morris VK, Bandey IN, et al. Advancements in combining targeted therapy and immunotherapy for colorectal cancer. Trends Cancer. 2024;10(7):598-609. doi: 10.1016/j.trecan.2024.05.001. Epub 2024 May 31. PMID: 38821852.
5. Eng C, Dasari A, Lonardi S, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer: safety analysis of FRESKO-2. Oncologist. 2025;30(3):oyae360.

- doi: 10.1093/oncolo/oyae360. PMID: 40163688; PMCID: PMC11957243.
6. Sobrero A, Dasari A, Aquino J, et al. Health-related quality of life associated with fruquintinib in patients with metastatic colorectal cancer: Results from the FRESKO-2 study. Eur J Cancer. 2025;218:115268. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115268. Epub 2025 Jan 29. PMID: 39952149.
7. Candia L, Cervantes A, Martinelli E, et al. Updated treatment recommendations for third and further lines of treatment in advanced colorectal cancer: from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. Ann Oncol. 2025;36(3):342-344. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.015. Epub 2024 Dec 4. PMID: 39643158.

Onkologie

na rok 2025

Už máte předplaceno?

**PŘEDPLATNÝM ČASOPISU
NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:**

20% slevu
na **kongresy*** pořádané
společností SOLEN

5x Onkologie
ve vaší schránce
Tematická suplementa
Přístup do archivu
časopisu on-line

**Cena
předplatného
na rok 2025**
1 350 Kč
(5 čísel/rok)

Objednávejte

www.onkologiecs.cz
předplatne@solen.cz



* platí pro kongresy uvedené v seznamu →





IDH1

IDH2
FGFR2
HER2/neu
PIK3CA
NTRK
BRAF

TIBSOVO®: PERSONALIZOVANÁ LÉČBA PRO MAXIMÁLNÍ BENEFIT*

Pro Vaše předléčené pacienty
s mutací IDH1 R132*:

- Zdvojnásobuje mOS oproti placebu na 10,3 měsíce ($p < 0,001$ RPSFT-upraveno)³
- Dobře zvládnutelný bezpečnostní profil¹⁻³

NABÍDNĚTE VAŠIM PACIENTŮM S CCA A MUTACÍ IDH1 VÝHODU CÍLENÉ LÉČBY

TIBSOVO®
ivosidenib tablety 250 mg

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.
*Monoterapie přípravkem Tibsovo je indikována k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací IDH1 R132, kteří již byli léčeni alespoň jednou předchozí linií systémové terapie.
CCA, cholangiokarcinom; mIDH1, mutant izocitrát dehydrogenázy-1; mOS, medián celkového přežití; mPFS, medián přežití bez progresu; RPSFT (rank preserving structural failure time), metoda analýzy přežití pro studie umožňující pacientům přechod na účinnější léčbu.
1. TIBSOVO® SmPC, poslední datum revize textu 22. 12. 2023. 2. Abou-Alfa GK et al. *Lancet Oncol.* 2020;21:796-807. 3. Zhu AX et al. *JAMA Oncol.* 2021;7:1669-1677. References for actionable genetic alterations: 4. Vogel A et al. *Ann Oncol.* 2023;34:127-140. 5. Lamarca A et al. *J Hepatol.* 2020;73:170-185. 6. Simile MM et al. *Medicina (Kaunas).* 2019;55:42.

SERVIER
moved by you

Zkrácená informace o přípravku Tibsovo®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

SLOŽENÍ: Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg ivosidenibu. **INDIKACE:** V kombinaci s azacitidinem k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii. V monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací IDH1 R132, kteří již byli léčeni alespoň jednou předchozí linií systémové terapie. **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušeností s používáním protinádorových léčivých přípravků. Před zahájením léčby přípravkem Tibsovo musí být u pacientů potvrzena mutace IDH1 R132 pomocí vhodného diagnostického testu. Před zahájením léčby musí být provedeno EKG, kompletní krevní obraz a biochemické vyšetření krve. QT interval korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) má být před zahájením léčby kratší než 450 ms. **Doporučená dávka u AML:** 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užíváná perorálně jednou denně. Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidinem v dávce 75 mg/m² tělesného povrchu podávané intravenózně nebo subkutánně, jednou denně 1.–7. den každého 28denního cyklu. Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni minimálně 6 cyklů. **Doporučená dávka u cholangiokarcinomu:** 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užíváná perorálně jednou denně. Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidinem v dávce 75 mg/m² tělesného povrchu podávané intravenózně nebo subkutánně, jednou denně 1.–7. den každého 28denního cyklu. Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni minimálně 6 cyklů. **Pacienti** by neměli nic jíst 2 hodiny před a 1 hodinu po užití tablet. Úprava dávkování je doporučena při současném podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, diferenciačního syndromu, leukocytóze, prodloužení intervalu QTc a výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšších. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 nebo dabigatranu. Vrozený syndrom dlouhého intervalu QT. Náhlá smrt nebo polymorfní komorová arytmie v rodinné anamnéze. Interval QT/QTc > 500 ms, bez ohledu na metodu korekce. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** **Diferenční syndrom u pacientů s AML:** Bez léčby může být diferenční syndrom život ohrožující nebo smrtelný. Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech diferenčního syndromu, musí být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře a aby u sebe neustále měli výstražnou kartu pacienta. Přerušete léčbu přípravkem Tibsovo, pokud závažné známky/symptomy přetrvávají déle než 48 hodin po nasazení systémových kortikosteroidů. **Prodloužení intervalu QTc:** Jakékoli abnormality mají být neprodleně řešeny. V případě symptomů nasvědčujících prodloužení intervalu QTc má být provedeno EKG vyšetření. V případě těžkého zvracení a/nebo průjmů musí být provedeno posouzení abnormalit sérových elektrolytů. Pacienti mají být informováni o riziku prodloužení intervalu QT, jeho projevech a symptomech) a mají být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře. Pokud není možné použít vhodnou alternativu léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodloužují QTc interval, jsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4, pacienti mají být léčeni s opatrností a pečlivě sledováni. Pacienti s městnavým srdečním selháním nebo abnormalitami elektrolytů nebo pokud je podávání furosemidu klinicky indikováno ke zvládnutí příznaků diferenčního syndromu mají být během léčby ivosidenibem pečlivě sledováni. Léčba přípravkem Tibsovo má být trvale ukončena, pokud se u pacientů objeví prodloužení intervalu QTc se známkami nebo symptomy život ohrožující arytmie. Ivosidenib by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mají hladinu albuminu pod normálními mezemi nebo mají podváhu. **Těžká porucha funkce ledvin:** Používejte s opatrností a pečlivě sledujte. **Porucha funkce jater:** U pacientů se středně těžkou a těžkou

poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B a C) používejte s opatrností a pečlivě sledujte. Používejte s opatrností u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A). **Pomocné látky:** laktóza a sodík (méně než 1 mmol sodíku, v podstatě „bez sodíku“). **INTERAKCE:** Kontraindikováno: silné induktory CYP3A4; dabigatran. **Nedoporučuje se:** Středně silné nebo silné inhibitory CYP3A4; léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují interval QTc; současnému podávání substrátů OAT3 nebo citlivých substrátů OATP1B1/1B3; substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem nebo substráty CYP2C19; itakonazol nebo ketokonazol; substráty UGT. **Opatření:** hormonální antikoncepční přípravky. **FERTILITA:** **TĚHOTENSTVÍ:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ:** Během léčby přípravkem Tibsovo a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce je třeba přerušit kojení. **ANTIKONCEPCE:** Ženy ve fertilním věku by měly před zahájením léčby přípravkem Tibsovo podstoupit těhotenský test a během léčby se mají chránit před otěhotněním. Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tibsovo a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Ivosidenib může snižovat systémové koncentrace hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících ivosidenib byla hlášena únava a závratě. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** **U AML:** Velmi časté: Diferenční syndrom, leukocytóza, trombocytopenie, neutropenie, nespavost, bolest hlavy, závratě, zvracení, bolest končetin, artralgie, bolest zad, prodloužení intervalu QT na EKG. Časté: Leukopenie, periferní neuropatie, orofaryngeální bolest. **U cholangiokarcinomu:** Velmi časté: Anémie, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest hlavy, ascites, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, vyrážka, únava, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. Časté: Cholestatická žloutenka, hyperbilirubinémie, pád, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížení počtu leukocytů, snížení počtu trombocytů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** **VLASTNOSTI:** Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu IDH1. Mutantní IDH1 přeměňuje alfa-ketoglutarát (α-KG) na 2-hydroxyglutarát (2-HG), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenizi u hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanismus účinku ivosidenibu ve všech indikacích zcela objasněn. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání, uchovávat v dobře uzavřené lahvičce, ochrana před vlhkostí. **BALENÍ:** 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 22. 12. 2023. Registrační číslo: EU/1/23/1728/001. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

*pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku