

# Vnitřní lékařství

# 3

2026  
ROČNÍK 72

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

Indexováno v: EMBASE: Excerpta Medica | SCOPUS |  
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovača |  
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |  
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



## HLAVNÍ TÉMA – NOVINKY V LÉČBĚ ALERGIE, ASTMATU A PORUCH IMUNITY

Novinky v biologické léčbě alergických onemocnění

Novinky v léčbě astmatu

Novinky v primárních imunodeficitech

Sekundární protilátkové imunodeficiency – novinky v diagnostice a léčbě

Novinky v imuno-onkologii

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Hypolipidemická terapie v těhotenství

Primární aldosteronismus: diagnostika a léčba v klinické praxi

Vztah fibrilace síní a demence

## KAZUISTIKY

Pankreatická panikulitida – kožní manifestace onemocnění pankreatu

## DOBRÁ RADA

Bolest v hybné soustavě – osteoporóza, nebo nespecifické bolesti zad?

## Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

SOLEN

**SUPER,  
UŽ MÁM PŘEDPLACENO.**

A DOSTALA JSEM NAVÍC:

- 20% SLEVU NA KONGRESY\*
- 8x ČASOPIS VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ
- TEMATICKÁ SUPPLEMENTA
- PŘÍSTUP DO ARCHIVU PRAKTICKÝCH TABULEK



**ALE KDE  
A JAK?**



ČASOPIS

## Vnitřní lékařství

**OBJEDNÁVEJTE:**

[www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)  
[predplatne@solen.cz](mailto:predplatne@solen.cz)



**CENA  
PŘEDPLATNÉHO  
NA ROK 2026**

**1 950 Kč**

\* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



# Hlavní téma – Novinky v léčbě alergie, astmatu a poruch imunity

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

mladí alergologové a imunologové jsou pracovní skupinou a nedílnou součástí České společnosti alergologie a klinické imunologie. Snažíme se o podporu mladých lékařů do 40 let po vzoru juniorských skupin Evropské akademie alergologie a klinické imunologie (EEACI) či Evropské společnosti pro imunodeficienci (ESID). Naším cílem je usnadnit vzdělávání a vědecké aktivity lékařů v počátcích jejich profesního života. Právě lékařům ze skupiny Mladých alergologů a imunologů je věnováno vydání časopisu Vnitřní lékařství s názvem Novinky v léčbě alergie, astmatu a poruch imunity, které pokrývá nejdůležitější oblasti oboru.

S moderními možnostmi léčby těžkých alergií nás seznámí článek MUDr. Mojžíra Račanského Novinky v biologické léčbě alergických onemocnění. Hlavním tématem je biologická léčba zaměřená na Th2 zánět, který je hlavním patofyziologickým rysem atopického ekzému, chronické rýmy s nosními polypy nebo eozinofilního zánětu jícnu. Novým trendům v léčbě bronchiálního astmatu se věnuje MUDr. Tomáš Slisz ve článku Novinky v léčbě astmatu. Zdůrazňuje především nová doporučení GINA pro léčbu astmatu a představuje nové biologické léky a biomarkery.

Autorský tým doc. MUDr. Adama Klocperka, Ph.D., shrnuje vývoj v oblasti vrozených poruch imunity ve článku Novinky v primárních imunodeficittech. V současnosti se významně mění pohled na tato onemocnění – již nejde jen o náchylnost k infekcím, ale také o sklony k autoimunitám či nádorům. Zásadní roli hraje také včasná diagnosti-

ka, k níž významně přispívá zavedení novorozeneckého screeningu či moderních diagnostických nástrojů s využitím umělé inteligence.

Na oblast získaných (sekundárních) imunodeficiencí se pak zaměřuje článek doc. MUDr. Tomáše Miloty, Ph.D. Sekundární protilátkové imunodeficiencie – novinky v diagnostice a léčbě. Ty vznikají nejčastěji jako důsledek jiných nemocí nebo jako následek agresivní léčby. Svým výskytem mnohonásobně převyšují vrozené poruchy imunity a často postihují více složek imunitního systému. Diagnostika tak spočívá v komplexním vyšetření imunologických parametrů. Léčba se pak opírá o tři hlavní pilíře: antibiotickou profylaxi, vakcinaci a imunoglobulinovou substituční terapii.

Neméně významným tématem jsou pak pokroky v immuno-onkologii, kde doc. MUDr. Zuzana Ozaniak Střížová, Ph.D., popisuje revoluci v léčbě rakoviny. V této oblasti se pozornost přesunula od ničení nádorových buněk k podpoře vlastního imunitního systému pacienta. Imunoterapie se dnes používá u mnoha typů nádorů jako základní léčba. Vysvětluje rozdíly mezi různými typy imunoterapie a zdůrazňuje význam sledování specifických znaků nádoru pro úspěšnou léčbu.

Věřím, že aktuální vydání časopisu Vnitřní lékařství Vám poskytne zajímavý výběr toho, co se v oboru alergologie a klinické imunologie za poslední dobu událo.

doc. MUDr. Tomáš Milota, Ph.D.

Ústav imunologie, 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha  
předseda Pracovní skupiny mladých alergologů a imunologů

**Vnitřní lékařství**

[www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)



# Obsah


 článek v e-verzi

## EDITORIAL / EDITORIAL

<b>Hlavní téma – Novinky v léčbě alergie, astmatu a poruch imunity</b> Tomáš Milota - - - - -	139
--	-----

## HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

<b>Novinky v biologické léčbě alergických onemocnění</b> Recent advances in biologic therapy of allergic diseases Mojmír Račanský - - - - -	144
---	-----

<b>Novinky v léčbě astmatu</b> Advances in asthma treatment Tomáš Slisz - - - - -	148
---	-----

<b>Novinky v primárních imunodeficittech</b> Recent advances in primary immunodeficiencies Ondřej Vladyka, Katarína Simonová, Martin Orlický, Adam Klocperk - - - - -	151
---	-----

<b>Sekundární protilátkové imunodeficiency – novinky v diagnostice a léčbě</b> Secondary antibody deficiency – novel diagnostic and therapeutic approaches Tomáš Milota - - - - -	158
---	-----

<b>Novinky v imuno-onkologii</b> Advances in immuno-oncology Zuzana Ozaniak Střížová - - - - -	165
--	-----


## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

<b>Hypolipidemická terapie v těhotenství</b> Hypolipidemic therapy in pregnancy Pavla Jadrníčková, Jan Václavík, Filip Dubský - - - - -	171
---	-----

<b>Primární aldosteronismus: diagnostika a léčba v klinické praxi</b> Primary aldosteronism: diagnosis and treatment in clinical practice Ondřej Petrák - - - - -	176
---	-----

<b>Vztah fibrilace síní a demence</b> The relationship between atrial fibrillation and dementia Petra Kratochvílová - - - - -	183
---	-----

 <b>Diabetická ketoacidóza a hypofosfatemie</b> Diabetic ketoacidosis and hypophosphatemia Ondřej Lukáč, Ondřej Hloch, Nikola Stieranková, Juraj Michalec, Martin Wasserbauer, Jan Brož	
--	--

 <b>Imunosuprese takrolimem u příjemců transplantace ledviny věkové kategorie 65+</b> Immunosuppression with tacrolimus in kidney transplant recipients aged 65+ Silvie Rajnochová Bloudíčková, Roman Šafránek, Zdeněk Lys, Karel Krejčí, Milan Kuman, Vladimír Hanzal, Ondřej Viklický	
--	--

## KAZUISTIKY / CASE REPORTS

<b>Pankreatická pankulitida – kožní manifestace onemocnění pankreatu</b> Pancreatic panniculitis – a cutaneous manifestation of pancreatic disease David Solil, Petr Dítě, Radek Kroupa, Michal Šenkyřík, Martin Harazim, Petr Litzman, Klára Bochníčková, Jan Šlapák, Milan Dastych, Jiří Dolina - - - - -	189
---	-----



## Dávky šité na míru v silách: 40/1,5 mg a 80/1,5 mg telmisartanu / indapamidu v tabletách s řízeným uvolňováním<sup>1</sup>

# Tedenomo<sup>®</sup>

telmisartanum / indapamidum

Tablety s řízeným uvolňováním 40 mg/1,5 mg; 80 mg/1,5 mg

### TEDENOMO

#### Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Tedenomo 40 mg/1,5 mg, Tedenomo 80 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním. **Složení:** Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje: 40 mg telmisartanu a 1,5 mg indapamidu nebo 80 mg telmisartanu a 1,5 mg indapamidu. **Indikace:** Přípravek Tedenomo je indikován k substituční terapii esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je adekvátně kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách jako jsou v kombinaci, ale jako samostatné tablety. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku Tedenomo je jedna tableta denně. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační terapii. Pacienti mají mít před převedením na přípravek Tedenomo krevní tlak kontrolován stabilními dávkami monokomponentních užívaných současně. Dávka přípravku Tedenomo má být založena na dávkách jednotlivých složek kombinace v době přechodu. Pokud je nutná změna dávkování, má být provedena individuální titrací jednotlivých složek kombinace. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je přípravek Tedenomo kontraindikován u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná, ale zvažují a příbuzná diuretika jsou plně účinná pouze tehdy, když je funkce ledvin normální nebo jen minimálně snižena. Přípravek Tedenomo je při těžké poruše funkce jater kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nemá dávka přípravku Tedenomo překročit 40 mg/1,5 mg. U starších pacientů není úprava dávky nutná, ale hladina kreatininu v plazmě musí být upravena s ohledem na věk, tělesnou hmotnost a pohlaví. Starší pacienti mohou být léčení přípravkem Tedenomo, pokud je funkce ledvin normální nebo jen minimálně narušena. Přípravek Tedenomo není doporučen u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Perorální podání jednou denně, nejlépe ráno, tablety mají být spolknuty vcelku s tekutinou, s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, na sulfonamidy nebo na kteroalkol pomocnou látku. 2. a 3. trimestr těhotenství. Těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie. Těžká porucha funkce ledvin. Hypokalemie. Obstrukční poruchy žlučových cest. Současné podávání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Zvláštní upozornění:** Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Přípravek nesmí být podáván pacientům s cholestatickou nebo stenózou arterie zasaženou jedinou funkční ledvinou hrozi zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedosta- tečnosti. Snižování intravaskulárního objemu a/nebo deplece sodíku se má před podáním přípravku korigovat. U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pravidelné sledování hladin draslíku a kreatininu. Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Léčba přípravkem Tolvacem se nedoporučuje u pacientů s primárním aldosteronismem. Zvýšená opatnost je nutná u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií. U pacientů s diabetem je vhodné pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi, s případnou úpravou dávky inzulinu nebo antidiabetik, protože se může objevit hypoglykémie. Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno léčbu přerušit. Hladinu sodíku je nutno stanovit ještě před zahájením léčby a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě monitorovat hladinu draslíku v séru. Telmisartan a další antagonisté receptoru angiotenzinu II zjevně navozují u černošské populace méně vý-razné snížení krevního tlaku než u jiných lidských ras. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální eufuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Primární léčbou je co nejrychlejší přerušování užívání léků. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. **Interakce:** Dioxin, draslík setřídící diuretika nebo doplňky obsahující draslík, lithium, nesteroidní protizánětlivé léky (NSA), diuretika, jiná antihypertenziva, kortikosteroidy, antirytmika třídy Ia a III, některá antipsychotika (např. fenothiaziny, benzamidy, butyrofenony, pimozid),

- ★ VELMI DOBRÁ SNÁŠENLIVOST<sup>2</sup>
- ★ MINIMÁLNÍ VÝKYVY TLAKU<sup>2</sup>
- ★ 24 HODINOVÁ KONTROLA TLAKU<sup>1</sup>

inhibitory ACE, amfotericin B (i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimuluji laxativa, baklofen, alopurinol, metformin, jodované kontrastní látky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, soli vápníku, cyklosporin, takrolimus, tetrakosaktid. **Těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován v průběhu 2. a 3. trimestru těhotenství a není doporučen v průběhu 1. trimestru těhotenství. Podávání přípravku během kojení se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek může individuálně vyvolat různé reakce související s poklesem krevního tlaku, zejména na začátku léčby. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vztít v úvahu, že se mohou objevit závratě nebo ospalost. **Nežádoucí účinky:** Časté a velmi časté: Hypokalemie, makulopapulární vyrážky, hypersenzitivní reakce. **Balení:** 30 tablet s řízeným uvolňováním. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem. Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

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

Datum registrace: 22. 10. 2024. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: 40 mg/1,5 mg: 58/360/23-C, 80 mg/1,5 mg: 58/361/23-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepřetržitá veřejná informační služba: tel: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz.

#### Literatura:

1. SPC Tedenomo  
European Patent Office (EPO) 10/2024.  
Dostupné na: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/082846360/publication/WO2023001880A1?q=pr%3DWO2023001880A1>

Krka ČR, s.r.o.  
Sokolovská 192/79  
186 00 Praha 8 - Karlín  
Tel. +420 221 115 115  
www.krka.cz



## DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

**Bolest v hybné soustavě – osteoporóza, nebo nespecifické bolesti zad?**

Musculoskeletal pain – osteoporosis, or non-specific back pain?

Vlasta Tošnerová - - - - -

193

## KOMENTÁŘ / COMMENTARY

**Při jaké klidové srdeční frekvenci se zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 2. typu? Komentář ke studii Sobieraj et al.: Heart rate and cardiovascular risk in diabetes**

Sabina Kvasnicová, Jan Brož - - - - -

197

# Připravujeme do Vnitřního lékařství

2026

4

**HLAVNÍ TÉMA: Současné trendy v gastroenterologii**

- MASLD a její štíhlý fenotyp
- Novinky v terapii IBD
- Pohled na akutní pankreatitidu očima mladých gastroenterologů
- Onkologický screening v gastroenterologii a hepatologii

VYJDE  
V ČERVENCI**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY**

- Primární hyperaldosteronismus – Guidelines 2025 v klinické praxi pohledem kardiologa
- Diabetes mellitus typu 4 – jeden pojem, dva významy

**KAZUISTIKY**

- Akutní koronární syndróm bez aterosklerózy; paradoxná embolizácia u pacienta s venóznym tromboembolizmom a okulárnym adenokarcinómom pľúc

**DOBRÁ RADA**

- Chcete být více zdraví – zkuste omezit vysoce průmyslově zpracované potraviny

**FARMAKOLOGICKÝ PROFIL**

- Osilodrostat

**VE ZKRATCE**

- Vaskulitidy – rychlý diagnosticko-terapeutický tahák pro internistu  
... a mnoho dalšího

svědění očí , termín u lékaře , antihistamin

, nosní sprej



# Překonejme spolu alergie

Překonejte současnou i budoucí zátěž v podobě respirační alergie u dětí a přerušete cyklus respiračních alergií v raném věku, řešte podstatu problému pomocí ALK SLIT tablet\*

ACARIZAX®

GRAZAX®

ITULAZAX®

RAGWIZAX®



#### Zastoupení v ČR:

ALK Slovakia s.r.o. – odštěpný závod  
Türkova 2319/5b, 149 00 Praha 4  
tel.: + 420 233 312 907  
www.alk.net/cz

CZ-TBL-2600003

Datum přípravy materiálu: únor 2026

\*ALK SLIT tablety se indikují pro užití v následujících věkových skupinách ACARIZAX® u dětí (5-17 let) a dospělých s klinickou anamnézou a pozitivním testem citlivosti na roztoče domácího prachu (kožní prick test a/nebo specifické IgE) se středně těžkou až těžkou alergickou rinitidou způsobenou roztoči domácího prachu přetrvávající i přes léčbu přípravky ulevujícími od příznaků a dospělých (18-65 let), kteří mají alergické astma způsobené roztoči domácího prachu<sup>1</sup>, GRAZAX® jako onemocnění modifikující léčba rinitidy a konjunktivitidy vyvolané travním pylem u dospělých pacientů a dětí (starších 5 let) s klinicky významnými příznaky a diagnostikované pozitivním kožním prick testem a/nebo specifickým IgE testem na travní pyl<sup>2</sup>; ITULAZAX® k léčbě dospělých a dětí (od 5 let) se středně závažnou až závažnou alergickou rinitidou a/nebo konjunktivitidou vyvolanou pylem ze skupiny alergenů homologních s břízou<sup>3</sup>; RAGWIZAX® u dospělých a dětí (od 5 let) na alergickou rinitidu způsobenou pylem ambrozie s konjunktivitidou nebo bez ní přes užívání léků ulevujících od příznaků<sup>4</sup>. Pro více informací viz souhrn údajů o přípravcích ACARIZAX®<sup>1</sup>, GRAZAX®<sup>2</sup>, ITULAZAX®<sup>3</sup>, RAGWIZAX®<sup>4</sup>.

**ALK**

Rise Above Allergies  
ALK SLIT-tablets\*

# Novinky v biologické léčbě alergických onemocnění

**Mojmír Račanský**

Oddělení alergologie a klinické imunologie, FN Olomouc

Ústav imunologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Alergická onemocnění mají ve světové populaci trvale vzrůstající prevalenci. Některou z forem alergických onemocnění trpí podle odhadů 20–40 % obyvatel planety Země. Podle údajů Světové alergologické společnosti při Světové zdravotnické organizaci se jedná o 1 z 5 lidí.

Závažnost alergických onemocnění je různá. Všechny jejich formy však ovlivňují život lidí, kteří jimi trpí – od banální alergické rýmy se sezónním výskytem přes různé podoby atopické dermatitidy, potravinových alergií až po těžké bronchiální astma. Těžké formy alergických onemocnění významně snižují kvalitu života pacientů. Jejich terapie je svízelná a vyžaduje komplexní přístup, mnohdy interdisciplinární. Po řadu let neexistovala cílená terapie takových stavů. V posledních desetiletích se díky vědeckému výzkumu a objasnění části patofyziologických jevů, ovlivňujících rozvoj alergických příznaků, daří pomoci i pacientům, u kterých konvenční postupy selhaly. Díky biologické terapii se mohou navracet do života a nepodřizovat se své nemoci.

V současnosti je k dispozici cílená terapie pro nemocné s těžkým bronchiálním astmatem, atopickou dermatidou, chronickou rhinosinuitidou s nosní polypózou, eozinofilní ezofagitidou a stále se objevují nové indikace a nové molekuly.

**Klíčová slova:** alergická onemocnění, Th2 zánět, biologická léčba.

## Recent advances in biologic therapy of allergic diseases

Allergic diseases are showing a continuously rising prevalence worldwide. It is estimated that 20–40 % of the global population suffer from some form of allergic condition. According to data from the World Allergy Organization affiliated with the World Health Organization, roughly one in five people are affected.

The severity of allergic diseases varies. However, all forms impact the daily lives of those affected — from seasonal allergic rhinitis, through various manifestations of atopic dermatitis and food allergies, to severe bronchial asthma.

Severe forms of allergic diseases considerably diminish patients' quality of life. Their management is challenging and often requires a comprehensive, interdisciplinary approach. For many years, no targeted therapies were available for such conditions. In recent decades, advancements in scientific research and an improved understanding of key pathophysiological mechanisms have enabled effective treatment even for patients in whom conventional therapies have failed. With biologic therapy, many patients can return to normal life and are no longer compelled to adjust their daily activities to their disease. Currently, targeted therapies are available for patients with severe bronchial asthma, atopic dermatitis, chronic rhinosinuitis with nasal polyps, and eosinophilic oesophagitis, and new indications along with novel biologic agents continue to emerge.

**Key words:** allergic diseases, Th2 inflammation, biologic treatment.

## Úvod

Alergická onemocnění jsou nazývána epidemií 21. století. Odhadem trpí některou z forem alergie 20–40 % světové populace. Podle údajů Světové alergologické společnosti při Světové zdravotnické organizaci se jedná o 1 z 5 lidí. Tato onemocnění zasahují do každodenního života, omezují běžné denní aktivity a často také snižují možnost společenského uplatnění. Zároveň představují významnou ekonomickou zátěž – jedná se o chronické onemocnění, může být podkladem pracovních/školních absencí a v neposlední řadě těžké formy vyžadující komplexní terapii představují významné náklady pro plátce zdravotní péče. Většina pacientů našťastí vystačí s konvenčními terapeutickými postupy. Indikujeme antihistaminika, kortikosteroidy v lokálních i systémově podávaných přípravcích, antileukotrieny, či kauzální terapii ve formě alergenové imunoterapie. V případě těžkých refrakterních forem alergických onemocnění však taková léčba nedostačuje (1).

Alergická onemocnění mohou mít různorodé fenotypové projevy, ale jejich základem je rozvoj neadekvátně vystupňovaného zánětu 2. typu. Th2-mediovaný (type 2) zánět je charakterizován dominancí Th2 lymfocytů a vrozených lymfoidních buněk typu 2 (ILC2), které produkují typické cytokiny IL-4, IL-5 a IL-13. Tyto cytokiny hrají zásadní roli v izotypovém přesmyku B lymfocytů směrem k produkci IgE, v diferenciaci Th2 buněk a v regulaci funkce epiteliální bariéry. IL-5 je klíčovým faktorem pro proliferaci, maturaci, aktivaci a přežívání eozinofilů v kostní dřeni i periferních tkáních. Významnou roli v iniciaci a amplifikaci type 2 zánětu hrají také epiteliální „alarminy“ – thymický stromální lymfopoetin (TSLP), IL-33 a IL-25 – které aktivují ILC2 a podporují Th2 polarizaci v časných fázích imunitní odpovědi. Výsledkem je perzistující eozinofilní zánět, zvýšená produkce IgE, remodelace tkání a porucha bariérových funkcí, které se klinicky manifestují jako alergická rýma, astma, atopická dermatitida či chronická rinosinitida s nosní polypózou (2, 3).

Právě díky poznání patofyziologického podkladu chorob mohla začít vznikat i cílená terapie alergických onemocnění. Nejrychlejší vývoj byl na poli biologické terapie těžkého bronchiálního astmatu i s ohledem na jeho závažné dopady na život pacientů a mortalitu onemocnění.

V současné biologické terapii alergických onemocnění se často používá rozlišení na tzv. „downstream“ a „upstream“ terapeutické cíle. Downstream biologika zasahují mediátory, které se uplatňují v pozdějších fázích zánětlivé kaskády (např. IgE nebo IL-5). Naproti tomu upstream terapie cílí na mediátory stojící na začátku zánětlivé odpovědi, typicky epiteliální alarminy (např. TSLP), které aktivují více imunologických drah současně.

V současné době jsou v klinické praxi dostupná biologika cílená na IgE, IL-5/IL-5R, IL-4/IL-13 a thymický stromální lymfopoetin (TSLP).

Adekvátně indikovaná biologická terapie vede k významnému snížení počtu vzplanutí alergických stavů, umožňuje redukcii systémové kortikoterapie a zlepšuje dlouhodobou kontrolu onemocnění u pečlivě vybraných pacientů. Tento posun směrem k personalizované, na podkladě biomarkerů řízené terapii představuje paralelu k vývoji cílené léčby v onkologii a dalších oborech a podtrhuje význam správné stratifikace pacientů na základě endotypu onemocnění (4, 5).

V současné době se při rozhodování o biologické léčbě uplatňuje koncept tzv. endotypů astmatu. Endotyp představuje podtyp onemocnění definovaný specifickým patofyziologickým mechanismem.

V případě astmatu se nejčastěji rozlišuje T2-high endotyp charakterizovaný přítomností type 2 zánětu (eozinofilie, zvýšené FeNO, alergická senzibilizace) a T2-low endotyp, u kterého tyto známky chybí.

Cílem tohoto přehledového článku je shrnout současné možnosti biologické léčby alergických onemocnění a přiblížit jejich klinický význam pro internisty a další lékaře, kteří se setkávají s pacienty s těžkými formami těchto chorob.

## Přehled biologické terapie alergických onemocnění dostupné v České republice

### Omalizumab (anti-IgE)

Omalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka cílená proti volnému IgE, která předchází jeho vazbě na vysokoafinitní FcεR1 receptory na žírných buňkách, bazofílech a antigen-prezentujících buňkách. Tím dochází ke snížení aktivace cílových buněk, sekundárnímu snížení exprese FcεR1 na jejich povrchu a ke snížení alergické zánětlivé odpovědi. Omalizumab představuje první biologickou léčbu zavedenou do terapie těžkého alergického astmatu a má rovněž indikaci v léčbě chronické spontánní kopřivky a chronické rinosinuitidy s nosní polypózou.

Indikace v případě bronchiálního astmatu je založena na prokázané IgE-mediované senzibilizaci na celoroční inhalační alergen, hladině celkového IgE v indikačním rozmezí a klinickém obrazu těžkého alergického astmatu s nedostatečnou kontrolou navzdory maximální standardní terapii. Dávka se odvíjí od vstupní hladiny IgE protilátek a hmotnosti pacienta. Podává se subkutánní injekcí co 4 týdny. Dlouhodobá data potvrzují stabilní účinnost v redukcii exacerbací a příznivý bezpečnostní profil. V současnosti je v případě těžkého bronchiálního astmatu terapie kontinuální. Zkušenosti s ukončením terapie a přetrváváním jejího účinku jsou omezené (4, 6). V případě chronické spontánní urtikárie je omalizumab indikován v případě selhání první linie léčby druhogeneračními antihistaminiky, a to po dobu 6 měsíců v případě dobré odpovědi na iniciační dávku. Zde není rozhodující vstupní hodnota IgE protilátek ani hmotnost pacienta. Podávána je jednotná dávka 300 mg co 4 týdny (4).

### Mepolizumab (anti-IL-5)

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka neutralizující volný IL-5, čímž snižuje proliferaci, maturaci a přežívání eozinofilů. Je indikován zejména u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem s opakovanými exacerbacemi a zvýšenou periferní eozinofilií. Další indikací je eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA), chronická rinosinitida s nosní polypózou a hypereozinofilní syndrom. Jednotlivé indikace se liší dávkovacím schématem. Úhradu ze zdravotního pojištění za splnění daných podmínek má mepolizumab v indikaci těžkého eozinofilního astmatu. Další indikace jsou hrazeny v rámci § 16 Zákona o zdravotním pojištění.

Klinické studie u těžkého astmatu a data z běžné klinické praxe mimo prostředí kontrolovaných studií potvrzují významné snížení exacerbací, zlepšení kontroly astmatu a možnost redukcii systémové kortikoterapie. Mepolizumab je obecně dobře tolerován a má příznivý dlouhodobý bezpečnostní profil. V případě těžkého eozinofilního astmatu je podávána jednotná dávka 100 mg co 4 týdny formou sub-

kutánní injekce. V případě další specifických indikací se liší podávaná dávka. Např. u EGPA je indikováno 300 mg co 4 týdny (4, 7, 8).

### Benralizumab (anti-IL-5Ra)

Benralizumab je monoklonální protilátka cílená proti  $\alpha$ -podjednotce receptoru pro IL-5, která prostřednictvím mechanismu ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) vede k téměř kompletní depleci eozinofilů v periferní krvi. Tento mechanismus odlišuje benralizumab od ostatních anti-IL-5 terapií.

Je indikován u těžkého eozinofilního astmatu, zejména u pacientů s častými exacerbacemi a kortikodependentním průběhem, a dále u EGPA, která však nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Klinická data potvrzují výraznou redukci exacerbací a významný kortikosteroid-šetřící efekt. Praktickou výhodou je také delší dávkovací interval po úvodní fázi léčby, která je koncipována jako 3 dávky 30 mg co 4 týdny a následně již 30 mg co 8 týdnů subkutánní injekcí (4, 9).

### Dupilumab (anti-IL-4Ra; blokáda IL-4/IL-13)

Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka cílená proti  $\alpha$ -podjednotce receptoru pro interleukin-4 (IL-4Ra), čímž inhibuje signalizaci jak IL-4, tak IL-13. Tato dvojí blokáda zasahuje centrální regulační osu type 2 (T2) zánětu a má zásadní význam pro modulaci diferenciaci, amplifikaci a udržování Th2-mediované imunitní odpovědi.

IL-4 představuje klíčový cytokin pro polarizaci naivních CD4+ T-lymfocytů směrem k Th2 fenotypu a pro izotypový přesmyk B lymfocytů k produkci IgE. IL-13 se významně podílí na efektorových projevech T2 zánětu, včetně zvýšené produkce hlenu, poruchy epitelální bariéry, remodelace dýchacích cest a hyperreakivity bronchiálního stromu. Blokáda společné IL-4/IL-13 signalizace proto neovlivňuje pouze terminální efektorové mechanismy, ale zasahuje i časné fáze Th2 diferenciaci a udržování patologické imunitní odpovědi.

Z tohoto důvodu má dupilumab širší imunomodulační účinek v rámci T2 osy ve srovnání s biologiky cílenými izolovaně na IL-5 nebo IgE a je zvláště vhodný u pacientů s komplexními a víceorgánovými projevy T2 zánětu. Klinicky se tento mechanistický rozdíl odráží v jeho účinnosti nejen u těžkého astmatu, ale i u atopické dermatitidy a chronické rinosinuitidy s nosní polypózou.

Dupilumab je schválen k léčbě těžkého astmatu charakterizovaného přítomností type 2 zánětu nebo u pacientů s perzistující závislostí na perorálních kortikosteroidech, dále k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy a chronické rinosinuitidy s nosní polypózou. Další schválené indikace zahrnují eozinofilní ezofagitidu a prurigo nodularis, u nichž ovšem není stanovena úhrada ze zdravotního pojištění. Klinické studie i reálná klinická zkušenost prokazují významné snížení exacerbací, zlepšení plicních funkcí, redukci potřeby systémové kortikoterapie a současně významný benefit v oblasti kožních a ORL manifestací. V indikaci bronchiálního astmatu a atopické dermatitidy je dospělým standardně podáváno 300 mg subkutánně co 14 dnů (4, 10, 11).

### Tezepelumab (anti-TSLP)

Tezepelumab je plně humánní monoklonální protilátka cílená proti thymickému stromálnímu lymfopoetinu (TSLP), klíčovému epitelálnímu

alarminu, který se uvolňuje v odpovědi na virové infekce, alergeny, znečištění ovzduší a mechanické poškození epitelu. TSLP představuje centrální upstream regulátor zánětlivé kaskády, který aktivuje dendritické buňky, vrozené lymfoidní buňky typu 2 (ILC2) a podporuje polarizaci Th2 odpovědi ještě před rozvojem plně diferencovaného type 2 zánětu.

Na rozdíl od biologik cílených na jednotlivé efektorové mediátory (IgE, IL-5, IL-4/IL-13) zasahuje tezepelumab časnou iniciační fází zánětlivé odpovědi a moduluje široké spektrum následných imunologických drah. Tím dochází nejen k ovlivnění klasického T2-high endotypu, ale i k modulaci zánětlivé odpovědi u části pacientů s T2-low nebo biomarkerově chudým fenotypem těžkého astmatu. Tento upstream mechanismus vysvětluje, proč je tezepelumab prvním biologikem s prokázanou účinností na redukci exacerbací nezávisle na hladinách periferních eozinofilů, FeNO či alergickém statusu pacienta.

Klinické studie prokázaly, že blokáda TSLP vede k významnému snížení frekvence exacerbací, zlepšení kontroly astmatu a redukci zánětlivé aktivity napříč různými endotypy těžkého astmatu. Z patofyziologického hlediska představuje tezepelumab posun od „downstream“ léčby zaměřené na jednotlivé efektorové dráhy k upstream modulaci iniciačních mechanismů zánětu, čímž se přibližuje konceptu širší imunomodulace při zachování selektivity a příznivého bezpečnostního profilu.

Z klinického pohledu má tezepelumab zásadní význam zejména u pacientů s těžkým nekontrolovaným astmatem, kteří nespĺňují klasická kritéria T2-high endotypu nebo u nichž selhala či nebyla vhodná biologická léčba cílená na IL-5 nebo IL-4/IL-13 osu. Tezepelumab tak rozšiřuje terapeutické možnosti i pro skupinu pacientů, která byla dosud z hlediska biologické léčby obtížně léčitelná. V tomto smyslu představuje skutečný kvalitativní posun v biologické terapii těžkého astmatu a posiluje koncept upstream, endotypově širší cílené léčby. Nově je tezepelumab indikován v případě těžké chronické rinosinuitidy s nosní polypózou, ale v této indikaci dosud není stanovena úhrada ze zdravotního pojištění. V případě obou schválených indikací je podávána jednotná dávka 210 mg subkutánně každé 4 týdny (12, 13, 14).

## Vyhlídky v biologické léčbě alergických onemocnění

V posledních letech se vývoj biologické léčby alergických onemocnění posouvá směrem k tzv. „upstream“ cílům, které zasahují časné fáze type 2 (T2) zánětlivé kaskády. Kromě již etablovaných biologik cílených na IgE, IL-5/IL-5R a IL-4/IL-13 představuje významný pokrok zavedení anti-TSLP terapie (tezepelumab), která blokuje epitelální alarmin a ovlivňuje jak T2-high, tak i část T2-low fenotypů těžkého astmatu. Klinické studie a narůstající real-world data potvrzují účinnost tezepelumabu napříč fenotypy, včetně pacientů s nízkou periferní eozinofilií nebo nízkými hladinami FeNO.

Současně probíhá klinický vývoj biologik cílených na další epitelální alarminy a upstream mediátory, zejména IL-33 a IL-25. Anti-IL-33 protilátky (např. itepekimab) vykazují v časných klinických studiích potenciál v redukci exacerbací a modulaci T2 odpovědi, a to i u pacientů s méně výraznou eozinofilií. Tyto přístupy mohou v budoucnu rozšířit spektrum biologické léčby i na pacienty, kteří v současnosti nespĺňují klasická kritéria T2-high endotypu (14, 15, 16).

Současné portfolio biologických léčiv umožňuje individualizovaný přístup k terapii alergických onemocnění na základě klinického fenotypu, endotypu a dostupných biomarkerů. Zatímco anti-IgE a anti-IL-5/IL-5R terapie jsou primárně určeny pro alergický a eozinofilní fenotyp, dupilumab nabízí výhodu u pacientů s víceorgánovou T2 manifestací a tezepelumab rozšiřuje možnosti léčby i u pacientů s nízkými T2 biomarkery (4). Tento vývoj podtrhuje význam precizní stratifikace pacientů a pravidelného hodnocení léčebné odpovědi v rámci specializovaných center.

## Možné přesahy biologické terapie alergických onemocnění do dalších interních oborů

V klinické praxi se stále častěji setkáváme s pacienty léčenými biologickou terapií i v jiných oborech, zejména v gastroenterologii a revmatologii. Biologická léčiva používaná v léčbě alergických onemocnění jsou zaměřena především na mediátory typu 2 zánětu (např. IgE, IL-5, IL-4/IL-13 nebo TSLP), zatímco biologická léčba v gastroenterologii či revmatologii cílí na odlišné imunologické dráhy, nejčastěji TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17 nebo integriny. Z tohoto důvodu se nepředpokládá významná farmakologická nebo imunologická interference mezi těmito terapeutickými přístupy.

Dostupná klinická data i zkušenosti z běžné klinické praxe zatím ne naznačují zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků při sekvenčním

podávání biologické léčby v různých indikacích. Současné podávání více biologických léčiv je však obecně zvažováno individuálně a je obvykle vyhrazeno pro vybrané klinické situace ve specializovaných centrech. V těchto případech je vhodná úzká mezioborová spolupráce a pečlivé sledování pacienta s ohledem na možné infekční komplikace nebo změny aktivity základního onemocnění.

## Závěr

Biologická léčba zásadním způsobem změnila terapeutické možnosti u pacientů s těžkými formami alergických onemocnění, zejména těžkého astmatu. Díky lepšímu pochopení imunopatogeneze a identifikaci klíčových zánětlivých drah je v současnosti možné volit cílenou terapii na základě endotypu onemocnění a dostupných biomarkerů. Nová upstream biologika, zejména anti-TSLP terapie, dále rozšiřují spektrum pacientů, kteří mohou z biologické léčby profitovat.

Pro klinickou praxi je klíčové důsledné hodnocení fenotypu a endotypu, pravidelné sledování léčebné odpovědi a úzká spolupráce mezi specializovanými centry a ambulantními lékaři. Biologická léčba tak představuje nejen významný terapeutický pokrok, ale také model personalizované medicíny, který je v souladu s vývojem cílené terapie v dalších oborech.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Pawankar R, et al. Allergic diseases and asthma: A global public health concern. *World Allergy Organ J.* 2022;15:100646.
2. Akdis CA, et al. Type 2 immunity in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:513-528.
3. Pelaia C, et al. Key role of thymic stromal lymphopoietin in asthma pathogenesis and treatment. *Front Allergy.* 2025.
4. Kyriakopoulos C, et al. Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2024.
5. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* 2025 update.
6. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:560-567.
7. Bel EH, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1189-1197.
8. Wechsler ME, et al. Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1921-1932.
9. Fitzgerald JM, et al. Benralizumab for patients with severe asthma and eosinophilia. *Lancet.* 2016;388:2128-2141.
10. Castro M, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2486-2496.
11. Rabe KF, et al. Dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2475-2485.
12. Corren J, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2017;377:936-946.
13. Menzies-Gow A, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in severe uncontrolled asthma. *Lancet Respir Med.* 2023.
14. Panettieri RA Jr, et al. Tezepelumab for severe asthma: one drug targeting multiple disease pathways. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024.
15. Agache I, et al. Targeted treatment in asthma – opportunities and challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025.
16. Wechsler ME, et al. Efficacy of anti-IL-33 in asthma: early clinical studies. *Lancet Respir Med.* 2023.

# Novinky v léčbě astmatu

**Tomáš Slisz**

Oddělení alergologie a klinické imunologie Gennet, Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN v Praze

Tento přehledový článek shrnuje nejnovější doporučení GINA 2025 se zaměřením na diagnostická kritéria, zejména u dětských pacientů, využití biomarkerů včetně FeNO a eozinofilů, a moderní terapeutické strategie. Důraz je kladen na koncept anti-inflamatorny reliever, preferující použití nízkodávkového ICS-formoterolu podle potřeby napříč všemi stupni závažnosti onemocnění.

Článek dále přináší přehled novinek v oblasti biologické léčby, včetně rozšířených indikací dupilumabu, využití tezepelumabu napříč fenotypy astmatu a perspektivy dlouhodobě působících léčiv, jako je depomokimab. Diskutovány jsou rovněž environmentální faktory ovlivňující průběh onemocnění a význam udržitelnosti inhalační léčby.

Cílem článku je poskytnout praktický přehled aktuálních trendů s důrazem na jejich implementaci do klinické praxe vedoucí ke zlepšení kontroly astmatu a snížení rizika exacerbací.

**Klíčová slova:** astma bronchiale, GINA 2025, biomarkery, FeNO, inhalační terapie, biologická léčba, depomokimab, tezepelumab, dupilumab.

## Advances in asthma treatment

This review summarizes the latest GINA 2025 recommendations, focusing on updated diagnostic criteria, particularly in pediatric patients, the role of biomarkers such as FeNO and blood eosinophils, and modern therapeutic strategies. Special emphasis is placed on the anti-inflammatory reliever concept, which promotes the use of low-dose ICS-formoterol as needed across all severity steps.

The article also reviews recent developments in biologic therapy, including expanded indications for dupilumab, the use of tezepelumab across asthma phenotypes, and the emerging role of long-acting agents such as depemokimab. Environmental factors influencing disease control and the importance of sustainability in inhaler therapy are also discussed.

The aim of this article is to provide a practical overview of current trends and their implementation in clinical practice to improve asthma control and reduce the risk of exacerbations.

**Key words:** bronchial asthma, GINA 2025, biomarkers, FeNO, biologic therapy, depemokimab, tezepelumab, dupilumab.

## Úvod

Astma bronchiale i přes významné pokroky ve výzkumu zůstává onemocněním, které vyžaduje značné úsilí i prostředky k dosažení správné diagnostiky a adekvátní léčby velkého počtu pacientů. V oblasti diagnostiky a léčby astmatu dochází ke změně paradigmat – od úpravy diagnostických kritérií u dětských pacientů, přes změny doporučených terapeutických postupů u lehkých i těžkých forem astmatu, až po zavádění nových léčebných možností včetně biologik. Tyto změny jsou provázány důrazem na personalizaci léčebné strategie, zohledňování biomarkerů a vlivu klimatických faktorů. Pro lékaře je

proto nezbytné držet krok s aktuálními doporučeními, aby bylo možné snížit globální zátěž tohoto onemocnění, od výskytu exacerbací až po preventabilní úmrtí.

## Novinky v diagnostice

Diagnostika astmatu u dospělých a dospívajících založená na průkazu variabilní obstrukce výdechového vzduchu a průkazu reverzibility po podání bronchodilatátoru či variability PEF byla v nejnovějším vydání doporučení GINA (Global Initiative for Asthma) z roku 2025 zpřesněna termínem „variable expiratory flow“. Tato změna zdůrazňuje skutečnost,

že obstrukce dýchacích cest nemusí být u pacientů s astmatem v době vyšetření vždy přítomna (1, 2).

Jednou z nejvýznamnějších novinek je přístup k diagnostice dětí ve věku pěti let a mladších, u nichž je nyní možné stanovit diagnózu asthma bronchiale na základě jasně definovaných klinických kritérií. Pro potvrzení diagnózy musí dítě splnit tři specifická klinická kritéria, což představuje posun od dříve používaného pravděpodobnostního („probability-based“) přístupu (1):

**Kritérium 1** vyžaduje zdokumentování alespoň dvou akutních epizod sípání (wheezingu) v posledních 12 měsících, nebo jedné akutní epizody v kombinaci s intermitentními asthma-like příznaky, jako je suchý kašel či zhoršení obtíží během spánku, po smíchu, pláči nebo fyzické aktivitě.

**Kritérium 2** spočívá ve vyloučení alternativních diagnóz, jako je virová bronchiolitida (zejména u kojenců mladších 12 měsíců), tuberkulóza, vrozené plicní anomálie nebo protrahovaná bakteriální bronchitida.

**Kritérium 3** vyžaduje doloženou klinickou odpověď na léčbu astmatu. Té lze dosáhnout prostřednictvím „diagnostického terapeutického pokusu“, a to buď pozorováním rychlého klinického zlepšení během 20–60 minut po podání krátkodobě působícího  $\beta_2$ -agonisty (SABA) při akutní epizodě, nebo zdokumentováním významného snížení frekvence a závažnosti příznaků během 2–3měsíční zkušební léčby inhalačními kortikosteroidy (ICS).

Pokud dítě dosud nesplňuje všechna tři kritéria, mělo by být vedeno pod diagnózou „suspektní astma“ a pravidelně znovu hodnoceno. Ačkoli některá doplňková vyšetření, jako je oscilometrie, mohou u dětí ve věku tří let a starších prokázat hyperreaktivitu dýchacích cest, diagnostický proces v této věkové skupině zůstává zásadně klinický (3).

## Biomarkery

V současnosti je kladen stále větší důraz na využívání biomarkerů, jejich správnou interpretaci a racionální zapojení do managementu astmatu. V tomto kontextu je důležité zdůraznit například cirkadiánní variabilitu počtu eozinofilů v periferní krvi, které dosahují vyšších hodnot v časných ranních hodinách, a FeNO, jež bývá naopak nižší brzy ráno. Lékařům se proto doporučuje provést tato měření alespoň třikrát, aby bylo možné správně posoudit vhodnost (biologické) léčby. „Nově doporučovaný FeNO suppression test představuje praktický a v běžné praxi proveditelný nástroj pro odhalení nedostatečné adherence k inhalační léčbě. Pokud má pacient vysoké FeNO navzdory předepsané vysoké dávce ICS, doporučuje se provedení (5–7 dní) přímo sledované nebo elektronicky monitorované terapie. Výrazný pokles hladiny FeNO během krátkodobě sledované terapie indikuje předchozí non-adherenci. Využití tohoto testu je zásadní před zahájením biologické léčby, přičemž pozitivní výsledek vede k nižší frekvenci nasazení biologik při dosažení srovnatelných klinických výsledků (4, 8).

## Inhalační léčba

Změnami prošla rovněž doporučení pro léčbu astmatu u dospívajících a dospělých. Preferovaný terapeutický přístup využívá nízkodávkový ICS-formoterol podle potřeby jako úlevovou léčbu ve všech stupních závažnosti onemocnění. Tento koncept „anti-inflammatory reliever“

(AIR) snižuje riziko těžkých exacerbací přibližně o 65 % ve srovnání s léčbou založenou na SABA, přičemž kontrola symptomů a plicní funkce zůstávají srovnatelné. Ve stupních 3–5 pacienti užívají ICS-formoterol rovněž jako pravidelnou udržovací léčbu; tento kombinovaný režim je označován jako „maintenance and reliever therapy“ (MART). Alternativou pro pacienty, u nichž není výše uvedený přístup možný, nebo pro ty, kteří jsou dlouhodobě stabilní a adherentní ke stávající terapii, zůstává použití SABA jako úlevového léku. Nově je však již ve stupni 1 vyžadováno současné podání inhalačního kortikosteroidu při každém použití SABA, aby byla zajištěna adekvátní protizánětlivá ochrana (1, 5).

## Biologická léčba

Mezi nejvýznamnější novinky posledních dvou let v oblasti biologické léčby obtížně léčitelného asthma bronchiale patří:

1. Zařazení tezepelumabu (anti-TSLP) jako terapie s prokázanou účinností jak u astmatu T2-high (eozinofilní), tak T2-low (non-eozinofilní) (6).
2. Rozšíření indikačních kritérií dupilumabu (anti-IL-4R $\alpha$  – inhibice interleukinu 4 [IL-4] a interleukinu 13 [IL-13]) na širší spektrum pacientů s těžkým astmatem 2. typu, včetně nemocných s nižšími hladinami eozinofilů či bez závislosti na perorálních kortikosteroidech, a jeho současné využití u pacientů s komorbiditami, jako je chronická rinosinusitida s nosními polypy či atopická dermatitida (9).
3. Depomokimab, dlouhodobě působící monoklonální protilátka proti interleukinu-5. Depomokimab představuje inovativní přístup v léčbě těžkého eozinofilního astmatu, zejména díky své farmakokinetice umožňující podání v šestiměsíčních intervalech. Mechanismus účinku spočívá v inhibici IL-5, klíčového cytokinu zodpovědného za diferenciaci, aktivaci a přežívání eozinofilů. Klinické studie fáze III publikované v letech 2024 a 2025 prokázaly, že depomokimab významně snižuje roční míru exacerbací přibližně o 50–60 % u pacientů s eozinofilním fenotypem astmatu, a to při příznivém bezpečnostním profilu. Ve srovnání s již dostupnými anti-IL-5 terapiemi představuje jeho hlavní přínos výrazně prodloužený dávkovací interval, který může vést ke zlepšení adherence k léčbě a snížení zátěže pacientů i zdravotnického systému. Předpokládá se, že depomokimab najde uplatnění především u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem nedostatečně kontrolovaným standardní biologickou léčbou nebo u pacientů, u nichž je adherence k častějším aplikačním režimům problematická (10–12).

**Tab. 1.** Co je nové v asthma bronchiale?

Oblast	Nové paradigma
Úlevová léčba	ICS-formoterol podle potřeby jako úlevová léčba ve všech stupních.
Pediatrická diagnostika	Pragmatická klinická kritéria u dětí ve věku pěti let a mladších
Biomarkery	Rozšířený přehled a důraz na cirkadiánní variabilitu a supresi FeNO pro hodnocení adherence
Těžké asthma	Upřesněný rozhodovací algoritmus, zahrnutí tezepelumabu, dupilumabu, nástup depomokimabu a důraz na kontrolu adherence před zahájením biologické terapie
Vnější rizika	Dopady změny klimatu (extrémní teplo/chlad)

## Další novinky a environmentální aspekty

Aktuální doporučení GINA 2025 nově akcentují vliv extrémního počasí na astma. Tyto výkyvy teplot představují významné spouštěče exacerbací, přičemž nárůst hospitalizací vykazuje specifickou latenci – u vln horka přibližně 7 dní, zatímco u vln chladu až 30 dní. Souběžně s personalizací léčby a snahou o dosažení klinické remise vystupuje do popředí otázka environmentální udržitelnosti. Preferovaný terapeutický režim využívající práškové inhalátory (DPI) vede k výraznému snížení uhlíkové stopy ve srovnání s dříve používanými přístupy založenými na SABA a klasických tlakových dávkovacích inhalátorech (pMDI) (1, 7).

Současný přístup k diagnostice a léčbě asthma bronchiale reflektuje posun směrem k časnější a přesnější diagnostice, důrazu na individu-

alizaci terapie a racionálnímu využití moderních léčebných možností včetně biologik. Klíčovou roli hraje správná interpretace biomarkerů, zhodnocení adherence k léčbě a volba protizánětlivě orientované úlevové terapie.

Pro klinickou praxi je zásadní neodladovat odeslání pacienta ke specialistovi v případě nedostatečné kontroly onemocnění nebo diagnostických nejasností. U dospělých pacientů ve vyšších stupních tíže by měla být v indikovaných případech zvažena také eskalace léčby včetně zařazení trojkombinace ICS-LABA-LAMA do terapeutického algoritmu.

Implementace aktuálních doporučení, včetně konceptu anti-inflammatory reliever, využití biomarkerů a správné indikace biologické léčby vede ke snížení rizika exacerbací, zlepšení kontroly onemocnění a celkové prognózy pacientů s astmatem.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2025 Report) [Internet]. GINA; 2025 [cited 2026-03-26]. Available from: <https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/>.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2024 GINA Main Report) [Internet]. GINA; 2024 [cited 2026-03-26]. Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/>.
3. Ducharme FM, Chan R. Oscillometry in the diagnosis, assessment, and monitoring of asthma in children and adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025;134:135-143.
4. Högman M, Bowerman C, Chavez L, et al. ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for exhaled nitric oxide fraction (FENO50). *Eur Respir J.* 2024;63(1):2300370.
5. Meulmeester FL, Mailhot-Larouche S, Celis-Preciado C, et al. Inflammatory and clinical risk factors for asthma attacks (ORACLE2): a patient-level meta-analysis of control groups of 22 randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2025; Online ahead of print. doi:10.1016/S2213-2600(25)00037-2.
6. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1800-1809. doi:10.1056/NEJMoa2034975.
7. Hatter L, Holliday M, Eathorne A, et al. The carbon footprint of as-needed budesonide/formoterol in mild asthma: a post hoc analysis. *Eur Respir J.* 2024;64:2301705.
8. Busby J, Holmes J, Almutairi M, et al. Exploring the Long-Term Utility of Remotely Monitored FeNO Suppression Testing in Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025;13(7):1816-1823. doi: 10.1016/j.jaip.2025. 04. 036.
9. Dupilumab (Dupixent). Summary of Product Characteristics [Internet]. European Medicines Agency; 2024 [cited 2026-03-26]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information_en.pdf).
10. Weinstein SF, FitzGerald JM, Humbert M, et al. Depemokimab in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2024;390(4):321-333. doi:10.1056/NEJMoa2308425.
11. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of depemokimab in severe eosinophilic asthma: results from a phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2025;13(1):45-57. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00312-8.
12. Pavord ID, Chanez P, Bleecker ER, et al. Anti-IL-5 therapies for severe eosinophilic asthma: current status and future perspectives including long-acting agents. *Eur Respir J.* 2024;63(2):2301589. doi: 10.1183/13993003.01589-2023.

**18. června 2026**  
**hotel Clarion Olomouc**

**XXIV. PANKREATOLOGICKÝ DEN**

**CESKÝ PANKREATOLOGICKÝ KLUB**

**International workshop**  
**XXI OLOMOUC LIVE ENDOSCOPY 2026**

**19. června 2026**  
**hotel Clarion, Olomouc**

**ole.fnol.cz**

**Speakers:** Giuseppe Vanella, Livia Archibugi, Giuseppe Marzocca, Heinrich Henriette, Steven Bollipo

**Logos:** ESGE 2026, Český pankreatologický klub, Fakultní nemocnice Olomouc, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

# Novinky v primárních imunodeficittech

Ondřej Vladyka\*, Katarína Simonová\*, Martin Orlický\*, Adam Klocperk

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha

\*Tito autoři přispěli k vzniku článku stejnou měrou a sdílí první autorství. Jejich pořadí bylo určeno náhodně a může být referováno v libovolném pořadí.

Článek shrnuje klíčové novinky v oblasti primárních imunodeficitů, dnes preferenčně označovaných jako vrozené poruchy imunity (inborn errors of immunity, IEI). Vychází z aktuální klasifikace International Union of Immunological Societies (IUIS), která reflektuje rychlý nárůst popsaných jednotek a zdůrazňuje posun od „infekční“ perspektivy k širokému spektru projevů zahrnujících autoimunitu, alergii, autoinflamaci a malignitu. Na vybraných příkladech nově popsaných diagnóz ilustruje fenotypickou rozmanitost a diagnostické výzvy včetně nízké penetrance, mozaicismu a fenokopii podmíněných autoprotilátkami. Dále popisuje význam multidisciplinární a centralizované péče a roli mezinárodní spolupráce. Samostatně se věnuje zavedení novorozeneckého screeningu SCID v ČR a návazné časné kauzální léčbě (transplantace hematopoietických kmenových buněk (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), genová terapie, transplantace thymu). Závěrem představuje nové trendy v diagnostice (umělá inteligence, polygenní dědičnost) a zdůrazňuje potřebu kvalitní tranzitní péče při narůstajícím počtu dospělých pacientů s IEI.

**Klíčová slova:** imunodeficience, vrozené poruchy imunity, novinky, screening, tranzitní péče, diagnostika.

## Recent advances in primary immunodeficiencies

The article summarises key recent developments in the field of primary immunodeficiencies, now preferentially referred to as inborn errors of immunity (IEI). It is based on the current International Union of Immunological Societies (IUIS) classification, which reflects the rapidly increasing number of described entities, and highlights the shift from an “infection-centred” perspective to a broad spectrum of manifestations including autoimmunity, allergy, autoinflammation, and malignancies. Using selected examples of newly described conditions, it illustrates phenotypic diversity and diagnostic challenges, including incomplete penetrance, mosaicism, and phenocopies driven by autoantibodies. The article also discusses the importance of multidisciplinary, centralised care and the role of international collaboration. A dedicated section addresses the implementation of newborn screening for SCID in the Czech Republic and the subsequent benefits of early causal treatment (hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), gene therapy, thymus transplantation). Finally, it outlines emerging diagnostic trends (artificial intelligence, polygenic inheritance) and emphasises the need for high-quality transition of care as the number of adults living with IEI continues to grow.

**Key words:** immunodeficiencies, inborn errors of immunity, news, screening, transition care, diagnosis.

## Úvod

Primární imunodeficity představují rychle se rozvíjející podbor klinické imunologie. Mezinárodní klasifikace International Union of Immunological Societies (IUIS) v roce 2026 rozeznává 559 vrozených poruch imunitního systému, způsobených mutacemi v 508 různých

genech (1), což představuje nárůst o 69 onemocnění proti předchozí klasifikaci z roku 2022 (2) (Obr. 1).

Kromě objevu nových genů asociovaných se vznikem imunodeficitních onemocnění je etiologie imunopatologií v moderní době obohacena o nové genetické principy ovlivňující klinický obraz (např.

parciální penetrance, nenáhodné alelické exprese (3)) a o fenokopie vznikající na základě protilátek proti cytokinům (4–6).

S novými poznatky se též mění celá nomenklatura – velká část těchto onemocnění má dopad přesahující pouhou poruchu obrany proti patogenům. Důsledkem dysregulace imunitního systému je často dispozice k rozvoji autoimunitních, alergických nebo nádorových onemocnění, přesnějším a v současné době již preferovaným termínem pro tuto skupinu onemocnění jsou proto „vrozené poruchy imunity“ (inborn errors of immunity, IEIs).

Toto uvědomění šíře klinického fenotypu vrozených poruch imunity je v posledních letech reflektováno stupňujícím se důrazem na centralizaci péče a multidisciplinární přístup k pacientům. Díky brzké diagnostice podpořené i novorozeneckým screeningem těžké kombinované imunodeficiency (severe combined immunodeficiency, SCID) (7) a pokrokům v léčbě infekčních i dalších komplikací se stále větší část pacientů diagnostikovaných v dětském věku bude přesouvat do péče interních lékařů různých specializací. Díky širší dostupnosti diagnostických metod jsou pacienti diagnostikováni i v dospělém věku.

V tomto článku krátce představíme několik témat, která v posledních letech mění svět primárních imunodeficiencí, respektive již spíše vrozených poruch imunity.

## Nová klasifikace vrozených poruch imunity, primární atopická onemocnění, fenokopie

Nejaktuálnější pohled na vrozené poruchy imunity ilustruje jejich klasifikace, která v současnosti rozděluje onemocnění do deseti kategorií na základě části imunitního systému, která je patologicky ovlivněna. Jednotlivé kategorie současné klasifikace, jejich charakteristika, příklady nejznámějších či nejčastějších onemocnění a nejnovějších zástupců jednotlivých kategorií onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1.

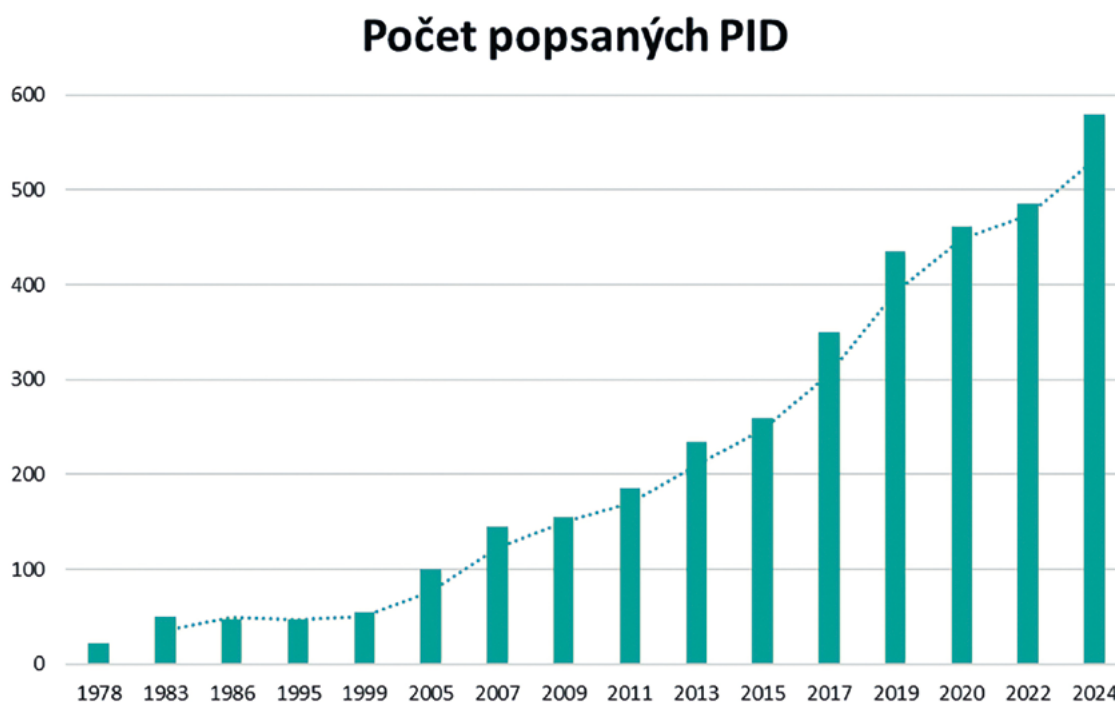
## Nová onemocnění

V posledním období dochází k rychlému nárůstu množství známých vrozených poruch imunity. Pacienti s poruchou imunitního systému mohou žít velmi dlouhou dobu bez jasné diagnózy a nově objevené kauzální mutace dávají naději na diagnostiku pacientů vyšetřených v minulosti. Jednou z častých vlastností nově popisovaných vrozených poruch imunity je právě atypická kombinace příznaků plynoucích z dysregulace imunitního systému, například u nově vznikajících kategorií tzv. primárních atopických onemocnění nebo monogeně podmíněných autoimunitních onemocnění, včetně systémového lupusu erythematoses (SLE). Tyto kategorie zahrnují vzácné případy alergií nebo autoimunit způsobených dysregulací na podkladě mutací konkrétních genů ovlivňujících rovnováhu imunitního systému, čímž se překrývají s kategorií IEI. Další vlastností je složitá genetická diagnostika způsobená nízkou penetrancí, variabilitou závažnosti onemocnění způsobenou variabilní mírou exprese nebo mozaicismem. Tato onemocnění mohou napodobovat již známé syndromy. Proto je možné zachytit tyto vrozené poruchy i v dospělém věku, zvláště u pacientů s podezřením na geneticky podmíněné onemocnění, ale s negativním výsledkem molekulárně genetického vyšetření v minulosti. Správná diagnóza pak může napomoci využití optimální cílené léčby. Nižší popsání onemocnění zdaleka nejsou úplným výčtem nově objevených chorob.

### Kombinované imunodeficiency – IRF4 deficiencie

Deficit IRF4 (interferon regulatory factor 4) je vzácný kombinovaný imunodeficit. Mírná forma tohoto onemocnění byla původně popsána u rodiny s infekcí *Tropheryma whipplei*. Těžká forma je autozomálně recesivní onemocnění projevující se kombinovaným deficitem T-lymfocytů a B lymfocytů. Důsledkem jsou opakované infekce s těžkým průběhem včetně oportunních infekcí (9).

**Obr. 1.** Počet popsaných primárních imunodeficiencí. Data z výročních publikací IUIS (1–2)



**Tab. 1.** Klasifikace primárních imunodeficiencí. Data převzata a doplněna z (8)

Skupina onemocnění	Charakteristika	Příklady	Nová onemocnění
<b>Kombinované imunodefice</b>	Závažné vrozené poruchy T- a B-lymfocytů vedoucí k život ohrožujícím infekcím zejména v raném dětství	RAG deficiencia ADA deficiencia APDS (syndrom aktivované PI3 kinázy)	IRF4 multimorfni FOXI3 haploinsuficience
<b>Imunodeficity spojené se syndromickými rysy</b>	Imunitní deficit spojen s vrozenými malformacemi neimunologických orgánových systémů	Syndrom delece 22q11.2 (DiGeorgeův syndrom) Ataxia teleangiectasia Nijmegen breakage syndrom Hyper-IgE syndromy (HIES)	STAT6 GOF Rothmund–Thomsonův syndrom
<b>Převážně protilátkové deficity</b>	Snížená nebo chybějící schopnost tvorby repertoáru protilátek způsobující časté bakteriální infekce dýchacích cest a středního ucha a projevy autoimunitních a alergických onemocnění	CVID Selektivní IgA deficiencia X-vázaná agamaglobulinemie	PI4KA deficiencia PAX5 deficiencia
<b>Choroby spojené s dysregulací imunity</b>	Pestrá skupina charakterizovaná zejména neschopností regulace či ukončení zánětu, vedoucí k rozvoji autoimunitních, lymfoproliferačních a zánětlivých komplikací	Autoimunitní lymfoproliferační syndrom (ALPS) Familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza (fHLH) CTLA-4 deficiencia	TLR7 GOF TRAF3 haploinsuficience CBLB deficiencia
<b>Vrozené defekty funkce nebo počtu fagocytujících buněk</b>	Poruchy ovlivňující počet, migraci a funkci granulocytů a monocytů spojené s opakovanými bakteriálními a plísňovými infekcemi	Chronická granulomatóza (CGD) Kostmannův syndrom Shwachman-Diamondův syndrom	CCR2 deficiencia DBF4 deficiencia
<b>Poruchy vrozené imunity s poruchami rezistence ke specifickým infekcím</b>	Poruchy receptorů, signálních molekul a cytokinů spojené se sníženou rezistencí k virovým, bakteriálním nebo mykotickým infekcím	Herpetická encefalitida Chronická mukokutánní kandidóza MSMD	TLR4 deficiencia MIS-C
<b>Autoinflamatorní onemocnění</b>	Onemocnění spojená s opakovanou nekontrolovanou zánětlivou stimulací, často spojená s cyklickými horečkami a zvýšenými zánětlivými laboratorními parametry	FMF TRAPS HIDS	PMVK insuficience OTULIN haploinsuficience RELA interferonopatie
<b>Deficity komplementu</b>	Neschopnost aktivace komplementu se projevuje opakovanými bakteriálními infekcemi nebo jako monogenní SLE, spontánní aktivace komplementu naopak angioedémem	HAE (deficit C1 inhibitoru) MASP2 deficit Deficity jednotlivých složek komplementu	—
<b>Selhání kostní dřeně</b>	Imunodeficece způsobeny poruchou hematopoézy, často doprovázeny multiorgánovým postižením	Fanconioho anémie Dyskeratosis congenita	RAD50 deficiencia (Nijmegen breakage syndrome-like disorder)
<b>Fenokopie poruch imunity spojené s autoprotilátkami nebo somatickými mutacemi</b>	Skupina onemocnění s projevy imunodeficece bez prokázané germinální mutace způsobených tvorbou autoprotilátek nebo somatickou mutací	ALPS-SFAS Chronická mukokutánní kandidóza	somatická varianta JAK1 (AD GOF) protiilátky proti IL-27

GOF – gain of function; SLE – systémový lupus erythematosus; FMF – familiární středomořská horečka; LOF – loss of function; AD – autozomálně dominantní; CVID – běžná variabilní imunodeficece; HIDS – hyper IgD syndrom; TRAPS – autoinflamatorní syndrom spojený s poruchou receptoru pro TNF- $\alpha$ ; MIS-C – multisystémový zánětlivý syndrom u dětí asociovaný s onemocněním covid-19

## Syndromické imunodeficece – STAT6 GOF

Zvýšená exprese STAT6 byla popsána jako jedno z primárních atopických onemocnění. Tato skupina nemocí se vyznačuje dysregulací imunitního systému se silnou tendencí k Th2 odpovědi – pacienti s tímto onemocněním mají typicky kombinaci několika obtížně léčitelných atopických onemocnění, nejčastěji asthma bronchiale, intersticiální plicní chorobu, atopickou dermatitidu, eozinofilní ezofagitidu a potravinové alergie s vysokým rizikem anafylaxe. Snížená Th1 odpověď pak způsobuje opakované virové infekce a postižení kůže a sliznic alergickým zánětem predisponuje k lokalizovaným bakteriálním infekcím, které

ale zpravidla nejsou generalizované. Asi u poloviny pacientů se též vyskytuje nízký vzrůst. Onemocnění dobře reaguje na léčbu inhibitory Janus kináz (JAK), které příznivě ovlivňují hyperaktivovanou STAT6 dráhu, kdy dojde nejen ke zlepšení alergických projevů, ale i k normalizaci paměťových Th1 lymfocytů (10).

## Deficity vrozené imunity – TLR7 GOF

Gen TLR7 byl v roce 2022 popsán jako kauzální pro monogenní SLE, čímž se přidal k dalším přibližně 30 genům zodpovědným za vznik tohoto onemocnění (11). Gen se nachází na chromozomu X a jeho gain-of-function

mutace (tedy mutace způsobující nepřetržitou aktivaci jeho produktu) způsobuje zvýšenou zánětlivou signalizaci. Vzhledem k lokalizaci na chromozomu X je onemocnění častější u žen. Tyto mutace jsou též spojené s autoimunitními onemocněními centrálního nervového systému (CNS) (12).

### Autoinflamatorní onemocnění – RELA interferonopatie

Produkt genu RELA, protein p65, je součástí signalizačního NF- $\kappa$ B komplexu. Některé z jeho mutací vedou k imunodeficitu projevujícím se chronickým ulcerujícím poškozením sliznic napodobujícím Behçetovu chorobu, jiné vedou ke zvýšené produkci interferonů I. typu a jsou spojeny se vznikem horeček a autoimunitních cytopenií, juvenilní idiopatické artritidy, SLE nebo zánětlivých střevních onemocnění (13).

### Protilátkové imunodeficiency – PI4KA deficiencie

Nově popsany deficit PI4KA je charakterizovaný hypogamaglobulinemií se sníženým počtem B-lymfocytů, zároveň však závažným postižením gastrointestinálního traktu (GIT) a CNS, a to ve formě cerebelární atrofie s ataxií, ložisky demyelinizace způsobující parézu končetin, epileptickými záchvaty a různě závažnou mentální retardací, které jsou zpravidla přítomny již od narození (14).

### Poruchy fagocytů – CCR2 deficiencie

CCR2 je chemokinový receptor, který zajišťuje migraci fagocytů do tkání, včetně plicního parenchymu. Při jeho poruše absence makrofágů v plicích vede ke vzniku orgánově specifického imunodeficitu spojeného s poruchou surfaktantu, který za normálních okolností plicní makrofágy odstraňuje. Časté jsou u tohoto onemocnění atypické pneumonie způsobené typickými původci *Mycobacterium* spp. (včetně BCG u očkováných jedinců), *Nocardia* spp. a *Cryptococcus* spp. (15).

### Onemocnění způsobená somatickými mutacemi

Za zmínku stojí syndromy způsobené somatickými mutacemi, které se vyskytují jen v části buněk pacienta jako tzv. mozaika, a jsou proto obtížněji geneticky diagnostikovatelné. Z této kategorie onemocnění je typickým příkladem VEXAS, způsobený mutacemi v genu UBA1 v hematopoetických kmenových buňkách, vedoucí k autoinflamatornímu onemocnění s neutrofilní dermatózou a často též k myelodysplastickému syndromu a selhání kostní dřeně (16, 17) (4el).

### Onemocnění spojená s poruchou rezistence ke specifickým infekcím

V této skupině onemocnění přibýlo 10 nových diagnóz spojených s infekcemi způsobenými mykobakteriemi nebo viry. Tato onemocnění jsou autozomálně recesivní a jsou spojena s poruchou rozpoznání patogenů vrozenou imunitou. Za zmínku zde stojí mutace OAS1 (18), která je spojena s multisystémovým zánětlivým syndromem dětí (MIS-C) v reakci na onemocnění způsobené virem SARS-CoV-2.

## Multidisciplinární péče, mezinárodní spolupráce, národní centralizace

Fenotypická šíře projevů vrozených poruch imunity, která je demonstrována výše jejich klasifikací, vyplývá z hluboké a komplexní integrace

imunitního systému do naprosté většiny procesů v lidském těle. Klinicky relevantním výsledkem však je nutnost sdílené dispenzarizace pacientů u celé řady specialistů.

Z nejčastějších spolupracujících oborů je nutno zmínit klinickou genetiku, neboť genetická vyšetření jsou v dnešní době považována za zlatý standard a podmínku diagnostiky většiny vrozených poruch imunity. Nedílnou součástí péče o pacienty je spolupráce s pneumology, protože dýchací cesty jsou nejčastější lokalizací infekčních komplikací primárních imunodeficiencí a někteří pacienti kromě bronchiektázií jako následku opakovaných infekcí mohou rozvinout i autoimunitní zánětlivé procesy postihující plicní intersticiem. Atypicky probíhající infekce, infekce atypickými patogeny a možnosti antimikrobiální terapie jsou diskutovány se specialisty na infekční nemoci a klinickou mikrobiologií. Často konzultovanými kolegy jsou revmatologové, a to zejména u pacientů s autoinflamatorními onemocněními, která jsou v dnešní době u těžších pacientů často léčena biologiky, a u imunodysregulační manifestující hemofagocytující lymfohistiocytózou. Kauzální terapie nejzávažnějších imunodeficiencí transplantací kostní dřeně probíhá v péči transplantologů na Klinice dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a Homolka v Praze, kteří jsou zároveň nepostradatelní pro diferenciální diagnostiku a léčbu lymfoproliferativních a jiných nádorových onemocnění, jimiž pacienti s vrozenými poruchami imunity trpívají. Vzhledem k absenci lůžkových imunologických oddělení v České republice jsou pacienti při exacerbacích základních onemocnění hospitalizováni na lůžkách pediatrických, interních či jiných odborných specializací a jejich výše ilustrovaná komplexita vyžaduje vysoce odborný přístup.

Unikátní kapitolou je pak péče o pacienty se syndromickými rysy, jejichž fenotyp běžně zasahuje do neurologie, logopedie, ortopedie, spondylochirurgie, endokrinologie, psychologie a psychiatrie, nutričního lékařství, vyžaduje spolupráci rodiny s oddělením sociální péče a dalšími odbornostmi.

V dnešní době je proto stále více kladen důraz na centralizaci péče o pacienty s vrozenými poruchami imunity do velkých, zpravidla fakultních nemocnic, a tvorbu multidisciplinárních týmů lékařů a nelékařských pracovníků se zkušenostmi v péči o tyto komplikované pacienty (19). Tento přístup zkvalitňuje péči, podporuje klinická rozhodnutí o zkušenosti a nejlepší praxi napříč obory a v neposlední řadě facilituje vzdělávání zdravotnických pracovníků (20). V některých pracovištích jsou navíc zaváděny menší pracovní týmy pro konkrétní onemocnění či jejich skupiny, která mohou fungovat jako suprakonziliární pracoviště ve spolupráci s regionálními dispenzarizujícími ambulancemi a klinikami. Příkladem může být vznik Centra vrozených thymických vad při Fakultní nemocnici Motol a Homolka (fnmotol.cz/thymus).

Nastavení efektivního propojení péče o pacienty se vzácnými onemocněními včetně primárních imunodeficiencí napříč republikou je cílem projektu s názvem „Návrh systému komplexní sdílené zdravotně-sociální péče o pacienty se vzácnými onemocněními“ (SYPOVO) (21, 22), který je podpořen Evropskými referenčními sítěmi (European Reference Networks, ERN) sdružujícími pracoviště pečující o pacienty se vzácnými onemocněními napříč Evropskou unií, specificky pak programem s názvem „Joint Action on Integration of ERNs into National

Healthcare Systems (JARDIN) (23). V roce 2024 byl zmapován stav péče o tyto pacienty, včetně pacientů s primárními imunodeficiencemi, v České republice, a byly definovány hlavní cíle, jak tuto péči zlepšit. Projekt pokračuje, nicméně jeho pokračování je existenčně závislé na dlouhodobé stabilní podpoře ze strany poskytovatelů zdravotnické péče a jejich plátců.

## Novorozenecký screening vrozených poruch imunity, genová terapie

V roce 2024 se Česká republika zařadila mezi nejvyspělejší státy světa, v nichž je na celostátní úrovni zaveden novorozenecký screening těžké kombinované imunodeficiency (SCID), který probíhá automaticky ze suché kapky krve odebrané třetí den života dítěte (7, 24). Zavedení screeningu navázalo na 2letý pilotní program v letech 2022–2023, jehož se účastnilo > 90 % všech rodiček. Podezření na těžkou vrozenou poruchu imunity je vysloveno na základě nízké koncentrace excizních kroužků DNA, které vznikají při tvorbě T-lymfocytů, tzv. T-cell receptor excision circle (TREC), která je v kapce stanovována polymerázovou řetězovou reakcí (polymerase chain reaction, PCR).

Novorození pacienti s podezřením na poruchu imunity jsou referováni ze screeningové laboratoře do klinických center ve Fakultní nemocnici Motol a Homolka a ve Fakultní nemocnici Brno, kde je absence či snížení T lymfocytů v periferní krvi potvrzena či vyvrácena pomocí průtokové cytometrie, obvykle do 3 týdnů věku dítěte (více viz předchozí publikace) (7, 25). Definitivní určení diagnózy probíhá genetickým vyšetřením panelu > 500 genů asociovaných s vrozenými poruchami imunity, které je možné v urgentních případech provést i v horizontu 1–2 týdnů. V některých státech je genetické vyšetření dokonce předřazeno návštěvě klinického pracoviště a vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií (26, 27), což nicméně může v závislosti na systému zdravotní péče přinášet vyšší finanční zátěž i nejasnosti ve vyhodnocování genetických nálezů.

Brzká diagnóza umožňuje nastavení adekvátních protiinfekčních režimových opatření, antibiotické a další farmakologické profylaxe, ale zejména časnou kauzální terapii – zpravidla transplantaci kostní dřeně, vzácněji transplantaci thymu či genovou terapii. Celosvětová data jednoznačně ukazují, že transplantace do 4 měsíců věku při absenci chronických infekčních onemocnění dramaticky zlepšuje přežití transplantovaných pacientů (28).

Kromě již dobře zavedené transplantace kostní dřeně je pro specifická onemocnění (například SCID na podkladě deficitu adenosin deaminázy) v dnešní době již dobře dostupná i genová terapie, která umožňuje autotransplantaci vektorem korigovaných kmenových buněk, a tím eliminuje nutnost hledání vhodného dárce (29).

Transplantace thymu je jedinou vhodnou kauzální terapií pro pacienty s kongenitální athymií, způsobenou například syndromem delece 22q11.2 (dříve tzv. DiGeorgeův syndrom) či jinými monogenními onemocněními (30, 31) a nabízí pacientům velmi dobrou dlouhodobou prognózu. In vitro tvorba umělých thymických organoidů umožňuje rozlišení, zda porucha T-lymfocytů vychází z kostní dřeně či z dysfunkce thymu i u pacientů, u nichž genetické vyšetření neodhalí jednoznačnou příčinu (32, 33).

Kromě těžké kombinované imunodeficiency a jiných závažných poruch T-buněčné imunity je díky paralelnímu stanovení kappa-deleting recombination excision circles (KRECs) ze suché kapky možno zachytit i poruchy B-lymfocytů, jako jsou například X-vázaná agamaglobulinemie (X-linked agamaglobulinemia, XLA), dříve Brutonova agamaglobulinemie) a další. Ač u pacientů s XLA není vzhledem k nejednoznačné přínosnému poměru přínosů a rizik v tuto chvíli transplantace kostní dřeně kauzální terapií volby, i tak u nich brzká diagnostika navazující na novorozenecký screening a z ní vyplývající brzké zahájení imunoglobulinové substituce významně snižuje infekční morbiditu a zvyšuje kvalitu života (34).

## Nové trendy v diagnostice primárních imunodeficiencí – AI, monoalelická exprese, polygenní dědičnost

Časná identifikace pacientů s těžkým kombinovaným imunodeficientem či X-vázanou agamaglobulinemií metodou novorozeneckého screeningu však neumožňuje detekci funkčních imunodeficitů, poruch vrozené imunity, imunodysregulací, autoinflamací ani dalších onemocnění, která tvoří většinu imunodeficitních. Stejně tak ze své povahy nemá šanci pomoci s diagnostikou pacientů narozených před rokem 2024. V souboru více než 500 onemocnění tak často dochází k diagnostickým prodlevám řady let, které mohou vést k nevratným poškozením orgánů (35).

V posledních letech však až do klinického využití dozrávají projekty využívající velké jazykové modely, strojové učení a umělou inteligenci k podpoře diagnostiky vrozených poruch imunity. Na populační úrovni umožňují pomocí analýzy elektronických zdravotnických záznamů a výkazů péče zdravotním pojišťovnám identifikaci vysoko-rizikových pacientů, kteří by mohli trpět vrozenou poruchou imunity – např. projekt SPIRIT Analyzer či PheNet v USA (36, 37) či PIDCAP ve Španělsku (38, 39). Ošetřující lékaři identifikovaných vysokorizikových pacientů jsou upozorněni na možnost, že jejich pacienti trpí poruchou imunity a je jim doporučeno imunologické vyšetření ve specializovaném centru.

Nástroje umělé inteligence mohou pomáhat i v diferenciální diagnostice vrozených poruch imunity s vysokou mírou přesnosti > 88 % (40). Kvalita výstupních dat je však zásadním způsobem závislá na kvalitě dat vstupních a výstupy musí být posuzovány zkušenými imunology. Síla umělé inteligence v práci s velkými daty se ukazuje i v analýze genetických dat, jako například při predikci patogenicity variant (41).

Přes tyto pokroky pronásledují diagnostiku primárních imunodeficiencí od samotného počátku nejednoznačné genetické nálezy. Jedná se zejména o nálezy variant nejasného významu a o heterozygotní nosičství mutací v genech asociovaných s autozomálně recesivní dědičností, kdy by pacient s klinickými obtížemi měl být jen nosičem. V těchto situacích se však ukazuje, že zdravá a mutovaná alela nemusí být v buňkách pacientů s podezřením na ICI exprimovány vyváženě. Naopak v roce 2025 byla popsána nenáhodná monoalelická exprese jako příčina penetrance onemocnění i u „nosičů“ mutací v imunologických genech – v leukocytech postižených jedinců byla dominantně exprimována právě mutovaná alela, což vedlo k manifestaci onemocnění, u něž by jinak přítomnost i jedné zdravé alely měla mutaci vyvážit a zajistit fyziologickou funkci (3).

I v absenci monogenní příčiny onemocnění se stále častěji diskutuje možnost polygenní dědičnosti, a to nejen u běžné variabilní imuno-

deficience (42, 43). Základní myšlenkou je akumulace variant s vlivem na funkce genů v jedné biologické cestě, a to například v diferenciaci B lymfocytů, které kumulativně způsobí klinicky manifestní deficit (44). Ačkoliv současné genetické analytické procesy zatím nejsou schopny takové souvislosti identifikovat, na jejich zlepšování se intenzivně pracuje.

## Zvyšující se význam tranzitní péče

Primární imunodeficity se často manifestují již v dětském věku a vyžadují dlouhodobou, mnohdy celoživotní specializovanou péči. Významný pokrok v diagnostických a terapeutických možnostech, zejména v oblasti imunoglobulinové substituční léčby a profylaxe infekčních onemocnění, přispěl k výraznému zlepšení prognózy a přežívání těchto pacientů. Díky tomu se stále rostoucí počet pacientů dožívá dospělosti, což klade zvýšené nároky na kvalitu a organizaci přechodu z pediatrické do dospělé péče (45).

Problematické předávání pacientů z pediatrického sledování do péče lékařů pečujících o dospělé pacienty se věnuje tzv. tranzitní péče, která by měla být multidisciplinární, individualizovaná a zahájena s dostatečným časovým předstihem, ideálně již v časně adolescenci. Klíčovou roli zde hraje úzká spolupráce mezi pediatrickým a dospělým imunologem, praktickým lékařem, specializovanými zdravotními sestrami a v indikovaných případech také psychologem či sociálním pracovníkem. Doporučuje se, aby pacient absolvoval několik společných návštěv u pediatrického a dospělého specialisty, což umožňuje plynulý přechod a přenos znalostí o zdravotním stavu pacienta. Vzhledem k častému výskytu komorbidit je nezbytná rovněž koordinace péče s dalšími odbornými specialisty. S ohledem na heterogenitu primárních imunodeficitů musí být přechodový proces vždy přizpůsoben individuálním potřebám pacienta (46).

Adolescence je obdobím významných biologických, psychických a sociálních změn, které mohou negativně ovlivnit schopnost pacienta převzít odpovědnost za vlastní zdravotní stav. Systematická edukace pacienta, zaměřená na porozumění vlastní diagnóze, léčebnému režimu, rozpoznávání varovných příznaků a rozvoj komunikačních dovedností potřebných pro samostatný kontakt se zdravotnickým systémem, je proto nezbytnou součástí tohoto procesu (47).

V klinické praxi představuje zavedení standardizovaných postupů tranzitní péče o pacienty s primárním imunodeficitem zásadní nástroj pro zajištění kontinuity péče, podporu samostatnosti a prevenci zhoršení zdravotního stavu v období přechodu do dospělé péče, což se následně odráží ve zlepšení dlouhodobých klinických výsledků, adherence k léčbě a kvality života v dospělosti.

Významnou terapeutickou výzvou u pacientů s primárními poruchami imunity je heterogenita a dynamický vývoj základního onemocnění v průběhu života. Klinický fenotyp manifestující se v dětském věku se může v dospělosti významně lišit, což klade zvýšené nároky na dlouhodobé sledování a individualizovaný terapeutický přístup. Typickým příkladem jsou pacienti se syndromem delece 22q11.2 (dříve DiGeorgeův syndrom), u nichž může docházet k parciální regresi imunodeficitu, zatímco do popředí klinického obrazu vystupují jiné komplikace, zejména autoimunitní onemocnění, alergické projevy a psychiatrická morbidita. Některé přidružené komplikace, jako hypo-

paratyreóza, skolióza či vrozené srdeční vady, však přetrvávají napříč věkovými obdobími a vyžadují kontinuální monitoraci a terapii (48, 49).

Pacienti s primárními poruchami imunity vykazují zvýšené riziko vzniku maligních onemocnění, jejichž incidence se v průběhu jejich života postupně zvyšuje. Z patofyziologického hlediska se uplatňuje jak snížená schopnost imunitního systému rozpoznat a eliminovat nádorové buňky, tak intrinsické buněčné defekty vedoucí ke zvýšené náchylnosti k nekontrolované buněčné proliferaci. Jednotlivé typy imunodeficitů jsou asociovány se specifickým spektrem malignit, což vyžaduje individualizovaný diagnostický i terapeutický přístup. U pacientů s běžnou variabilní imunodeficiencí (CVID) je popsán rozvoj non-Hodgkinského lymfomu či malignit gastrointestinálního traktu až u 20 % případů (50). Zvýšené riziko vzniku lymfomu bylo dokumentováno rovněž u pacientů se syndromem delece 22q11.2, u nichž byla zaznamenána také vyšší incidence nádorů štítné žlázy (45, 51). Syndromy s poruchou reparace DNA, u nichž jsou vzhledem ke zvýšené frekvenci spontánních zlomů DNA kontraindikovány diagnostické i terapeutické postupy využívající ionizující záření, mají proti populaci významně zvýšenou dispozici k rozvoji lymfomů, ale i solidních orgánových malignit, včetně melanomů (52, 53).

## Závěr

Vývoj pole vrozených poruch imunity pokračuje nezadržitelným tempem. Rozšiřující se genetická klasifikace, fenokopie podmíněné autoprotiilátkami a nově popsané mechanismy onemocnění posouvají vrozené poruchy imunity od čistě infekčních onemocnění k širokému spektru stavů zahrnujících autoimunitní, alergické, autoinflamatorní, lymfoproliferativní a maligní manifestace. Diagnózy IEI je proto třeba aktivně zvažovat nejen u pacientů s opakovanými či atypickými infekcemi, ale i u nevysvětlitelných zánětlivých, autoimunitních a alergických fenotypů, zejména při časném začátku obtíží, rodinné zátěži, neobvyklé kombinaci příznaků nebo refrakterním průběhu.

Díky proměnám diagnostiky a epidemiologie IEI, novorozeneckému screeningu SCID, širší dostupnosti průtokové cytometrie a genetického testování a díky pokrokům v léčbě se stále více pacientů dožívá dospělosti a přechází do péče dospělých imunologů a spolupracujících specialistů. Pro zdraví pacientů je proto klíčová kvalitní tranzitní péče a dlouhodobá dispenzarizace se zaměřením na prevenci kumulace orgánových poškození (zejména plic a GIT), včasnou identifikaci malignit, individualizaci očkování (včetně sezónního) a antiinfekční profylaxe a racionální volbu cílené imunomodulační léčby (včetně biologik a JAK inhibitorů). U vybraných onemocnění, zejména v dětském věku, je možno pomýšlet na kauzální léčbu (HSCT, transplantace thymu, genová terapie), jejíž přínos je největší při časně diagnóze. Velká část pacientů s IEI si však nese svoje onemocnění do dospělosti, čímž problematika IEI nabývá významu v oblasti interního lékařství.

IEI tak představují modelový příklad onemocnění, u nichž správné rozpoznání a rychlé konzultace pacienta s týmem specializovaného centra zásadně mění prognózu. Důraz na centralizaci, multidisciplinární spolupráci a propojení regionální a vysoce specializované péče (včetně národních projektů a evropských sítí) je nezbytnou podmínkou, aby se moderní diagnostické a terapeutické možnosti promítly do reálného zlepšení výsledků pacientů v české klinické praxi.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Vznik článku byl podpořen granty NU23-05-00097 a NW26-05-00027 udělenými Ministerstvem zdravotnictví ČR. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A, et al. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *Journal of Human Immunology* [Internet]. 2025 May 5 [cited 2025 Apr 23];1(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.70962/jhi.20250002>.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* [Internet]. 2022 Jun 24; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>.
- Stewart O, Gruber C, Randolph HE, et al. Monoallelic expression can govern penetrance of inborn errors of immunity. *Nature*. 2025 Jan 1;1-12.
- Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*. 2021 Aug 19;6(62):eabl4340.
- Gervais A, Roviida F, Avanzini MA, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs underlie West Nile virus encephalitis in ~40% of patients. *J Exp Med*. [Internet]. 2023 Sep 4;220(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20230661>
- Griffin H, Ceron-Gutierrez L, Gharahdaghi N, et al. Neutralizing autoantibodies against interleukin-10 in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2024 Aug 1;391(5):434-41.
- Bloomfield M, Hlaváčková E, Schneiderová H, et al. Beyond TREC: Pivotal role of tandem TREC/KREC assay in Czech SCID NBS pilot programme. *Pediatr Allergy Immunol*. 2025 May 1;36(5):e70100.
- Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun*. 2025 May 5;1(1):e20250003.
- Bravo García-Morato M, Aracil Santos FJ, Briones AC, et al. New human combined immunodeficiency caused by interferon regulatory factor 4 (IRF4) deficiency inherited by uniparental isodisomy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May 1;141(5):1924-1927.e18.
- Sharma M, Leung D, Momenilandi M, et al. Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease. *J Exp Med* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2026 Jan 24];220(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20221755>
- Brown GJ, Cañete PF, Wang H, et al. TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus. *Nature*. 2022 May;605(7909):349-56.
- David C, Badonyi M, Kechiche R et al. Interface gain-of-function mutations in TLR7 cause systemic and neuro-inflammatory disease. *J Clin Immunol*. 2024 Feb 7;44(2):60.
- Moriya K, Nakano T, Honda Y, et al. Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity. *J Exp Med* [Internet]. 2023 Sep 4;220(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20212276>.
- Verdura E, Rodriguez-Palmero A, Vélez-Santamaria V, et al. Biallelic PI4KA variants cause a novel neurodevelopmental syndrome with hypomyelinating leukodystrophy. *Brain*. 2021 Oct 22;144(9):2659-69.
- Neehus A-L, Carey B, Landekic M, et al. Human inherited CCR2 deficiency underlies progressive polycystic lung disease. *Cell*. 2024 Jun 20;187(13):3460.
- Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2628-38.
- Sychrovská T, Stibůrková B, Pavelcová K, Mann H. Diagnostic performance of four proposed algorithms for suspected VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Dec 1;64(12):6420-1.
- Lee D, Le Pen J, Yatim A, et al. Inborn errors of OAS-RNase L in SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Science*. 2023 Feb 10;379(6632):eabo3627.
- Henderson LA, Abraham RS, Ahmed A, et al. Multidisciplinary approach to treating complex immune dysregulation disorders: an adaptive model for institutional implementation. *Front Immunol*. 2025 Mar 7;16:1519955.
- Yazdanpanah N, Rezaei N. The multidisciplinary approach to diagnosing inborn errors of immunity: a comprehensive review of discipline-based manifestations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024 Oct;20(10):1237-59.
- Informace k projektu SYPOVO [Internet]. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. 2023 [cited 2026 Jan 13]. Available from: <https://mzd.gov.cz/navrh-systemu-komplexni-sdilene-zdravotne-socialni-pece-o-pacienty-se-vzacnymi-onemocnenimi-sypovo/>
- Analýza současného stavu péče o pacienty se vzácnými onemocněními v ČR [Internet]. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. 2024 [cited 2026 Jan 13]. Available from: [https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/2024/08/Analyticka-zprava\\_OBECNA-cast\\_SYPOVO-1.pdf](https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/2024/08/Analyticka-zprava_OBECNA-cast_SYPOVO-1.pdf)
- Czech Republic JARDIN participating country [Internet]. JARDIN Joint Action. JARDIN-ERN; 2024 [cited 2026 Jan 13]. Available from: <https://jardin-ern.eu/country/czech-republic/>
- Blom M, Soomann M, Soler-Palacín P, et al. Newborn screening for SCID and severe T lymphocytopenia in Europe. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2024 Nov 6 [cited 2025 Jan 8]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2024.10.018>.
- Klocperk A, Bloomfield M, Schneiderová H, et al. Neonatal screening of severe combined immunodeficiency (SCID) in the Czech Republic. *Alergie*. 2024 Jan 6;2024(2):85-9.
- Strand J, Gul KA, Erichsen HC, et al. Second-Tier Next Generation Sequencing Integrated in Nationwide Newborn Screening Provides Rapid Molecular Diagnostics of Severe Combined Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2020 Jul 9;11:1417.
- Blom M, Duintjer AJ, Pico-Knijnenburg I, et al. Next-generation sequencing and other second tier tests in newborn screening for (X-linked) agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2025 Nov 8;45(1):154.
- Thakar MS, Logan BR, Puck JM, et al. Measuring the effect of newborn screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet*. 2023 Jul 8;402(10396):129-40.
- Booth C, Masiuk K, Vazouras K, et al. Long-term safety and efficacy of gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med*. 2025 Oct 16;393(15):1486-97.
- Vladyka O, Simonová AK, Orlický M, et al. Advances in the management of patients with defects of thymic development. *Alergie* [Internet]. 2025;2025(4). Available from: [https://www.tigis.cz/images/stories/Alergie/Alergie\\_2025/Alergie\\_4\\_2025/Alergie\\_4\\_2025\\_Vladyka\\_prehledny.pdf](https://www.tigis.cz/images/stories/Alergie/Alergie_2025/Alergie_4_2025/Alergie_4_2025_Vladyka_prehledny.pdf)
- Kreins AY, Dhalla F, Flinn AM, et al. European Society for Immunodeficiencies guidelines for the management of patients with congenital athymia. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Dec 18;154(6):1391-408.
- Golwala ZM, Goncalves HS, Moirangthem RD, et al. Ex vivo T-lymphopoiesis assays assisting corrective treatment choice for genetically undefined T-lymphocytopenia. *Clin Immunol*. 2025 Feb 16;274(110453):110453.
- Bosticardo M, Pala F, Calzoni E, et al. Artificial thymic organoids represent a reliable tool to study T-cell differentiation in patients with severe T-cell lymphopenia. *Blood Adv*. 2020 Jun 23;4(12):2611-6.
- Blom M, Duintjer AJ, Jamee M, de Gier M, Bloomfield M, Klocperk A, et al. Self-reported clinical outcomes and quality of life in agammaglobulinemia: The importance of an early diagnosis. *J Clin Immunol*. 2025 Aug 25;45(1):125.
- Messelink MA, Berbers RM, van Montfrans JM, et al. Development of a primary care screening algorithm for the early detection of patients at risk of primary antibody deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2023 May 27;19(1):44.
- Johnson R, Stephens AV, Mester R, et al. Electronic health record signatures identify undiagnosed patients with common variable immunodeficiency disease. *Sci Transl Med*. 2024 May;16(745):eade4510.
- Rider NL, Coffey M, Kurian A, et al. A validated artificial intelligence-based pipeline for population-wide primary immunodeficiency screening. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Jan;151(1):272-9.
- Rivière JG, Carot-Sans G, Piera-Jiménez J, de la Torre S, PIDCAP expert group, Cos X, et al. Development of an expert-based scoring system for early identification of patients with inborn errors of immunity in primary care settings – the PIDCAP project. *J Clin Immunol*. 2024 Oct 21;45(1):26.
- Soler-Palacín P, Rivière JG, Burns SO, Rider NL. New tools for diagnosis of primary immunodeficiencies: from awareness to artificial intelligence. *Front Immunol*. 2025 Jul 10;16(1593897):1593897.
- Rider NL, Li Y, Chin AT, et al. Evaluating large language model performance to support the diagnosis and management of patients with primary immune disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2025 Jul;156(1):81-7.
- Martin-Geary AC, Lecoquierre F, Walker S, et al. Using SpliceAI to triage splice-altering variants in 7,220 individuals with rare conditions highlights limitations of the pre-computed scores [Internet]. medRxiv. 2025. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2025.08.27.25334471>.
- Ameratunga R, Leung EY, Longhurst HJ, et al. Opinion: the evolving understanding of polygenic common variable immunodeficiency-like disorders. *Front Immunol*. 2025 Aug 28;16(1618482):1618482.

Další literatura u autora  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

# Sekundární protilátkové imunodeficiencie – novinky v diagnostice a léčbě

**Tomáš Milota**

Ústav imunologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha

Sekundární protilátkové imunodeficiencie (SAD) jsou heterogenní skupinou onemocnění získaných poruch imunity, které vznikají působením řady vnitřních a vnějších faktorů. Na rozdíl od primárních protilátkových imunodeficitů bývají doprovázeny postižením dalších složek imunitního systému, ať již v rámci samotného onemocnění, nebo jako následek jeho léčby. Součástí obrazu bývá neutropenie, lymfopenie, hypokomplementemie apod. SAD můžeme dle etiologie rozdělit na ztrátové hypogamaglobulinemie a na SAD spojené s narušenou tvorbou protilátek. Laboratorně hodnotíme celkové hladiny imunoglobulinů, specifických protilátek včetně diagnostické vakcinace, kterou obvykle vedle celkových hladin imunoglobulinů hodnotíme vyšetřením specifických protilátek a diagnostickou vakcinací. Závažnost imunodeficiencie spolu s frekvencí infekcí určuje i jejich etiologie a tíže. Základním terapeutickým přístupem je snížení rizika infekcí. K tomuto cíli obvykle využíváme tři základní léčebné pilíře – antibiotickou profylaxi, očkování a imunoglobulinovou substituční terapii.

**Klíčová slova:** sekundární protilátkový imunodeficit, antibiotická profylaxe, očkování, imunoglobulinová substituční terapie.

## Secondary antibody deficiency – novel diagnostic and therapeutic approaches

Secondary antibody immunodeficiencies (SAD) are a heterogeneous group of diseases of acquired immune disorders that arise under broad spectrum of internal and external factors. Unlike primary antibody immunodeficiencies, they are often accompanied by multiple components of the immune system being affected, either within the disease itself or as a result of its treatment. The picture is often accompanied by neutropenia, lymphopenia, hypocomplementemia, etc. According to etiology, SAD can be divided into loss hypogammaglobulinemia and SAD associated with impaired antibody production. We assess the total levels of immunoglobulins and specific antibodies in laboratory diagnostics, including diagnostic vaccination. The severity of immunodeficiency, along with the frequency of infections, is also determined by their etiology and severity. The basic therapeutic approach is to reduce the risk of infections. To reach it, we usually use three basic treatment pillars – antibiotic prophylaxis, vaccination, and immunoglobulin replacement therapy.

**Key words:** secondary antibody deficiency, antibiotic prophylaxis, immunoglobulin replacement therapy.

## Úvod

Imunodeficiencie můžeme dle etiologie rozdělit na vrozené (IEI, z angl. Inborn errors of Immunity) a získané (SID, z angl. Secondary ImmunoDeficiencies). IEI jsou vzácná onemocnění vznikající na genetickém podkladu. Jejich prevalence je známá díky mezinárodním a národním registrům, jako je evropský registr (ESID Registry) (1) a český Národní registr primárních imunodeficiencí (2). Na základě převažujících poruch je klasifikujeme do 10 základních skupin. Nejvýznamněji zastoupenou skupinou jsou primární protilátkové

imunodeficiencie (PAD, z angl. Primary Antibody Deficiencies), které reprezentují více než polovinu všech pacientů s IEI. Z této skupiny onemocnění pak nejčastěji diagnostikujeme selektivní IgA deficit (prevalence 1 : 150 – 1 : 1000) (3) a běžný variabilní imunodeficit (1 : 25 000 – 1 : 50 000) (4). Pro většinu IEI máme také dostupná dobře definovaná diagnostická kritéria. Oproti tomu sekundární protilátkové imunodeficiencie jsou velmi heterogenní skupinou poruch imunity. Jejich prevalence není zcela známá, ale odhaduje se, že vrozené poruchy tvorby protilátek převyšují přibližně 30násobně. Vznikají

působením řady vnitřních a vnějších faktorů. Etiopatogeneticky se SAD mohou rozdělovat do několika skupin:

- 1) SAD spojená s onemocněním (infekce, malignity),
- 2) iatrogenní (imunosuprese, cytostatika),
- 3) spojené se ztrátami bílkovin (nefrotický syndrom, exsudativní enteropatie, těžké popáleninové stavy nebo závažná atopická dermatitida),
- 4) vzniklé působením vnějších faktorů (malnutrice, radiační záření)
- (5) (Obr. 1).

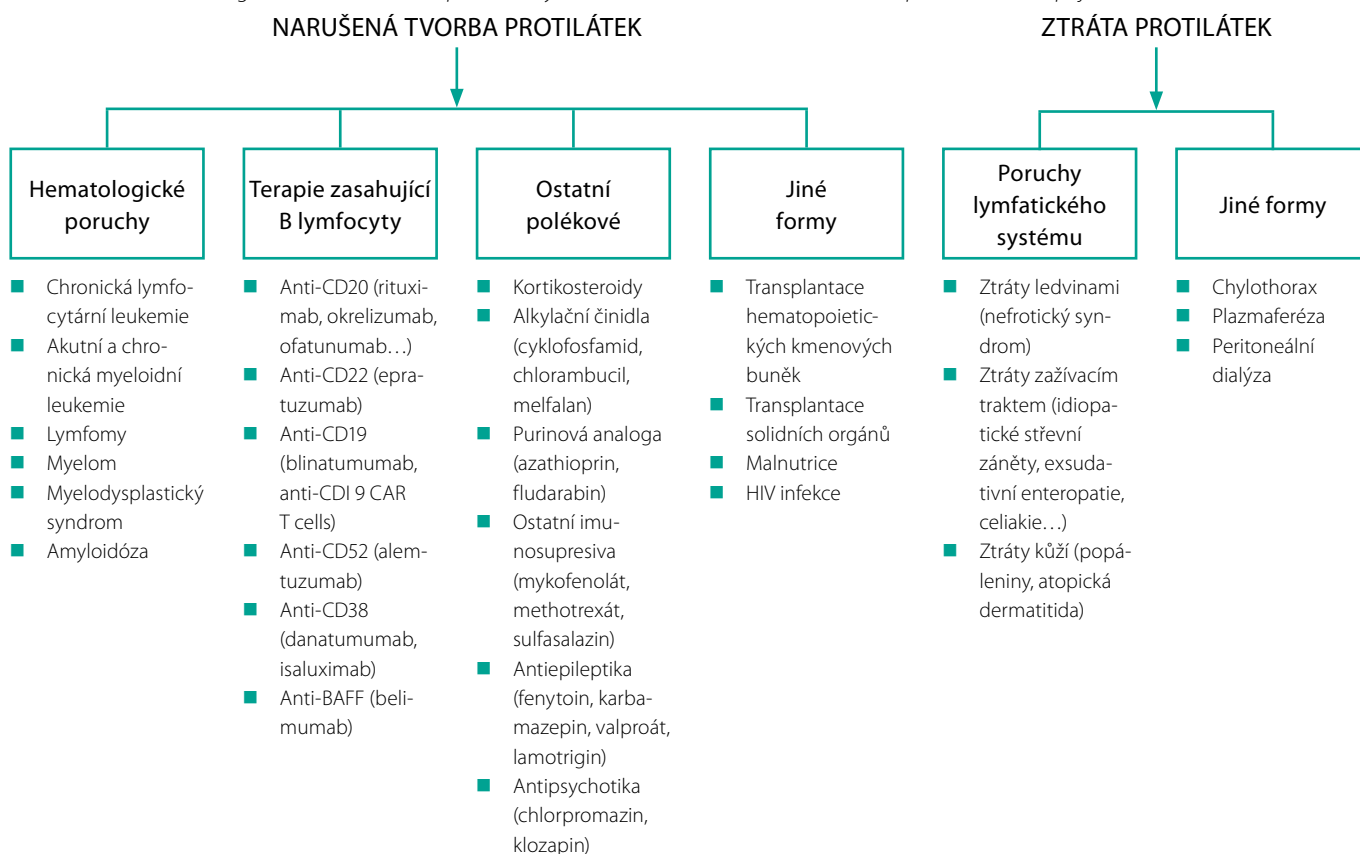
Defektní tvorba protilátek ale může být doprovázena také porušenou funkcí dalších složek imunitního systému, ať již v rámci samotného základního onemocnění, nebo následné terapie. U chronické lymfocytární leukemie (CLL) nebo mnohočetného myelomu (MM) bylo popsáno snížení počtu, narušení vývoje či efektorových funkcí u řady buněčných subpopulací jako T lymfocyty, NK nebo dendritické buňky (Obr. 2). Tyto změny obvykle podporují protizánětlivé prostředí a růst nádoru, zároveň významně prohlubují imunodeficit a náchylnost k infekcím (6, 7). Řada těchto změn má i důležitý prognostický význam. Infekční komplikace jsou přítomné až u 80 % všech pacientů s CLL, významně přispívají k mortalitě (50–60 % úmrtí u pacientů s CLL souvisí s infekcemi). Zatímco hypogamaglobulinemie predisponuje k závažným respiračním infekcím způsobeným opouzdřenými bakteriemi, jako je *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* či *Haemophilus influenzae*. Bakteriální infekce respiračního traktu se rozvíjejí především u pacientů léčených B-depleční (anti-CD20) terapií. Riziko závažných bakteriálních infekcí dále zvyšují i deficity v systému komplementu. Defekt minimálně jedné složky

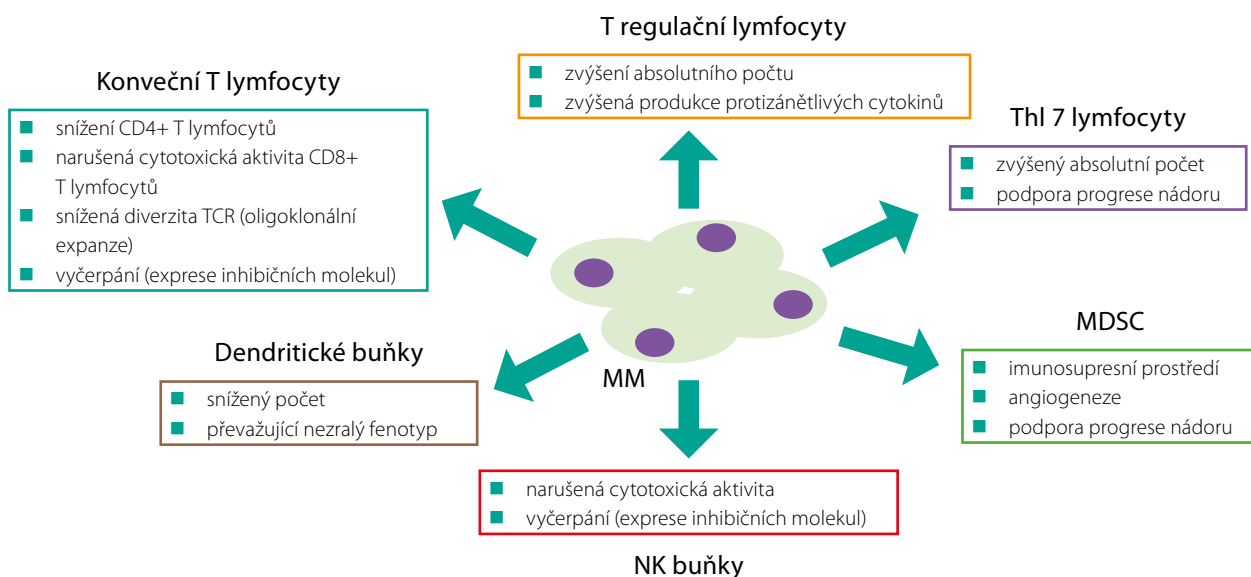
komplementu byl popsán u většiny pacientů v pozdní fázi onemocnění. Vzhledem k tomu, že anti-CD20 depleční léčby je u pacientů s CLL obvykle podávána v režimech s dalšími chemoterapeutiky, může být klinický obraz komplikován i jinými infekcemi. Septické stavy a závažné mykotické infekce byly popsány hlavně u pacientů s neutropenií (8). Rozvoj neutropenie byl popsán u pacientů léčených například alkylačními činidly (chlorambucil, bendamustin), purinovými analogy (fludarabin, kladribin), inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (ibrutinib, akalabrutinib), ale také u pacientů s anti-CD20 depleční terapií. V případě B depleční terapie k rozvoji neutropenie může dojít i s odstupem několika měsíců od zahájení léčby. Těžké virové infekce způsobené herpetickými viry (VZV, CMV, EBV) a infekce *Pneumocystis jirovecii* pak souvisí především se závažnými lymfopeniemi (anti-CD52 monoklonální protilátka alemtuzumab) (9). Z dlouhodobého hlediska musíme zvažovat i rozvoj trvalého orgánového poškození, jako jsou bronchiektázie nebo chronická obstrukční plicní nemoc v důsledku recidivujících respiračních infekcí, které jsou pro sekundární protilátkové imunodeficiency typické. Věk, dávka a délka trvání léčby, přítomnost dalších komorbidit byly nejvýznamnějšími rizikovými faktory spojenými s těmito komplikacemi (10–12). Diagnostika a léčba sekundárních imunodeficiency je proto obrovskou výzvou. Tento přehledný článek si klade za cíl shrnout nejvýznamnější pokrok v této oblasti.

## Diagnostika

Nezbytným krokem v diagnostice SAD je anamnéza. Aktivně pátráme po známkách významných infekcí. Spíše než frekvence nás zajímá jejich charakter, respektive závažnost a původce (oportunní patogeny). K tomuto účelu můžeme využít také 10 varovných znaků primárních

**Obr. 1.** Diferenciální diagnostika sekundárních protilátkových imunodeficiency s narušenou tvorbou protilátek nebo spojené se ztrátami



**Obr. 2.** Vliv buněk mnohočetného myelomu na buňky přirozené a adaptivní imunity**Tab. 1.** Varovné znaky primárních imunodeficiencí (PID) zahrnující závažné infekce

10 varovných znaků PID u dětí	10 varovných znaků PID u dospělých
1) Čtyři nebo více zánětů středního ucha za rok	1) Dva nebo více zánětů středního ucha za rok
2) Dvě nebo více závažných infekcí vedlejších dutin nosních za rok	2) Dvě nebo více závažných infekcí vedlejších dutin nosních za rok při vyloučení alergie
3) Dva nebo více měsíců na ATB s omezeným efektem	3) Jeden nebo více zápalů plic více než 1 rok po sobě
4) Dva nebo více zápalů plic za rok	4) Chronický průjem s váhovým úbytkem
5) Porucha růstu nebo váhové přírůstku u novorozenců	5) Recidivující virové infekce
6) Recidivující kožní nebo orgánové abscesy	6) Nutnost opakovaného intravenózního podání ATB
7) Perzistující mykotické infekce v dutině ústní nebo na kůži	7) Recidivující kožní nebo orgánové abscesy
8) Nutnost intravenózního podání ATB	8) Perzistující mykotické infekce v dutině ústní nebo na kůži nebo jiné lokalizaci
9) Dvě nebo více závažných infekcí charakteru sepse	9) Infekce atypickými mykotickými bakteriemi
10) Rodinný výskyt vrozených poruch imunity	10) Rodinný výskyt vrozených poruch imunity

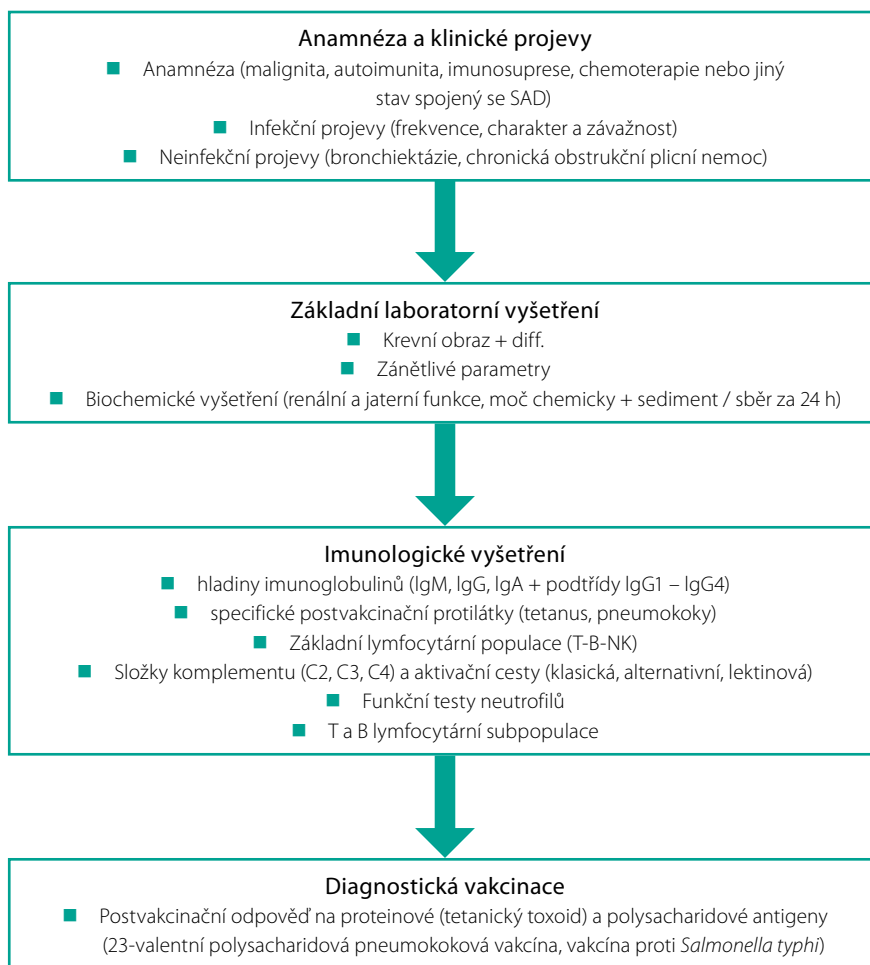
imunodeficiencí, které byly validovány i pro potřeby u sekundárních poruch imunity (13) (Tab. 1).

Mezi nejvýznamnější rizikové znaky, které mohou na rozvoj SID poukazovat, patří výskyt pneumonií (Odd Ratio, OR 325), intravenózní podání antibiotik (OR 31), mykotické infekce úst a kůže (OR 13), porucha růstu a váhového přírůstku u dětí (OR 79).

Dále pátráme po anamnéze maligního či autoimunitního onemocnění spojeného s podáním imunosupresivní léčby nebo chemoterapie a dalších možných příčinách hypogamaglobulinemie. Z prognostického hlediska je důležité především odlišit ztrátové hypogamaglobulinemie, které jsou obvykle považovány za prognosticky příznivější z důvodu zachovalé tvorby specifických protilátek a obvykle nižšího rizika závažných infekcí, od hypogamaglobulinemií spojených s narušenou tvorbou protilátek. K tomu nám pomáhá vyšetření specifických protilátek. Mimo sérové hladiny imunoglobulinů IgM, IgG, IgA (popřípadě podtržidy IgG1 – IgG4) tedy vyšetřujeme i specifické post-vakcinační protilátky proti proteinovým a polysacharidovým antigenům. Pátráme i po jiných poruchách imunity, které mohou prohlubovat imunodeficit a rozšiřovat spektrum možných infekcí. Vylučujeme hlavně neutropenii (KO+diff.), deficit komplementu (C2, C3, C4 složky a aktivační cesty komplementu), lymfopenii především se snížením CD4+ T lymfocytů

(základní lymfocytární populace). V rozšířeném spektru a ve specifických situacích můžeme zvážit provedení funkčního vyšetření neutrofilů nebo vyšetření T a B lymfocytárních subpopulací (jako jsou naivní či paměťové buňky apod.). Tato vyšetření ale mohou být dostupná ve specializovaných laboratořích (14, 15) (Obr. 3). V případě nízkých hladin specifických protilátek pak provádíme diagnostickou vakcinaci, opět bychom vždy měli hodnotit odpověď na proteinové (tetanický toxoid, difterický toxoid) či polysacharidové antigeny (23-valentní polysacharidová pneumokoková vakcína, polysacharidová vakcína *Salmonella typhi*). K diagnostické vakcinaci nepoužíváme živé očkovací látky. Postvakcinační odpověď obvykle hodnotíme s odstupem 4–8 týdnů od dokončení vakcinačního schématu (Tab. 2). Obtížnější zhodnocení může být u pacientů do 2 let věku (16).

Vzhledem k možnosti pasivního přenosu protilátek provádíme diagnostické očkování před zahájením imunoglobulinové substituční terapie. Pokud je nutné provést diagnostickou vakcinaci u pacientů na již zavedené substituční terapii, volíme obvykle očkování proti patogenům, proti kterým přítomnost specifických protilátek v preparátech nepředpokládáme (např. vakcinace proti břišnímu tyfu). Pasivní přenos protilátek musíme zvažovat i v případě nepřímé, sérologické diagnostiky infekcí, kdy u pacientů s již zavedenou imunoglobulinovou substituční

**Obr. 3.** Schéma diagnostického postupu u sekundárních protilátkových imunodeficiency

terapií můžeme detekovat falešně pozitivní výsledky. K diagnostice infekcí bychom tak měli využívat výhradně přímé diagnostické metody, jako je detekce nukleových kyselin polymerázovou řetězovou reakcí nebo antigenu (17). Imunologické parametry pak sledujeme v pravidelných, obvykle ve 3–6měsíčních intervalech. Aktivně také pátráme po možných dlouhodobých následcích infekcí, jako jsou bronchiectázie či chronická obstrukční plicní nemoc. U vybraných pacientů tak zvažujeme provedení zobrazovacích metod a funkčního plicního vyšetření (14).

## Léčba

Základním terapeutickým cílem je prevence závažných infekcí. Mimo režimových opatření zahrnujících snížení rizika infekce patří mezi základní pilíře antibiotická profylaxe, vakcinace a imunoglobulinová substituční terapie. V případě závažných infekcí by naše snaha měla vést také k optimalizaci imunosupresivní a cytostatické léčby, pokud je to v rámci terapie základního onemocnění možné. Pátráme také po komorbiditách, které mohou průběh infekcí zhoršovat, jako je bronchiální astma, gastroezofageální refluxní choroba nebo diabetes mellitus. Antibiotická profylaxe je obvykle první linií léčby a nezbytným krokem k indikaci imunoglobulinové substituční terapie. I přes negativa, jako jsou možné nežádoucí účinky a rozvoj rezistence, má antibiotická terapie své opodstatnění. RATIONAL, otevřená, randomizovaná studie fáze 2 hodnotila po dobu 12 měsíců u kohorty 63 pacientů se sekundárním protilátkovým deficitem (po léčbě CLL, MM nebo NHL)

**Tab. 2.** Hodnocení postvaccinační odpovědi

Vakcína	Protektivní titer protilátek
Tetanický toxoid	> 0,1–0,2 IU/ml (ELISA)
Difterický toxoid	> 0,1–0,2 IU/ml (ELISA)
Hepatitida B	10 mIU/ml
<i>Haemophilus influenzae</i> typ B	1 mg/ml
Pneumokoková vakcína polysacharidová (23-valentní)	0,35 mg/ml
Pneumokoková vakcína konjugovaná (13-valentní)	1,3 mg/ml

**Tab. 3.** Příklady profylaktických režimů

Infekce	ATB režim
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Kotrimoxazol (400/80 denně)
<i>Staphylococcus</i> spp.	Kotrimoxazol (400/80 denně)
<i>Streptococcus</i> spp.	Azithromycin (250–500 mg 3x týdně)
<i>Aspergillus</i> spp.	Itrakonazol (200 mg denně)
<i>Kandida</i> spp.	Flukonazol (400 mg denně)
HSV/VZV	Acyklovir (800 mg 2x denně)
CMV	Valgancyklovir (900 mg denně)

efektivitu imunoglobulinové substituční terapie (v dávce 400 mg/kg/měsíc) ve srovnání s antibiotickou profylaxí (kotrimoxazol 960 mg nebo doxycyklin 100 mg denně). Studie prokázala srovnatelný účinek obou přístupů. Na konci sledování bylo na léčbě imunoglobuliny 71 % a na antibiotické profylaxi 76 % pacientů. Dolní kvartil doby do první závažné infekce byl 11,1 měsíce v rameni s imunoglobulinem ve srovnání

s 9,7 měsíce v rameni s profylaktickými antibiotiky (18). Nezanedbatelný je také finanční dopad. Profylaxe imunoglobuliny nemusí být nákladově efektivní ve srovnání s profylaktickými antibiotiky (19). Antibiotickou profylaxi volíme na základě očekávaného spektra infekčních agens. Nejčastěji používané antibiotické, antimykotické a antivirotické režimy jsou uvedeny v tabulce 3.

Volbu antibiotika můžeme ovlivnit i výskyt orgánových komplikací, jako jsou bronchiektázie, u kterých je preferenčně doporučováno podání makrolidových antibiotik (20). V případě zachovalé specifické odpovědi pak provádíme očkování proti širokému spektru patogenů v kontextu aktuální epidemiologické situace. Pokud je vyšetření dostupné, snažíme se postvakcinační odpověď hodnotit sérologicky s dostatečným odstupem od vakcinace. Vyšetření provádíme opakovaně, i po dosažení protektivní hodnoty může docházet k rychlému poklesu protilátek ve srovnání se zdravými jedinci. Bez ohledu na narušenou tvorbu specifických protilátek vždy pacientům aktivně nabízíme očkování proti sezónním virovým infekcím, jako je chřipka nebo covid-19. Jedním z důvodů je zachovalá T buněčná odpověď, která hraje v imunitní reakci proti virovým infekcím důležitou roli (21, 22). Buněčná odpověď byla detekována u pacientů po očkování, i když ve srovnání se zdravými jedinci ve značně omezené míře (23). Druhým, neméně důležitým důvodem je omezená specifická protilátek přítomných v léčivých přípravcích určených k imunoglobulinové substituční terapii (17).

Imunoglobulinová substituční terapie (IRT) je pak indikovaná v případě závažných, recidivujících nebo perzistujících infekcí navzdory odpovídající antimikrobiální profylaxi v případě nízkých sérových hladin IgG pod 4 g/l a/nebo selhání postvakcinační odpovědi. Doporučená dávka je 400 mg/kg. U pacientů s nadváhou dávku vypočítáváme podle odhadované ideální hmotnosti. Dávku upravujeme především dle klinického efektu. V ideálním případě by měla předinfuzní hladina IgG dosáhnout alespoň 5–7 g/l. Vyšší hladiny (až 10 g/l) bychom měli zvažovat u pacientů se známky orgánového poškození, jako

jsou bronchiektázie či chronická obstrukční plicní nemoc. Předinfuzní sérové hladiny a klinickou odpověď monitorujeme v pravidelných 3–6měsíčních intervalech. Vzhledem k možné rekonstituci imunitního systému po ukončení základní léčby nebo dosažení remise základního onemocnění se na rozdíl od PAD pokoušíme vždy o ukončení terapie. Po 6–12 měsících od zahájení IRT v případě uspokojivého klinického stavu obvykle postupně snižujeme dávky nebo prodlužujeme aplikační intervaly až do úplného vysazení. I po vysazení pacienty nadále v pravidelných intervalech dispenzarizujeme. V případě recidivy nemocnosti pak preferujeme re-iniciaci IRT v plné terapeutické dávce (14, 24). Výrazným omezením pro tento přístup je fakt, že dosud nebyly identifikovány spolehlivé markery rekonstituce imunitního systému (25). Léčbu obvykle zahajujeme přípravky k intravenóznímu podání (IVIg). V případě neúčinnosti nebo nežádoucích účinků lze provést převod na subkutánní formu (SCIG). Široká paleta přípravků k IVIG a SCIG nám umožňuje maximálně se přizpůsobit potřebám našich pacientů.

## Závěr

SAD reprezentují relativně častou a velmi heterogenní skupinu poruch imunity, které mohou vznikat působením celé řady vnitřních i zevních faktorů. Etiopatogeneticky je můžeme dělit na poruchy tvorby protilátek a obvykle méně závažné ztrátové hypogammaglobulinemie se zachovalou tvorbou specifických protilátek, kterou můžeme funkčně ověřit diagnostickou vakcinací. Tu provádíme vždy neživými očkovacími látkami s obsahem jak proteinových (např. tetanický toxoid), tak polysacharidových antigenů (23-valentní pneumokoková vakcína). Klinicky se SAD manifestují především recidivujícími nebo chronickými bakteriálními infekcemi dýchacích cest. Klinický obraz může být ale ovlivněn i dalšími poruchami imunitního systému, jako je lymfopenie, neutropenie, deficit v systému komplementu apod. Nutné je také pátrat po chronických změnách vznikajících v důsledku opakovaných infekcí, jako jsou bronchiektázie nebo chronická obstrukční plicní nemoc.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Kindle G, Alligon M, Albert MH, et al. Inborn errors of immunity: Manifestation, treatment, and outcome—an ESID registry 1994–2024 report on 30,628 patients. *Journal of Human Immunology*. 2025;1(3).
- Chovancova Z, Hlavackova E, Hakl R et al. First report from the Czech national registry of inborn errors of immunity (2012–2025). *Front Immunol*. 2025;16.
- Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, et al. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. Vol. 85, *Scandinavian Journal of Immunology*. 2017.
- Weifenbach N, Schneckenburger AAC, Lötters S. Global Distribution of Common Variable Immunodeficiency (CVID) in the Light of the UNDP Human Development Index (HDI): A Preliminary Perspective of a Rare Disease. *J Immunol Res*. 2020.
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: Causes, diagnosis, and management. *Frontiers in Immunology*. 2019.
- Griggio V, Perutelli F, Salvetti C, et al. Immune Dysfunctions and Immune-Based Therapeutic Interventions in Chronic Lymphocytic Leukemia. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. 2020.
- Russell BM, Avigan DE. Immune dysregulation in multiple myeloma: the current and future role of cell-based immunotherapy. *Int J Hematol*. 2023;117(5).
- Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Semin Oncol*. 2006;33(2).
- Guarana M, Nucci M. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2023;45(3):387-93.
- Habibi MA, Alesaeidi S, Zahedi M, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis: A Systematic Review. Vol. 11, *Biology*. 2022.
- Oksbjerg NR, Nielsen SD, Blinkenberg M, et al. Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52.
- Opdam MAA, De Leijer JH, Den Broeder N, et al. Rituximab dose-dependent infection risk in rheumatoid arthritis is not mediated through circulating immunoglobulins, neutrophils or B cells. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2023;62(1).
- Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, et al. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. *Front Immunol*. 2022;13.
- Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(5).
- Regina J, Doms J, Kampouri E, Gerber C, et al. Immunodeficiencies in Adults: Key Considerations for Diagnosis and Management. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2025;68.
- Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(2).
- Milota T, Smetanova J, Zelena H, et al. Content and specificity of the Anti-SARS-CoV-2 antibodies in solutions for immunoglobulin replacement therapy. *Int Immunopharmacol*. 2023;125:111159.

**HyQvia**Normální lidský imunoglobulin (10%)  
Rekombinantní vorhualuronidáza alfa

# To je moje volba léčby

**HyQvia: Flexibilní kontrola SID\*\* i PID\*****Nyní můžu strávit více času doma, kde si mohu aplikovat svou léčbu sama.**Domácí facilitovaná subkutánní IG terapie podávaná 1x měsíčně<sup>#</sup> určená pro pacienty:

- se sekundární imunodeficiencí v souvislosti s hematologickými malignitami
- s primárními imunodeficiencemi.<sup>1</sup>

**HyQvia se o mě postará.**<sup>#</sup>Podávání jednou za 3–4 týdny podle klinické odpovědi pacienta<sup>1</sup>  
<sup>\*</sup>PID – primární imunodeficeience; <sup>\*\*</sup>SID – sekundární imunodeficeience**Zkrácené informace o léčivém přípravku: HyQvia 100 mg/ml – infuzní roztok k subkutánnímu podání**

Dříve než začnete přípravek předepisovat, seznáňte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC).

**Složení:** Přípravek HyQvia je jednotka o dvou injekčních lahvičkách tvořená jednou injekční lahvičkou normálního lidského imunoglobulinu (IG 10%) a jednou injekční lahvičkou rekombinantní vorhualuronidázy alfa (rHuPH20).

**Léčivá látka:** Jeden ml obsahuje 100 mg normálního lidského imunoglobulinu (o čistotě alespoň 98 % IgG). Maximální obsah IgA je 140 mikrogramů/ml. **Pomocné látky:** Rekombinantní vorhualuronidáza alfa (rHuPH20) – purifikovaný glykoprotein o 447 aminokyselinách produkovaný buňkami vaječnické křehičky čínské (CHO) technologií rekombinantní DNA. Sodík (jako chlorid a jako fosforečnan). Úplný seznam viz bod 6.1 SPC. **Indikace:** Substituční léčba dospělých, dětí a dospívajících (0 až 18 let) u syndromů primární imunodeficeience s narušenou tvorbou protilátek a u sekundárních imunodeficiencí (SID) u pacientů, kteří trpí závažnými nebo rekurentními infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou a buďto prokázaným selháním specifické protilátky (\*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru IgG protilátek po podání pneumokokových polysacharidových a polypeptidových antigenních vakcín), nebo mají hladinu Ig v séru < 4 g/l. Imunomodulační léčba dospělých, dětí a dospívajících (0 až 18 let) u chronické zánětlivé demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP) jako udržovací léčba po stabilizaci s IVg. **Dávkování a způsob podání:** Substituční léčba má být zahájena a monitorována lékařem zkušeným v léčbě poruch imunitního systému. Dávka a dávkovací režim závisí na indikaci. Při substituční terapii je dávka u každého pacienta individuální, závisí na konkrétní farmakokineticce a klinické odpovědi. Dávka založená na tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou. Následující dávkovací režimy jsou pouze doporučení. **Substituční léčba při PID. Pacienti dosud neléčení imunoglobuliny:** Dávka potřebná k dosažení minimální hladiny IgG 6 g/l v rovnovážném stavu je řádově 0,4 až 0,8 g/kg tělesné hmotnosti/měsíc. Dávkovací interval k udržení hladiny v rovnovážném stavu se liší v rozmezí 2 až 4 týdny. Minimální hladiny IgG v rovnovážném stavu mají být měřeny a hodnoceny ve spojení s incidencí infekce. Ke snížení frekvence infekce může být nezbytné zvýšit dávku a snažit se o vyšší minimální hladiny IgG v rovnovážném stavu (> 6 g/l). Při zahájení léčby se doporučuje léčebné intervaly prvních infuzí postupně prodlužovat od jedné dávky jednou týdně až po jednu dávku za 3 nebo 4 týdny. Kumulativní měsíční dávka IG 10% by měla být rozdělena do jednotlivých, dvoutýdenních atd. dávek podle naplánovaných léčebných intervalů přípravkem HyQvia. **Pacienti dříve léčení intravenózním imunoglobulinem (IVg):** U pacientů, kteří přecházejí přímo z IVg nebo kteří dříve dostávali porovnatelnou dávku IVg, má být léčivý přípravek podáván ve stejné dávce a se stejnou četností jako jejich předchozí IVg léčba. Pokud byli dříve pacienti na 3týdenním dávkovacím režimu, zvýšení intervalu na 4 týdny lze dosáhnout podáváním stejných týdenních ekvivalentů. **Pacienti dříve léčení subkutánním imunoglobulinem (SCIG):** Úvodní dávka léčivého přípravku je stejná jako u SCIG léčby, lze ji však přizpůsobit 3 nebo 4týdennímu intervalu. První infuze má být podána jeden týden po poslední léčbě předchozím imunoglobulinem. **Substituční léčba při SID:** Doporučená dávka přípravku je 0,2 až 0,4 g/kg každé 3 až 4 týdny. Minimální hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny ve spojení s výskytem infekce. Dávka má být podle potřeby upravena k dosažení optimální ochrany proti infekcím; zvýšení dávky může být nezbytné u pacientů s přetrvávající infekcí; snížení dávky lze zvážit, když je pacient nadále bez infekce. **Imunomodulační léčba při CIDP:** Před zahájením léčby má být týdenní odpovídající dávka vypočítána vydělením plánované dávky plánovaným intervalem dávky v týdnech. Typické rozmezí intervalu dávkování přípravku HyQvia je 3 až 4 týdny. Doporučená subkutánní dávka je 0,3 až 2,4 g/kg tělesné hmotnosti za měsíc podávaná v 1 nebo 2 infuzích během 1 nebo 2 dnů. Při úpravě dávky má být primárním hlediskem klinická odpověď pacienta. K dosažení požadované klinické odpovědi může být nutné upravit dávku. Při klinickém zhoršení může být dávka zvýšena na doporučené maximum 2,4 g/kg tělesné hmotnosti. Dávkování je založeno na tělesné hmotnosti a upravuje se podle klinického výsledku. **Způsob podání:** pouze k subkutánnímu podání, nepodávejte intravenózně. Přípravek HyQvia je tvořen dvěma injekčními lahvičkami. Každá injekční lahvička IG 10% je dodávána s odpovídajícím množstvím rekombinantní vorhualuronidázy alfa (rHuPH20). **SPC. Kontraindikace:** HyQvia se nesmí podávat intravenózně ani intramuskulárně. **Hypersenzitivita na hyaluronidázu nebo rHuPH20:** Pokud je přípravek HyQvia náhodně aplikován do žíly, může u pacienta vyvolat šok. Používejte doporučené rychlosti infuze. Pacienti je nutné důsledně sledovat v průběhu celé infuze, a to především pacienty začínající s léčbou. Určitě nežádoucí účinky se mohou objevit častěji u pacientů, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé nebo (ve vzácných případech) jej mění nebo pokud uběhla dlouhá doba od předchozí infuze. V případě nežádoucích účinků je nutné buď snížit rychlost podávání infuze, nebo ji úplně zastavit. V případě šoku okamžitě ukončete infuzi a zahajte u pacienta léčbu šoku. **Hypersenzitivita na IG 10%:** Pravé reakce přecitlivělosti jsou vzácné. Může k nim docházet především u pacientů s protilátkami proti IgA, která je třeba léčit se zvýšenou opatrností. **Hypersenzitivita na rHuPH20:** Jakékoli podezření na reakci podobnou alergické nebo anafylaktické reakci po podání rHuPH20 vyžaduje okamžitě přerušit infuzi a – podle konkrétní potřeby – zahájení standardního léčebného postupu. **Immunogenita rHuPH20:** U pacientů léčených přípravkem HyQvia v klinických studiích byl hlášen vznik jiných než neutralizačních protilátek proti rHuPH20. **Tromboembolismus:** S použitím imunoglobulinů byly spojeny arteriální a venózní tromboembolické příhody, včetně infarktu myokardu, mozkové příhody, hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Před použitím imunoglobulinů musí být pacienti dostatečně hydratováni. U pacientů s preexistujícími rizikovými faktory výskytu tromboembolické příhody je třeba postupovat s opatrností. **Hemolytická anémie:** Imunoglobulinové přípravky obsahují protilátky proti krevním skupinám (např. A, B, D), které se mohou chovat jako hemolytika. **Syndrom aseptické meningitidy (AMS):** Ve spojení s intravenózní a subkutánní imunoglobulinovou léčbou byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy. AMS se může častěji objevovat ve spojitosti s vysokou dávkou (2 g/kg) intravenózní imunoglobulinové léčby. **Důležité informace o některých složkách přípravku HyQvia:** Složka IG 10% je v podstatě „bez sodíku“. rHuPH20 obsahuje následující množství (mg) sodíku v jedné injekční lahvičce: 1,25 ml – 5,0 mg; 2,5 ml – 10,1 mg; 5 ml – 20,2 mg; 10 ml – 40,3 mg; 15 ml – 60,5 mg. **Interference se sérologickými testy:** Po imunoglobulinové infuzi může mít přechodný vzestup různých pasivně přenesených protilátek v krvi pacienta za následek zavádějící pozitivní výsledky sérologických testů. **Prenosná agens:** Normální lidský imunoglobulin a lidský sérový albumin (stabilizátor rekombinantní vorhualuronidázy alfa) se vyrábějí z lidské plazmy. Standardní opatření zabráňující přenosu infekce zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odebrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a určité výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze riziko přenosu infekce zcela vyloučit. Důrazně se doporučuje zaznamenat při každém podání přípravku HyQvia pacientovi název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné zpětně přiřadit k pacientovi číslo použité šarže. **Pediatrická populace:** Uvedené upozornění a opatření platí jak pro dospělé, tak pro děti. **Hlavní nežádoucí účinky:** Normální lidský imunoglobulin: Přežitelnost se mohou objevit nežádoucí účinky, jako je třesavka, bolest hlavy, závratě, horečka, zvracení, alergické reakce, nauzea, artralgie, nízký krevní tlak a středně závažná bolest dolní poloviny zad. Často se mohou vyskytnout lokální reakce v místech infuze: zduření, bolestivost, erytém, indurace, lokální zarhání, svědění, zhmoždění a vyrážka. **rHuPH20:** Nejčastějšími nežádoucími účinky během postmarketingového užívání rHuPH20 v podobném složení podávané subkutánně za účelem disperze a absorpce subkutánně aplikovaných tekutin nebo léčivých přípravků byly mírné lokální reakce v místě infuze jako např. erytém a bolest. V souvislosti s aplikací velkého objemu subkutánních tekutin byly nejčastěji hlášeny otoky. **Hlavní nežádoucí účinky:** Úvodní infuze v klinických studiích a postmarketingovém sledování s frekvencí velmi časté (>1/10) byly bolest hlavy, zvýšený krevní tlak a hypertenze, nauzea, bolest břicha jeho dolní a horní poloviny a citlivost, průjem, zvracení, artralgie, lokální reakce (celkové) a bolest v místě infuze. **Významné interakce:** Aplikace imunoglobulinu může na dobu nejméně 6 týdnů a nejvýše 3 měsíci narušit účinnost živých attenuovaných virových vakcín. V případě spalniček může toto narušení účinnosti trvat až 1 rok. Proto je potřeba u pacientů očkováním vakcínou proti spalničkám zkontrolovat stav protilátek. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Přípravek lze uchovávat při teplotách nad +8 °C a do +25 °C po dobu až 3 měsíci. Po uchovávání při pokojové teplotě nevraťte do chladničky. Zlikvidujte po 3 měsících nebo po uplynutí doby použitelnosti, podle toho, co nastane dříve. Datum vyjmutí z chladničky je třeba zaznamenat na krabičku. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byly chráněny před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Vídeň, Rakousko. **Registrační čísla:** 2,5g/25ml EU/1/13/840/001, 5g/50ml EU/1/13/840/002, 10g/100ml EU/1/13/840/003, 20g/200ml EU/1/13/840/004, 30g/300ml EU/1/13/840/005. **Poslední revize SPC:** 04/2025.

<sup>1</sup>Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravkuVýdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplné znění SPC naleznete na <http://www.ema.europa.eu>.Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda emailem na [AE.CZE@takeda.com](mailto:AE.CZE@takeda.com). Podezření na nežádoucí účinky hláste také podle národních legislativních požadavků.**Reference:** 1. Souhrn údajů o přípravku HyQvia, duben 2025.HyQvia je obchodní značka společnosti Baxalta Inc., USA.  
Copyright 2026 Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. Všechna práva vyhrazena.**Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.**  
Škrétkova 490/12, 120 00 Praha 2, Czech Republic  
info-cz@takeda.com

C-APROM/CZ/HYQ/0107 Leden 2026



18. McQuilten ZK, Weinkove R, Thao LTP, et al. Immunoglobulin replacement vs prophylactic antibiotics for hypogammaglobulinemia secondary to hematological malignancy. *Blood Adv.* 2024;8(7).
19. de Albornoz SC, Higgins AM, Petrie D, et al. Economic evaluation: immunoglobulin vs prophylactic antibiotics in hypogammaglobulinemia and hematological malignancies. *Blood Adv.* 2024;8(9).
20. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Vol. 50, *European Respiratory Journal.* 2017.
21. Janssens Y, Joye J, Waerlop G, et al. The role of cell-mediated immunity against influenza and its implications for vaccine evaluation. Vol. 13, *Frontiers in Immunology.* 2022.

22. Almendro-Vázquez P, Laguna-Goya R, Paz-Artal E. Defending against SARS-CoV-2: The T cell perspective. Vol. 14, *Frontiers in Immunology.* 2023.
23. Sánchez-Menéndez C, Zurdo A, Corona M, et al. Immune response dynamics of SARS-CoV-2 vaccination in chronic lymphocytic leukemia individuals: a descriptive analysis. *Front Immunol.* 2025;16.
24. Jolles S, Michallet M, Agostini C, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. Vol. 106, *European Journal of Haematology.* 2021.
25. Patel V, Cowan J. Discontinuation of immunoglobulin replacement therapy in patients with secondary antibody deficiency. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2020. doi: 10.1080/1744666X.2020.1788939.

## ON-LINE KURZ

# Závratě z pohledu ORL lékaře

### ODBORNÝ PROGRAM

-  **Závratě z pohledu ORL lékaře**  
MUDr. Vladimír Koucký, Ph.D.
-  **Algoritmy diagnostiky a léčby závrativých stavů**  
doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
-  **Poruchy stability u pacientů s benigním paroxysmálním polohovým vertigem**  
doc. PhDr. Ondřej Čákrť, Ph.D., doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
-  **Nevestibulárne závraty** – prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D.

### ODBORNÝ GARANT:

**MUDr. Pavel Rutar**

Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

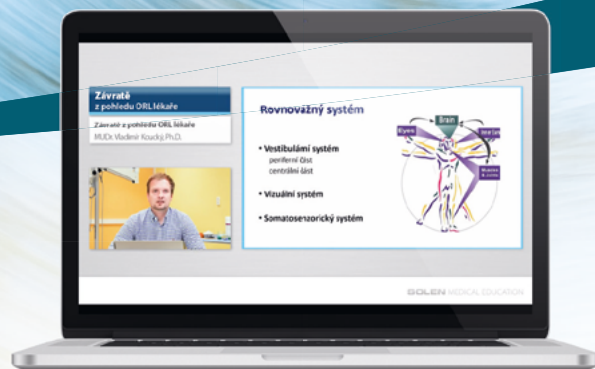
### POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Interním oddělením, Nemocnice Na Homolce

POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
**ZDARMA**

**TERMÍN**  
prosinec 2025  
až listopad 2026  
dostupný na  
[online.solen.cz](https://online.solen.cz)



# Novinky v imuno-onkologii

**Zuzana Ozaniak Strížová**

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha

Imunoterapie se v posledním desetiletí dostala do popředí léčby mnoha nádorových onemocnění a představuje zásadní posun od konvenčních terapeutických přístupů k metodám využívajícím imunitní systém pacienta. V současnosti se již nejedná pouze o doplňkovou metodu využívanou při selhání ostatních terapeutických modalit, ale v některých indikacích představuje léčbu první linie. Znalost nádorového mikroprostředí a imunogenicity nádoru je přitom klíčovým faktorem ovlivňujícím účinnost léčby. Níže jsou podrobně rozebrány hlavní typy imunoterapie, včetně nespecifické imunostimulace, monoklonálních a bispecifických protilátek, antibody-drug konjugátů a inhibitorů imunitních kontrolních bodů, které dnes tvoří základ moderní onkologické léčby. Text dále přibližuje pokročilé buněčné terapie, jako jsou dendritické vakcíny, adoptivní buněčná imunoterapie a CAR T-lymfocyty, a rovněž perspektivní přístupy zahrnující mRNA vakcíny a onkolytické viry. Všechny tyto strategie zdůrazňují zásadní význam personalizované léčby a využití biomarkerů pro optimalizaci terapeutických výsledků, zároveň však poukazují na výzvy spojené s nežádoucími účinky a omezenou odpovědí části pacientů.

**Klíčová slova:** checkpoint inhibitory, nádorové mikroprostředí, malignita, adoptivní transfer, onkolytické viry.

## Advances in immuno-oncology

Immunotherapy has emerged over the past decade as a central modality in the treatment of many malignancies, representing a fundamental shift from conventional therapeutic approaches toward strategies that harness the patient's immune system. It is no longer considered merely an adjunctive option used after the failure of other therapeutic modalities; rather, in selected indications, it constitutes a first-line treatment. A thorough understanding of the tumor microenvironment and tumor immunogenicity is a key factor influencing treatment efficacy. The following sections provide a detailed overview of the main types of immunotherapy, including nonspecific immunostimulation, monoclonal and bispecific antibodies, antibody-drug conjugates, and immune checkpoint inhibitors, which currently form the cornerstone of modern oncological treatment. The text further outlines advanced cellular therapies, such as dendritic cell vaccines, adoptive cell immunotherapy, and CAR T-cell therapy, as well as emerging approaches including mRNA vaccines and oncolytic viruses. All these strategies highlight the critical importance of personalized medicine and the use of biomarkers for optimizing therapeutic outcomes, while also addressing the challenges associated with adverse effects and the limited response observed in a subset of patients.

**Key words:** checkpoint inhibitors, tumor microenvironment, malignancy, adoptive transfer, oncolytic viruses.

Od přelomu tisíciletí došlo k významné změně v chápání role imunitního systému v procesu karcinogeneze. Zatímco dříve byla veškerá pozornost věnována nádorovým buňkám a detailnímu zkoumání jejich interakcí, výzkum se postupně začal zaměřovat také na buňky nádoru podporující, jako jsou například fibroblasty nebo endotelové buňky. Imunitní systém však dlouho zůstával často opomíjenou součástí nádorového mikroprostředí. Dnes již víme, že imunitní buňky infiltrující nádor hrají zásadní roli nejen v prognóze pacienta, ale i v predikci

odpovědi na terapii. Zásadně se rovněž proměnilo spektrum nabízených léčebných přístupů. Dříve používané konvenční modalit, jako je chemoterapie, radioterapie či chirurgie, byly zaměřeny především na eliminaci nádorových buněk (1).

Tento přístup, ač dodnes dominuje světu onkologie, se však ukázal jako nedostačující, neboť samotné odstranění nádorové masy často nestačí. Nádorové buňky totiž dokážou unikat destrukci, adaptovat se, mutovat a měnit své charakteristiky. Z těchto důvodů se stále více

pozornosti obrací k možnosti terapeuticky ovlivnit imunitní systém samotného pacienta a posílit tak jeho přirozenou schopnost rozpoznávat a ničit nádorové buňky (2, 3).

Právě díky tomuto konceptu se imunoterapie v posledním desetiletí stala jedním ze základních pilířů léčby nádorových onemocnění. Zatímco dříve představovala léčebnou modalitu určenou především pro pacienty s metastatickým onemocněním, u nichž byly vyčerpány všechny jiné možnosti léčby, dnes je imunoterapie podávána i v neoadjuvantním či adjuvantním režimu, a v některých případech dokonce samostatně jako hlavní léčebný přístup. Je zároveň nutné zdůraznit, že imunoterapie je schopna u části pacientů vyvolat dlouhodobou remisi, a u některých typů malignit dokonce vést k úplnému vyléčení. Tento efekt je nejčastěji pozorován u nádorů s vysokou imunogenicitou (4).

Takzvaná imunogenicita nádoru závisí na několika faktorech: především na míře infiltrace nádoru imunitními buňkami (zejména cytotoxickými T-lymfocyty), na mutační náloži (tumor mutational burden, TMB), která určuje množství vznikajících neoantigenů, a na přítomnosti specifických nádorových antigenů rozpoznatelných imunitním systémem. Významnou roli hraje také exprese imunoregulačních molekul (např. PD-L1, CTLA-4 nebo dalších checkpointů), které mohou být cílem moderní imunoterapie, zejména inhibitorů imunitních kontrolních bodů. Vysoce imunogenní nádory, jako jsou například melanom, nemalobuněčný karcinom plic nebo renální karcinom, patří mezi nejlépe odpovídající malignity na imunoterapii. Naopak nádory s nízkou imunogenicitou, například karcinom pankreatu nebo některé typy kolorektálního karcinomu s mikrosatelitní stabilitou (MSS), bývají na tuto léčbu méně citlivé (5, 6).

Imunoterapeutické přístupy lze obecně rozdělit na specifické a nespecifické. Nespecifické imunoterapie, které dominovaly v minulosti, se snažily obecně stimulovat imunitní odpověď bez přesného cílení na konkrétní nádorový antigen. Typickým příkladem jsou aplikace cytokinů (např. interferonů či interleukinu-2) nebo adjuvantních látek, které aktivují imunitní buňky nespecifickým způsobem. Specifická imunoterapie představuje modernější přístup, který se zaměřuje na cílenou aktivaci imunitního systému proti přesně definovaným nádorovým antigenům. Do této kategorie spadají především terapie pomocí monoklonálních protilátek a postupy zaměřené na přímou aktivaci T-lymfocytů, tedy buněk zodpovědných za likvidaci nádorových struktur.

## Nespecifická imunoterapie, BCG vakcína a aplikace cytokinů

Nespecifická imunoterapie představuje jeden z nejstarších konceptů využívajících stimulaci imunitního systému bez ohledu na jeho specifitu vůči konkrétnímu antigenu.

Za „otce imunoterapie“ je považován William B. Coley, americký chirurg působící na konci 19. století, který jako první prokázal, že je možné dosáhnout zmenšení nádorové hmoty prostřednictvím záměrného navození infekce. Coley si všiml, že u jednoho z jeho pacientů se sarkomem došlo po rozvoji erysipelu (růže) v místě nádoru k výrazné regresi tumoru. Na základě této zkušenosti začal zkoumat možnost terapeuticky využít infekci ke stimulaci imunitní odpovědi proti nádoru. Později vyvinul směs usmrcených bakterií *Streptococcus pyogenes* a *Serratia marcescens*, známou jako Coleyho toxiny (Coley's toxins), které

aplikoval pacientům s různými typy malignit. U některých nemocných zaznamenal částečné či dokonce úplné remise, avšak u jiných došlo ke vzniku těžkých infekčních komplikací včetně sepse. Jeho metoda byla proto dobovými odborníky silně kritizována a na dlouhou dobu upadla v zapomnění. Dnes je Coley považován za průkopníka myšlenky aktivní stimulace imunitního systému v boji proti nádorům (7).

Současným klinicky využívaným pozůstatkem tohoto přístupu je aplikace BCG vakcíny (*Bacillus Calmette-Guérin*) do močového měchýře k léčbě povrchového karcinomu močového měchýře. Tato vakcína, původně vyvinutá jako prevence tuberkulózy, se ukázala jako mimořádně účinná právě u tohoto typu malignity. Mechanismus jejího účinku spočívá v aktivaci vrozené imunitní odpovědi, především makrofágů, dendritických buněk a NK buněk, které kromě přímého působení na buňky nádoru také stimulují adaptivní imunitu prostřednictvím produkce cytokinů. Díky svému účinku se BCG imunoterapie stala standardní součástí léčby povrchového karcinomu močového měchýře, kde může vést k částečné nebo úplné regresi nádoru. U jiných nádorových onemocnění však BCG imunoterapie není schválenou ani účinnou léčbou (8).

Další možností nespecifické imunostimulace je aplikace cytokinů, které stimulují imunitní buňky bez přímé vazby na konkrétní antigen. Nejčastěji využívaným cytokinem v onkologii je interleukin-2 (IL-2), který působí jako růstový faktor pro T-lymfocyty a zvyšuje jejich proliferační i cytotoxickou aktivitu. Tato metoda prokázala určitou účinnost zejména u karcinomu ledviny a maligního melanomu. Nicméně aplikace IL-2 naráží na řadu praktických a biologických limitací. Stanovení optimální dávky je velmi obtížné. Při nízkých koncentracích dochází paradoxně k aktivaci supresorových T regulačních buněk (Treg), které mají vysoce afinní receptor pro IL-2 a potlačují imunitní odpověď. Výsledkem je paradoxní imunosuprese namísto stimulace. Při vysokých dávkách se naopak objevují závažné nežádoucí účinky, především toxický vaskulární leak syndrom (vascular leakage syndrome), který může být pro pacienta život ohrožující (9).

## Terapie pomocí monoklonálních protilátek

Terapie využívající monoklonální protilátky představuje cílený a vysoce účinný přístup, který se neustále rozvíjí. Tyto protilátky jsou navrženy tak, aby se specificky vázaly na tumor-asociované antigeny (TAA) exprimované na povrchu nádorových buněk. Po navázání vyvolávají buněčnou smrt prostřednictvím různých mechanismů, například aktivací komplementového systému, antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), přímou blokádu růstových receptorů nebo indukci apoptózy (10).

Níže je přehled běžně používaných monoklonálních protilátek v onkologii, které jsou registrovány a běžně dostupné v ČR (podle databáze SÚKL).

## Bispecifické protilátky

Bispecifické protilátky (bsAb) představují formu cílené imunoterapie, která dokáže současně rozpoznávat dva různé antigeny – obvykle jeden na nádorové buňce a druhý na imunitní buňce (např. T-lymfocytu). Tímto dvojitým navázáním „spojují“ imunitní a nádorovou buňku, což vede k přímé aktivaci imunitní odpovědi a zničení nádoru. Nejznámějším zástupcem je blinatumomab, který patří mezi tzv. BiTEs (Bispecific T-cell

**Tab. 1.** Přehled monoklonálních protilátek v onkologii, které jsou registrovány a běžně dostupné v ČR

Název (mAb)	Cíl (target)	Hlavní indikace (diagnóza)
Trastuzumab	HER2/neu receptor (EGFR rodina)	HER2-pozitivní karcinom prsu, karcinom žaludku nebo gastroezofageální junkce
Pertuzumab	HER2 receptor (odlišné vazebné místo než trastuzumab)	HER2-pozitivní karcinom prsu – často v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií
Rituximab	CD20 antigen na povrchu B-lymfocytů	B-buněčné non-Hodgkinovy lymfomy, chronická lymfocytární leukemie, revmatoidní artritida
Obinutuzumab	CD20 antigen (glykoizmenyvaná protilátka 2. generace)	CLL, folikulární lymfom
Bevacizumab	VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)	Kolorektální karcinom, karcinom plic, ledvin, ovarii, glioblastom
Cetuximab	EGFR (receptor pro epidermální růstový faktor)	Metastatický kolorektální karcinom (KRAS/NRAS wild-type), spinocelulární karcinom hlavy a krku
Panitumumab	EGFR	Metastatický kolorektální karcinom (KRAS/NRAS wild-type)
Denosumab	RANKL (ligand receptoru aktivujícího NF-κB)	Prevence skeletálních komplikací u metastatického postižení kostí, osteoporóza, obrovskobuněčný nádor kosti

Engagers). Váže se na antigen CD19 (na B-lymfatických blastech) a současně na CD3 receptor T-lymfocytů. Tím vytváří „imunologický most“, který aktivuje T-buňky k likvidaci leukemických buněk. Blinatumomab se používá v léčbě akutní lymfoblastické leukemie (ALL) s expresí CD19, a to i u pacientů s relapsem nebo rezistencí na chemoterapii. Účinnost byla potvrzena klinickými studiemi, na jejichž základě byl schválen FDA i EMA (11). Dalším příkladem může být i amivantamab, plně humánní bispecifická monoklonální protilátka cílená proti receptorům EGFR a MET, která blokuje jejich signální dráhy a zároveň podporuje imunitně zprostředkovanou eliminaci nádorových buněk. V klinické praxi se využívá v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR, zejména delecí exonu 19 (del19) a substitucí L858R.

Podobný princip se nyní zkoumá i u dalších hematologických malignit, například difuzního velkobuněčného B-lymfomu, folikulárního lymfomu nebo mnohočetného myelomu. Novější molekuly, jako teclistamab (cíl BCMA × CD3) či mosunetuzumab a epcoritamab (CD20 × CD3), vykazují velmi slibné výsledky (11).

## Antibody-Drug Conjugates (ADC)

Antibody-Drug Conjugates (ADC) představují moderní skupinu cílených protinádorových léčiv, která kombinují specifitu monoklonální protilátky s cytotoxickým účinkem chemoterapeutika. Molekula ADC se skládá ze tří základních komponent, monoklonální protilátky zaměřené

na nádorově specifický antigen, linkeru (spojky), který umožňuje uvolnění léčiva po internalizaci, a cytotoxického nákladu (např. derivát maytansinu, auristatinu nebo topoizomerázového inhibitoru). Tento mechanismus zajišťuje cílené doručení cytostatika přímo do nádorové buňky, čímž se snižuje systémová toxicita a zvyšuje terapeutická účinnost (12).

## Inhibitory imunitních kontrolních bodů (tzv. checkpoint inhibitory)

Za nejvýznamnější imunoterapii současnosti je považována léčba pomocí inhibitorů imunitních kontrolních bodů (immune checkpoint inhibitors). Jedná se o monoklonální protilátky, které na rozdíl od klasických cílených léčiv nejsou zaměřeny na struktury nádorových buněk, ale na specifické regulační molekuly exprimované na povrchu imunitních buněk, zejména T-lymfocytů. Princip této léčby vychází ze znalosti procesů probíhajících v nádorovém mikroprostředí. Aktivované T-lymfocyty po určité době své funkční aktivity přecházejí do stavu tzv. vyčerpání (exhaustion), které je charakterizováno sníženou schopností rozpoznávat a eliminovat nádorové buňky. Tento stav je spojen se zvýšenou expresí inhibičních receptorů, známých jako checkpoint molekuly, mezi něž patří zejména PD-1 (programmed death-1), CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) či LAG-3 (lymphocyte activation gene 3) (13, 14).

Blokátory kontrolních bodů působí tak, že se vážou na tyto receptory nebo jejich ligandy (např. PD-L1), čímž brání jejich inhibičnímu signálu.

**Tab. 2.** Přehled vybraných ADC

Přípravek (obchodní název)	Cílová struktura (antigen)	Cytotoxická složka (payload)	Hlavní indikace
Trastuzumab emtansin (Kadcyla®)	HER2	DM1 (derivát maytansinu)	HER2-pozitivní metastazující nebo časný karcinom prsu po selhání trastuzumabu a taxanů
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)	HER2	Deruxtecan (inhibitor topoizomerázy I)	HER2-pozitivní a HER2-low karcinom prsu; HER2-pozitivní karcinom žaludku a plic
Brentuximab vedotin (Adcetris®)	CD30	MMAE (monomethyl auristatin E)	Hodgkinův lymfom, anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)
Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®)	CD22	Ozogamicin (derivát calicheamicinu)	Relabující nebo refrakterní B-prekursorová akutní lymfoblastická leukemie (ALL)
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)	CD33	Ozogamicin (calicheamicin)	Akutní myeloidní leukemie (AML)
Sacituzumab govitecan (Trodelvy®)	Trop-2	SN-38 (aktivní metabolit irinotekanu)	Metastazující trojnásobně negativní karcinom prsu (TNBC), karcinom močového měchýře
Enfortumab vedotin (Padcev®)	Nectin-4	MMAE (monomethyl auristatin E)	Pokročilý nebo metastazující uroteliální karcinom (močový měchýř)

**Tab. 3.** Přehled inhibitorů imunitních kontrolních bodů a jejich cílových struktur

Typ inhibitoru	Léčivý přípravek (léky)	Cílová struktura (target)
Anti-CTLA-4	Ipilimumab, Tremelimumab	CTLA-4
Anti-PD-1	Cemiplimab, Dostarlimab, Nivolumab, Pembrolizumab, Penpulimab-kcqx, Retifanlimab-dlwr, Tislelizumab	PD-1
Anti-PD-L1	Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab	PD-L1
Anti-LAG-3	Relatlimab	LAG-3

Tím dochází k obnově aktivity T-lymfocytů, zvýšení jejich proliferace a cytotoxické funkce, a tím i k posílení protinádorové imunitní odpovědi. Výsledkem je reaktivace imunitního systému pacienta vůči nádoru a modulační nádorového mikroprostředí ve prospěch imunitní eliminace maligních buněk. Tento přístup se stal základem moderní imunoonkologické léčby a výrazně změnil prognózu řady solidních i hematologických malignit (13, 14).

### Princip, funkce a indikace checkpoint inhibitorů

Anti-CTLA-4 inhibitory, mezi které patří ipilimumab a tremelimumab, představují první generaci inhibitorů imunitních kontrolních bodů. Z klinického hlediska se ipilimumab stal prvním checkpoint inhibitorem schváleným pro léčbu metastazujícího melanomu (FDA 2011, EMA 2012). Cílovou strukturou pro tyto monoklonální protilátky je CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4), receptor exprimovaný na aktivovaných T-lymfocytech. CTLA-4 se váže na kostimulační molekuly CD80/CD86 na antigen-prezentujících buňkách, a tím tlumí aktivaci T-lymfocytů. Blokáda tohoto receptoru tedy vede k zesílení CD28-závislého kostimulačního signálu. Výsledkem je zvýšená a déletrvající aktivace T-lymfocytů a silnější protinádorová imunitní odpověď (15). V České republice je ipilimumab hrazen v rámci center specializované onkologické péče (např. Masarykův onkologický ústav, FN Motol, VFN Praha) pro léčbu metastazujícího melanomu, a v kombinaci s nivolumabem rovněž pro renální karcinom a nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) (Zdroj: Linkos.cz – Imunoterapie v klinické onkologii).

Anti-PD-1 inhibitory představují skupinu monoklonálních protilátek cílených proti receptoru PD-1 (Programmed Death-1), který je exprimován na aktivovaných T-lymfocytech, B-lymfocytech a NK buňkách. Vazba tohoto receptoru na jeho ligandy PD-L1 nebo PD-L2, exprimované na nádorových či imunitních buňkách, vede k inhibici fosforylačních procesů v rámci TCR signální dráhy, a tím k utlumení aktivní odpovědi imunitních buněk. Blokáda PD-1 receptoru tedy obnovuje cytotoxickou aktivitu T-lymfocytů a jejich schopnost rozpoznat a eliminovat nádorové buňky (16). Mezi zástupce této skupiny patří nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, dostarlimab, tislelizumab, penpulimab-kcqx a retifanlimab-dlwr. V klinické praxi v České republice jsou nejčastěji používány přípravky nivolumab (Opdivo®) a pembrolizumab (Keytruda®).

Pembrolizumab je indikován pro léčbu metastazujícího melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), karcinomu hlavy a krku, Hodgkinova lymfomu. Dle evropských a českých indikací byl také schválen pro léčbu nádorů s poruchou mismatch repair (dMMR/MSI-H) bez ohledu na histologii, což znamená, že pacienti s nádorovým onemoc-

něním se změnou opravou DNA mohou být léčeni tímto preparátem nezávisle na typu nádoru. Nivolumab je schválen pro terapii pokročilého melanomu, renálního karcinomu, karcinomu plic, močového měchýře, jícnu, žaludku a hepatocelulárního karcinomu (HCC). Novější molekuly, jako cemiplimab (indikovaný pro pokročilý spinocelulární karcinom kůže) a dostarlimab (pro karcinom endometria s poruchou dMMR) dále rozšiřují spektrum využití anti-PD-1 protilátek v klinické praxi. (Zdroj: SÚKL – Přehled registrovaných přípravků; MOU.cz – Imunoterapie v onkologii)

Anti-PD-L1 inhibitory tvoří skupinu monoklonálních protilátek zaměřených proti ligandu PD-L1 (Programmed Death Ligand-1), který je exprimován na povrchu nádorových buněk i buněk nádorového mikroprostředí. Vazba PD-L1 na receptor PD-1 na T-lymfocytech vede k utlumení imunitní odpovědi a k úniku nádoru před imunitním dohledem. Blokáda PD-L1 tuto interakci přerušuje, čímž dochází k uvolnění tzv. imunitní brzdy a k obnově cytotoxické aktivity T-lymfocytů (16).

V klinické praxi jsou nejčastěji využívány tři přípravky: atezolizumab (Tecentriq®), durvalumab (Imfinzi®) a avelumab (Bavencio®).

Atezolizumab se v České republice používá především v léčbě karcinomu plic, močového měchýře a v kombinaci s bevacizumabem také u hepatocelulárního karcinomu (HCC).

Durvalumab se osvědčil jako konsolidační léčba po chemoradioterapii u lokálně pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) a u karcinomu močového měchýře.

Avelumab je indikován k terapii karcinomu Merkelových buněk a renálního karcinomu. (Zdroj: Česká onkologická společnost – Přehled imunoterapií).

Anti-LAG-3 inhibitory představují nejnovější skupinu checkpoint inhibitorů a zároveň nejrecentněji schválené preparáty z této skupiny. Jejich cílovou strukturou je LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3), imunitní kontrolní receptor exprimovaný na aktivovaných T-lymfocytech, NK buňkách a regulačních T-buňkách (Treg). LAG-3 inhibuje signalizaci přes T-buněčný receptor (TCR) a přispívá k funkčnímu vyčerpání T-buněk, podobně jako receptor PD-1 (17).

Prvním klinicky schváleným zástupcem této skupiny je relatlimab, který se používá v kombinaci s nivolumabem (kombinace Opdualag®) u pokročilého melanomu. Tato kombinace prokázala zvýšenou účinnost zejména u pacientů rezistentních na monoterapii anti-PD-1 protilátky. V České republice je léčba kombinací nivolumabu a relatlimabu dostupná od roku 2024 v rámci specializovaných onkologických center (Zdroj: EMA – European Public Assessment Report for Opdualag).

### Výhody, omezení a výzvy terapie checkpoint inhibitorů

Výhodou inhibitorů kontrolních bodů je, že mohou u některých pacientů přinést dlouhodobou remisi, která dříve nebyla možná. U některých nádorů byla prokázána signifikantní prodloužená doba bez progresu a v některých případech i zvýšení celkového přežití. Obzvláště nadějně jsou pak výsledky spojené s léčbou vysoce imunogenních nádorů, jako je maligní melanom nebo NSCLC (18, 19). Na druhou stranu existují i významná omezení a rizika. Mezi nejzávažnější patří imunitně podmíněné nežádoucí účinky (immune-related adverse events, irAE), které mohou mít povahu autoimunitních reakcí a postihnout různé orgány (kůži, trávicí trakt, jaterní

system, endokrinní orgány aj.). Intenzita těchto komplikací může být značná a limituje použití ICI v první linii nebo u pacientů s komorbiditami (20). Další významnou výzvou je fakt, že pouze 15–30 % pacientů s pevnými nádory na tuto léčbu reaguje – zbylá většina buď nereaguje vůbec, nebo se u nich po čase vyvine rezistence. Výjimkou je melanom a nádory s poruchou mismatch repairu, kde odpověď na terapii je až okolo 60 % (21).

## Moderní buněčné terapie

### Dendritické vakcíny

Dendritické vakcíny využívají schopnosti dendritických buněk (DC) prezentovat antigeny a aktivovat specifickou T-buněčnou odpověď. V klinické praxi se tyto buňky získávají z monocytů periferní krve pacienta metodou leukaferézy. Následně se in vitro kultivují v přítomnosti růstových faktorů (např. GM-CSF, IL-4), které indukují jejich diferenciaci na nezralé dendritické buňky s výraznou fagocytární aktivitou. Do těchto buněk se poté vnášejí nádorově specifické antigeny, a to buď ve formě definovaných proteinů (např. PSA, NY-ESO-1, MAGE-A1), nebo pomocí inaktivovaných nádorových buněk. Tento proces, označovaný jako „pulzování“ antigenem, vede k prezentaci specifických epitopů na MHC molekulách dendritických buněk. Po následné maturaci (např. pomocí TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> či TLR ligandů) jsou zralé DC buňky aplikovány pacientovi – obvykle subkutánně nebo intradermálně. V místě aplikace dochází k jejich migraci do spádových lymfatických uzlin, kde prezentují antigeny naivním T-lymfocytům a indukují specifickou cytotoxickou odpověď vůči nádorovým buňkám.

Dendritické vakcíny mají obecně velmi příznivý bezpečnostní profil, minimální systémovou toxicitu a mohou být kombinovány s dalšími terapeutickými modalitami, jako jsou checkpoint inhibitory nebo chemoterapie (22, 23).

Významným příkladem českého přínosu v této oblasti je vakcína DCVAC/PCa, vyvinutá společností SOTIO Biotech. (Více na: SOTIO Biotech Clinical Pipeline, 2025).

### Adoptivní buněčná imunoterapie (Adoptive Cell Immunotherapy, ACI)

Adoptivní buněčná imunoterapie (ACI) je metoda, při které jsou imunitní buňky pacienta izolovány, laboratorně aktivovány, namnoženy do vyšších počtů a navraceny zpět do organismu.

Nejčastěji se používají pro tento účel cytotoxické CD8+ T-lymfocyty, v menší míře pak NK buňky a NKT buňky. Izolaci těchto buněk z nádoru, případně z periferní krve, a jejich expanzi in vitro pomocí cytokinů (např. IL-2, IL-15) se jejich počet a cytotoxická aktivita výrazně zvýší. Po aplikaci zpět do těla pacienta mohou tyto buňky účinně likvidovat nádorové buňky (24). Výhodou využití tumor-infiltrujících lymfocytů (TIL) je jejich antigenní specifita, která vychází z předchozího kontaktu s nádorovými antigeny. Nevýhodou je naopak jejich nízký počet a technická náročnost izolace ve srovnání s periferními imunitními buňkami, které jsou dostupné ve větším množství. Tím lze současně také vysvětlit, proč zatím není adoptivní transfer široce zavedenou metodou. Překážkou širšího zavedení je především složitost přípravy, nutnost personalizované výroby konkrétní vakcíny a potřeba specializovaných center. Dalším

rizikem je systémová imunitní reakce, zvaná syndrom uvolnění cytokinů, které byla popsána u některých pacientů po podání této terapie (25).

U metastazujícího maligního melanomu je terapie využívající TILs považována za neefektivnější formu imunoterapie, přičemž kompletní remise byla popsána až u 20 % pacientů s metastazujícím melanomem, u nichž všechny ostatní modalities selhaly (26, 27). Klinické studie prokázaly, že ACI dosahuje vyšší léčebné odpovědi než terapie checkpoint inhibitory (např. ipilimumab) či cílené inhibitory B-Raf (vemurafenib). ACI je v současnosti testována i u karcinomu plic, vaječníků a močového měchýře (28, 29).

### CAR T-buněčná terapie (Chimeric Antigen Receptor T-cells)

Terapie pomocí CAR T buněk představuje jednu z nejpokročilejších forem adoptivní buněčné imunoterapie. V tomto přístupu jsou T-lymfocyty pacienta geneticky modifikovány, aby exprimovaly chimérický antigenní receptor (CAR), umělý protein spojující část TCR (T-cell receptoru) a monoklonální protilátky proti specifickému nádorovému antigenu.

Tento receptor umožňuje T-lymfocytům rozpoznat a zničit nádorové buňky nezávisle na MHC molekulách, což výrazně zvyšuje jejich účinnost. Aktuálně používané CAR T buňky třetí generace obsahují i kostimulační domény (např. CD28, 4-1BB, OX40), které zvyšují proliferaci, přežívání a efektorové funkce těchto buněk (29). Klinické výsledky spojené s aplikací jsou mimořádné obzvláště u pacientů s hematologickými malignitami. Nejzásadnější změny spojené s kompletní remisí u více než 80 % pacientů byly pozorovány u diagnózy akutní lymfoblastické leukemie (ALL) (30). V ČR je CAR T terapie dostupná ve specializovaných centrech v rámci léčby hematologických malignit – zejména ALL, CLL, ne Hodgkinových lymfomů a mnohočetného myelomu.

Přípravky jako axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) a tisagenlecleucel (Kymriah®) jsou registrovány EMA, avšak jejich vysoká cena (cca 475 000 USD za dávku) představuje zásadní ekonomickou bariéru širší dostupnosti. (Zdroj: SÚKL – CAR-T terapie v ČR, 2024).

### Protinádorové mRNA vakcíny

Protinádorové mRNA vakcíny představují moderní přístup imunoterapie, který využívá molekuly mRNA k indukci imunitní odpovědi proti nádorovým antigenům. Po podání je mRNA přeložena v buňkách hostitele do specifických nádorových proteinů, které jsou následně prezentovány imunitnímu systému. To vede k aktivaci T-lymfocytů, které dokážou rozpoznat a cíleně ničit nádorové buňky exprimující dané antigeny. Tento typ vakcín je považován za perspektivní strategii personalizované léčby nádorových onemocnění, protože umožňuje cílit na individuální mutace přítomné v nádoru pacienta. V České republice jsou protinádorové mRNA vakcíny zatím převážně ve fázi klinického výzkumu a nejsou běžně dostupnou standardní léčbou.

### Imunoterapie na bázi virů

Dalším směrem výzkumu v imunoterapii jsou onkolytické viry, které cíleně infikují a ničí nádorové buňky, přičemž zároveň stimulují imunitní systém k jejich rozpoznání. To je dáno tím, že virem infikovaná nádorová buňka podléhá infekci, rozpadá se a uvolňuje do svého okolí velké množství nádorových antigenů, které jsou následně rozpoznávány dendritickými buňkami a ty předávají informace o antigenech T buň-

kám, které zprostředkovávají další likvidaci nádorových buněk. Využívají se buď přirozeně se vyskytující viry s tropismem k nádorovým buňkám, nebo geneticky modifikované viry (adenoviry, herpesviry, reoviry, vakcinie apod.). Genetické modifikace zvyšují selektivitu a imunogenicitu virů, např. vložení genu pro GM-CSF (růstový faktor dendritických buněk) nebo HIF-1 (hypoxií indukovaný faktor), který aktivuje virovou replikaci pouze v hypoxickém mikroprostředí nádoru (31).

Talimogen laherparepvec (Imlygic®) je dosud jediný onkolytický virus schválený ke klinickému použití v Evropské unii Evropskou lékařskou agenturou (EMA). Jedná se o geneticky modifikovaný herpetický virus exprimující GM-CSF, určený k léčbě pokročilého maligního melanomu (32).

## Závěr

Moderní imunoterapie dnes představuje dynamicky se rozvíjející oblast onkologie, která nabízí nejen nové terapeutické možnosti, ale

i hlubší porozumění tomu, jak lze mobilizovat vlastní obranné mechanismy organismu proti nádoru. Imuno-onkologie změnila vnímání onkologické léčby svým posunem od samotné destrukce tumoru k cílené modulaci imunitní odpovědi, jejímž základem jsou checkpoint inhibitory, monoklonální protilátky, bispecifické protilátky a ADC. Tyto přístupy mohou u vybraných nemocných navodit dlouhodobé remise až vyléčení, zejména u imunogenních nádorů a při správné volbě biomarkerů (PD-L1, dMMR/MSI-H, TMB aj.). Současně však vyžadují pečlivou selekci pacientů a management imunitně podmíněných nežádoucích účinků i ekonomických a organizačních nároků péče. Dynamicky se rozvíjejí také buněčné a virové strategie (TIL, CAR-T, onkolytické viry), které rozšiřují spektrum možností a otevírají prostor pro kombinované režimy. Budoucnost protinádorové léčby bude stát na personalizovaných, biomarkery řízených imunologických postupech propojujících biologii nádoru s unikátní imunitní odpovědí každého pacienta.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Finotello F, Trajanoski Z. Quantifying tumor-infiltrating immune cells from transcriptomics data. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 Jul;67(7):1031-1040. doi: 10.1007/s00262-018-2150-z. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29541787; PMCID: PMC6006237.
- Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res.* 2015 May;3(5):436-43. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0064. PMID: 25941355; PMCID: PMC5012642.
- Tufail M, Jiang CH, Li N. Immune evasion in cancer: mechanisms and cutting-edge therapeutic approaches. *Sig Transduct Target Ther* 10, 227 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02280-1>.
- Zhang M, Liu C, Tu J, et al. Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives, current developments, and future directions. *Mol Cancer.* 2025 May 7;24(1):136. doi: 10.1186/s12943-025-02305-x. PMID: 40336045; PMCID: PMC12057291.
- Sun S, Liu L, Zhang J, et al. The role of neoantigens and tumor mutational burden in cancer immunotherapy: advances, mechanisms, and perspectives. *J Hematol Oncol.* 2025 Sep 2;18(1):84. doi: 10.1186/s13045-025-01732-z. PMID: 40898324; PMCID: PMC12406617.
- He X, Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. *Cell Res* 30, 660-669 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0343-4>.
- McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J.* 2006;26:154-8. PMID: 16789469; PMCID: PMC1888599.
- Kawai K, Miyazaki J, Joraku A, et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: current understanding and perspectives on engineered BCG vaccine. *Cancer Sci.* 2013 Jan;104(1):22-7. doi: 10.1111/cas.12075. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23181987; PMCID: PMC7657210.
- Im SJ, Lee K, Ha SJ. Harnessing IL-2 for immunotherapy against cancer and chronic infection: a historical perspective and emerging trends. *Exp Mol Med.* 2024(56):1900-1908. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01301-3>.
- Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies (Basel).* 2020 Jul 20;9(3):34. doi: 10.3390/antib9030034. PMID: 32698317; PMCID: PMC7551545.
- Shouse G. Update on bi-specific monoclonal antibodies for blood cancers. *Curr Opin Oncol.* 2023 Sep 1;35(5):441-445. doi: 10.1097/CCO.0000000000000966. Epub 2023 Jul 5. PMID: 37551951.
- Fu Z, Li S, Han S, et al. Antibody drug conjugate: the „biological missile“ for targeted cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther.* 2022(7):93. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
- Shiravand Y, Khodadadi F, Khashani SMA, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol.* 2022 Apr 24;29(5):3044-3060. doi: 10.3390/curroncol29050247. PMID: 35621637; PMCID: PMC9139602.
- Arafat Hossain M. A comprehensive review of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment. *Int Immunopharmacol.* 2024 Dec 25;143(Pt 2):113365. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113365. Epub 2024 Oct 23. PMID: 39447408.
- Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood.* 2018 Jan 4;131(1):58-67. doi: 10.1182/blood-2017-06-741033. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29118008; PMCID: PMC6317697.
- Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(5):1111-1122. doi: 10.1080/21645515.2019.1571892. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30888929; PMCID: PMC6605868.
- Li Y, Ju M, Miao Y, Zhao L, et al. Advancement of anti-LAG-3 in cancer therapy. *FASEB J.* 2023 Nov;37(11):e23236. doi: 10.1096/fj.202301018R. PMID: 37846808.
- Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *The Lancet.* 2021;398(10304):1002-1014. doi:10.1016/S0140-6736(21)01206-X
- Tang S, Qin C, Hu H, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Progress, Challenges, and Prospects. *Cells.* 2022 Jan 19;11(3):320. doi: 10.3390/ce11030320. PMID: 35159131; PMCID: PMC8834198.
- Conroy, M., Naidoo, J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. *Nat Commun* 13, 392 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-27960-2>
- Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J. immunotherapy cancer.* 2019(7):306. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0805-8>
- Timmerman JM, Levy R. Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy. *Annu Rev Med.* 1999;50:507-29. doi: 10.1146/annurev.med.50.1.507. PMID: 10073291.
- Maeng HM, Olkhanud PB, Black M, et al. Dendritic Cell Cancer Vaccines: A Focused Review. *Methods Mol Biol.* 2025;2926:51-56. doi: 10.1007/978-1-0716-4542-0\_4. PMID: 40266516.
- Du S, Yan J, Xue Y, et al. Adoptive cell therapy for cancer treatment. *Exploration (Beijing).* 2023 Jul 2;3(4):20210058. doi: 10.1002/EXP.20210058. PMID: 37933232; PMCID: PMC10624386.
- Strizova Z, Bartunkova J, Smrz D. The challenges of adoptive cell transfer in the treatment of human renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2019 Nov;68(11):1831-1838. doi: 10.1007/s00262-019-02359-z. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31222485; PMCID: PMC11028041.
- Turcotte S, Donia M, Gastman B, et al. Art of TIL immunotherapy: SITC's perspective on demystifying a complex treatment. *J Immunother Cancer.* 2025 Jan 20;13(1):e010207. doi: 10.1136/jitc-2024-010207. PMID: 39837618; PMCID: PMC11752064.
- Rohaam MW, Borch TH, van den Berg JH, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022 Dec 8;387(23):2113-2125. doi: 10.1056/NEJMoa2210233. PMID: 36477031.
- Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science.* 2015 Apr 3;348(6230):62-8. doi: 10.1126/science.aaa4967. PMID: 25838374; PMCID: PMC6295668.
- Brudno JN, Maus MV, Hinrichs CS. CAR T Cells and T-Cell Therapies for Cancer: A Translational Science Review. *JAMA.* 2024 Dec 10;332(22):1924-1935. doi: 10.1001/jama.2024.19462. PMID: 39495525; PMCID: PMC11808657.
- Sheykhasan M, Manoochehri H, Dama P. Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study. *Cancer Gene Ther.* 2022 Aug;29(8-9):1080-1096. doi: 10.1038/s41417-021-00418-1. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34987176; PMCID: PMC9395272.
- Lin D, Shen Y, Liang, T. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. *Sig Transduct Target Ther.* 2023(8):156 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01407-6>
- Greig SL. Talimogene Laherparepvec: First Global Approval. *Drugs.* 2016 Jan;76(1):147-54. doi: 10.1007/s40265-015-0522-7. PMID: 26620366.

# Hypolipidemická terapie v těhotenství

Pavla Jadrníčková<sup>1,2</sup>, Jan Václavík<sup>1,2</sup>, Filip Dubský<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Interní a kardiovaskulární oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>2</sup>Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Těhotenství je provázeno výraznými metabolickými adaptacemi, včetně fyziologického zvýšení hladin lipidů, zejména low-density lipoprotein cholesterolu (LDL-C), který představuje kauzální rizikový faktor aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (AS KVO). Zvýšené expozice LDL-C během gravidity, zvláště u žen s familiární hypercholesterolemií (FH), přispívají k celoživotnímu kardiovaskulárnímu riziku. Přestože aterosklerotické postižení koronárních tepen je u reprodukčně aktivních žen vzácné, těhotenství ve čtvrté, případně páté dekádě života je stále častější a je spojeno s vyšší prevalencí akutního infarktu myokardu během těhotenství.

Tento přehledný článek shrnuje dostupné strategie léčby dyslipidemie v těhotenství. Nefarmakologická opatření, jako vhodná výživa (např. středomořská dieta) a pravidelná fyzická aktivita, představují základní pilíř. Farmakoterapie je omezená. Jako bezpečné se doporučují sekvestranty žlučových kyselin a LDL aferéza, zatímco ezetimib, PCSK9 inhibitory, bempedoová kyselina a volanesorsen jsou kontraindikovány kvůli nedostatku bezpečnostních dat, přičemž některé nové údaje podporují možnost pokračování statinů u vysoce rizikových pacientek. U závažně zvýšeného Lp(a) může pravidelná LDL aferéza významně snížit aterogenní zátěž.

Monitorování lipidového profilu a individualizovaný přístup, ideálně s multidisciplinárním týmem, jsou klíčové pro minimalizaci rizik pro matku i plod. K optimalizaci farmakologické léčby dyslipidemie v těhotenství a ke stanovení bezpečných terapeutických strategií u žen s vysokým kardiovaskulárním rizikem je potřebný další výzkum.

**Klíčová slova:** aferéza, hypolipidemika, těhotenství, LDL-cholesterol.

## Hypolipidemic therapy in pregnancy

Pregnancy is accompanied by significant metabolic adaptations, including a physiological increase in lipid levels, particularly low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), a causal risk factor for cardiovascular disease. Elevated LDL-C exposure during gestation, especially in women with familial hypercholesterolemia (FH), contributes to lifelong cardiovascular risk. Although atherosclerotic coronary artery disease is rare in women of reproductive age, pregnancy in the fourth and fifth decades of life is becoming increasingly common and is associated with a higher prevalence of acute myocardial infarction during pregnancy. This review summarizes current strategies for managing dyslipidemia during pregnancy. Non-pharmacological measures, such as appropriate nutrition (e.g., Mediterranean diet) and regular physical activity, form the cornerstone of management. Pharmacotherapy is limited: bile acid sequestrants and LDL apheresis are considered safe, while ezetimibe, PCSK9 inhibitors, bempedoic acid, and volanesorsen are contraindicated due to insufficient safety data, although recent evidence supports the continuation of statins in high-risk patients. In cases of markedly elevated Lp(a), regular LDL apheresis can substantially reduce atherogenic burden.

Monitoring of lipid profiles and an individualized approach, ideally within a multidisciplinary team, are essential to minimize maternal and fetal risks. This review highlights the need for further research to optimize pharmacological treatment of dyslipidemia during pregnancy and to establish safe therapeutic strategies for women at high cardiovascular risk.

**Key words:** apheresis, lipid-lowering agents, pregnancy, LDL-cholesterol.

## Úvod

Během těhotenství dochází u matky k významným metabolickým adaptacím, které umožňují růst a vývoj plodu. Tyto změny zahrnují zvýšení hladin lipidů, včetně low-density lipoprotein cholesterolu (LDL-C), který představuje kauzální rizikový faktor AS KVO. Riziko kardiovaskulární příhody se zvyšuje s vyšší koncentrací LDL-C a délkou expozice (1). Období života spojená s vyššími hladinami LDL-C, jako je těhotenství, přispívají k celkové celoživotní zátěži cholesterolem.

Aterosklerotické postižení koronárních tepen je u žen v reprodukčním věku vzácné a výskyt infarktu myokardu v průběhu gravidity patří k ojedinělým klinickým událostem. Dostupná epidemiologická data uvádějí incidenci přibližně jednoho případu na 10 000 porodů. V posledních desetiletích však dochází k posunu mateřského věku směrem k vyšším hodnotám, zejména v důsledku odkládání mateřství z profesních a sociálních důvodů. V České republice byl v roce 2024 věkový průměr prvního těhotenství 30,8 let a téměř 7000 žen bylo prvorodičkami po 40. roce (2). Těhotenství ve čtvrté, případně páté dekádě života je stále častější a je spojeno s vyšší prevalencí aterosklerotických změn koronárního řečiště, přičemž věk představuje významný, avšak neovlivnitelný rizikový faktor aterosklerózy (1, 3). Celková mortalita spojená s infarktem myokardu v těhotenství je srovnatelná s mortalitou u netěhotných žen. Nicméně hemodynamické změny charakteristické pro třetí trimestr gravidity, kdy dochází k maximálnímu zvýšení srdečního výdeje a objemové zátěže oběhu, jsou spojeny s významně zvýšeným rizikem úmrtí. Zvláště vysoké riziko je pozorováno v případech, kdy porod nastává v období do 14 dnů po prodělaném infarktu myokardu, tedy ve fázi, kdy ještě není dokončena reparace ischemicky poškozeného myokardu a jeho náhrada stabilní vazivovou jizvou (3).

Vliv hypolipidemických léků na výsledky těhotenství zůstává ne zcela objasněn (4). Ženy v reprodukčním věku léčené hypolipidemiky mají často vyšší výchozí riziko AS KVO v důsledku dyslipidemie, diabetu mellitu, hypertenze nebo jiných komorbidit, které samy o sobě mohou zvyšovat riziko nepříznivých těhotenských výsledků (5, 6). Tento přehled souhrnně představuje doporučené strategie léčby dyslipidemie v těhotenství.

## Fyziologické změny lipidového metabolismu v těhotenství

### Časné těhotenství (1.–2. trimestr)

Během prvních dvou trimestrů těhotenství dochází k nárůstu lipogeneze a akumulaci tuku v těle matky. Zvýšená citlivost tukové tkáně na inzulin a aktivita lipoproteinové lipázy (LPL) podporují ukládání triglyceridů z cirkulujících lipoproteinů. Endokrinní změny, včetně vyšších hladin estrogenu, progesteronu, kortizolu, leptinu a prolaktinu dále podporují lipogenezi a inhibují lipolýzu. Tato akumulace tuků připravuje zdroje pro pozdější potřeby rostoucího plodu (7).

### Pozdní těhotenství (3. trimestr)

V posledním trimestru se metabolismus mění na katabolický. LPL aktivita klesá, inzulinová rezistence se zvyšuje a lipolýza tukové tkáně je intenzivnější. Uvolněné volné mastné kyseliny jsou transportovány do plodu, glycerol do jater matky, kde slouží k syntéze glukózy a triacylglycerolů. Zvýšené hladiny placentárních hormonů a katecholaminů podporují tento lipolytický stav a přispívají k mateřské hyperlipidemii (8).

Během těhotenství u pacientek bez poruchy metabolismu lipidů dochází fyziologicky ke zvýšení hladin LDL-C přibližně o 30–50 %, high-density lipoprotein cholesterolu (HDL-C) o 20–40 % a triglyceridů o 50–100 % (1, 9), což významně omezuje klinickou použitelnost běžných referenčních hodnot lipidového profilu. Avšak tyto změny vlivem adaptace organismu v těhotenství není třeba léčit.

V posledních letech bylo popsáno spojení mezi aterogenním lipidovým profilem během těhotenství a nepříznivými krátkodobými i dlouhodobými dopady na zdraví matky i dítěte. Zvýšené riziko rozvoje aterogenní dyslipidemie bylo zaznamenáno zejména u specifických rizikových skupin, například u žen s familiární hypercholesterolemií (FH) (1).

## Screening dyslipidemie

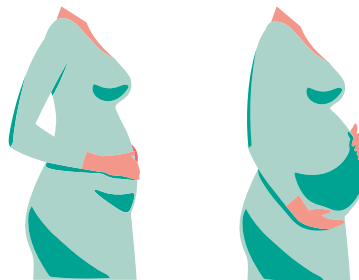
Dosud nejsou dostupná specifická doporučení pro screeningové vyšetření žen, které plánují těhotenství. V české republice by měl na základě vyhlášky č. 70/2012 Sb. probíhat laboratorní screening lipidogramu v dětství pouze u pacientů s rizikovou rodinnou anamnézou,

**Obř. 1.** Fyziologické změny v těhotenství u pacientek bez poruchy metabolismu lipidů

Cílové hodnoty žen bez rizikových faktorů (mmol/l)	
LDL-c	do 3,00
HDL-c	do 2,10
TAG	do 1,70

### ČASNÉ TĚHOTENSTVÍ

Zvyšující se inzulinorezistence tkání  
Lipogeneze  
Akumulace tuků v těle matky



Vrcholící hyperlipidemie (mmol/l)	
LDL-c	do 4,50
HDL-c	do 2,94
TAG	do 3,40

### POZDNÍ TĚHOTENSTVÍ

Vysoká inzulinová rezistence  
Eskalace lipolytické aktivity  
Vrcholící hyperlipidemie

**Obr. 2.** Fyziologické změny v lipidogramu v průběhu těhotenství

	Měsíce těhotenství		
	1.–2.	3.–7.	8.–9.
<b>Celkový cholesterol</b>	↓	↑↑	↑
<b>LDL-C</b>	↓	↑	↑
<b>HDL-C</b>	—	↑	↑
<b>Triglyceroly</b>	↓	↑↑↑	↑↑

a to v 5 nebo 13 letech věku. V dospělosti pak je odběr lipidogramu reprodukce schopné ženy zahrnut v preventivní prohlídce v 18, 30, 40, 50 letech, i přesto stále některé ženy mohou být stran dyslipidemie primodiagnostikovány až v průběhu těhotenství. Golwalova studie odhalila u až 25 % těhotných v prvním trimestru abnormální hodnoty lipidogramu (10).

## Léčba v těhotenství

Jak již bylo zmíněno, v těhotenství dochází fyziologicky ke zvýšení LDL cholesterolu, avšak u pacientek s FH bude absolutní nárůst hodnot spojen s velmi vysokým rizikem AS KVO. Prekoncepčně se doporučuje jejich kardiovaskulární vyšetření k posouzení rizika, včetně echokardiografického hodnocení tlakového gradientu přes aortální chlopu a kořen aorty a, je-li to možné, CT koronární angiografie k posouzení přítomnosti ischemické choroby srdeční (CAD). Pacientky s FH by měly být poučeny, že těhotenství je spojeno se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a může být potenciálně život ohrožující (11).

## Dietní a pohybová opatření

Ve většině případů postačuje v těhotenství nefarmakologická léčba. Výživa a životní styl mají klíčový vliv na vývoj plodu a zdraví matky. Těhotné ženy s poruchami lipidů by se měly vyhýbat přísné restriktivním dietám a preferovat kardioprotektivní stravovací vzorce, například středomořskou dietu. Ta zahrnuje ovoce, zeleninu, celozrnné produkty, libové bílkoviny (kuřecí, krůtí, skopové, ryby), mléčné výrobky a omezující syrové či nedořazené maso, ryby s vysokým obsahem rtuti a alkohol (38–40). Dodržování těchto zásad je mimo jiné spojeno se sníženým rizikem gestačního diabetu, preeklampsie, poporodní deprese a dětské adipozity (12).

Pravidelná fyzická aktivita během těhotenství snižuje kardiovaskulární i metabolické riziko, nadměrné přibírání na váze a symptomy poporodní deprese. Aerobní a silový trénink je proto vhodný před, během i po těhotenství (13).

## Hypolipidemická farmakoterapie v těhotenství

Historicky byla hypolipidemická farmakoterapie v těhotenství ukončována z důvodu omezených bezpečnostních dat. U těhotných žen s FH a těžkou hypercholesterolemií jsou v současnosti jako terapie první linie doporučovány sekvestranty žlučových kyselin a LDL aferéza. Aferéza je vyhrazena pro ženy s homozygotní formou FH, výjimečně lze užít i pro ženy s velmi těžkou heterozygotní formou FH. Naopak ostatní terapie jako blokátory PCSK9, ezetimib a bempedoová kyselina nejsou v těhotenství povoleny pro nedostatek klinických dat (14). Donedávna byly striktně kontraindikovány i statiny.

## Cholestyramin

Patří do skupiny vazačů žlučových kyselin. Ve střevě brání jejich reabsorpci, což zvyšuje přeměnu endogenního cholesterolu na žlučové kyseliny a snižuje hladiny celkového a LDL-C. Sekundárně navýšení VLDL částic může zvyšovat triglyceridy, proto je nutno léčit s opatrností u pacientek s vysokými hodnotami triglyceridů (TAG). Např. dle souhrn údajů o léčivém přípravku se preparát Vasosan má užívat s opatrností při TAG > 3,4 mmol/l. I přesto, že se jedná o první linii léčby těhotných s hypercholesterolemií byla při užívání sekvestrantů žlučových kyselin pozorována překvapivě vysoká rizika pro matku i plod, zejména u cholestyraminu, a to ve vztahu k předčasnému porodu a nízké porodní hmotnosti plodu (15). Účinnost cholestyraminu při snižování LDL-C byla popsána převážně ve starších studiích, často prováděných u mužů nebo žen mimo fertilitní období. V monoterapii snižuje LDL-C o 20–30 % (16). FDA klasifikuje cholestyramin v těhotenství jako kategorii C. Jedna z mála kontrolovaných studií u těhotných žen prokázala kratší délku těhotenství při léčbě cholestyraminem ve srovnání s kyselinou ursodeoxycholovou, avšak zde šlo o studii na pacientkách s intrahepatální cholestázou a bez FH (17). Potenciální fetální rizika souvisejí pravděpodobně se sníženou absorpcí vitaminů rozpustných v tucích, přičemž byly popsány i případy fetálního intrakraniálního krvácení u plodů pacientek léčených cholestyraminem, taktéž však pouze na souboru pacientek s intrahepatální cholestázou (18).

## Lipoproteinová aferéza

Lipoproteinová aferéza (LA) je extrakorporální metoda umožňující fyzikální odstranění LDL cholesterolu a jiných lipoproteinů např. lipoproteinu(a) z krve pacienta. LA je léčebnou možností u pacientů s familiární hypercholesterolemií a ischemickou chorobou srdeční v případech, kdy maximálně tolerovaná terapie dietou či farmaky nevedou dostatečnému snížení LDL-C (19). Žádná přesná doporučení, kdy zvážit aferézu, nejsou dostupná, respektive téměř každý stát má svá vlastní. Dle prof. Blahy a kolektivu je rozumné zvážit léčbu pomocí LDL aferézy u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a hladinou LDL-C nad 4,9 mmol/l (190 mg/dl); u pacientů bez ischemické choroby srdeční, avšak s vysokým rizikem onemocnění (daným hladinou LDL-C nad 6,4 mmol/l (250 mg/dl), výskytem předčasné ischemické choroby srdeční u příbuzného prvního stupně a přítomností jednoho nebo více dalších rizikových faktorů) nebo k léčbě všech pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií vzhledem k velmi vysokému riziku ischemické choroby srdeční a nedostatečné odpovědi na běžnou hypolipidemickou léčbu (20).

Stejně tak doporučení stran cut-off hodnot a zavedení LDL aferézy u těhotných nejsou k dispozici. Japonská společnost pro aterosklerózu uvádí, že LDL aferézu je vhodné zvážit u těhotné ženy, pokud jde o homozygotní FH nebo pacientku s heterozygotní formou a přítomným AS KVO (21). Těhotným ženám s familiární hypercholesterolemií se pak doporučuje týdenní či čtrnáctidenní režim aferézy (11). Je nutné si uvědomit, že dostupná doporučení stran terapie v těhotenství vycházejí převážně z jednotlivých kazuistik či jejich sérií. Význam LA v managementu těhotenství u homozygotní familiární hypercholesterolemie na základě kazuistik úspěšných gravidit je opakovaně doložen (22, 23).

V poslední době se čím dál více skloňuje i význam LA v léčbě závažně zvýšeného lipoprotein(a), který jako takový je až 6x atherogennější než samotná částice LDL-C. Kazuistika Marlega-Linert J et al. dokumentuje, že pravidelná LA během těhotenství vedla k výraznému snížení Lp(a) a LDL-C, stabilizaci rizika AS KVO pacientky (24).

## Statiny

Ačkoliv byly statiny od roku 1987 považovány za kontraindikované v těhotenství, v současnosti zůstávají kontraindikovány pouze v období laktace. Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) doporučil odstranění kontraindikace v těhotenství na základě komplexního přehledu dostupných dat, včetně observačních studií, které neprokázaly jasné zvýšení rizika závažných vrozených vad při expozici statinům (25). Pokračování statinové terapie v těhotenství tak může být ve Spojených státech amerických zvaženo u žen s FH nebo manifestním AS KVO, zatímco u ostatních těhotných žen se doporučuje léčbu přerušit (14). Tento přístup je podpořen několika recentními metaanalýzami, které prokazují nízké riziko spojené s užíváním statinů v těhotenství (26, 27), přičemž klíčová data přinesla kohortová studie Bateman et al. zahrnující 1 152 těhotenství exponovaných statinům (28). Užívání statinu v těhotenství však dosud neschválila Evropská léková agentura. V Evropě tak nadále platí kontraindikace statinů v těhotenství.

## Ezetimib

Ezetimib snižuje absorpci cholesterolu z apikální membrány enterocytů a v kombinaci se statiny vede k dalšímu snížení LDL-C o přibližně 22–23 %. O jeho bezpečnosti v období těhotenství bohužel zatím nemáme dostupné údaje (29). Předklinické studie na zvířatech ukázaly, že ezetimib prochází placentou a vysoké dávky mohou být spojeny s některými skeletálními nálezy u potomstva, i když relevance těchto nálezů pro člověka zůstává nejasná (30).

## PCSK9 blokátory

Mezi perspektivní nové přístupy patří inhibitory proprotein convertázy subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9). Například inclisiran, siRNA inhibitor PCSK9, který se vyznačuje krátkým biologickým poločasem, ale dlouhodobým účinkem na snížení LDL-C (31). Genetické studie však naznačují možné zvýšení rizika vrozených vad při celooorganismové inhibici PCSK9 (32). Na druhou stranu útechou nám mohou být dosavadní poznatky z léčby biologickými monoklonálními inhibitory PCSK9, které nenačují komplikace pro zachycená těhotenství na této terapii (33). Pro jakékoli komplexní závěry však máme stále málo informací.

## Ostatní přístupy v léčbě hypercholesterolemie

Informace o rizicích pro matku či plod v důsledku léčby moderními medikamenty v léčbě vysokých hodnot LDL-C, jako je Lomitapid a Evinacumab či bempedoová kyselina, nejsou t. č. dostupné. Zejména vzhledem ke kontraindikaci této léčby v těhotenství a recentnímu uvedení medikamentů na trh.

Další experimentální možností budoucnosti je genová editace ANGPTL3 pomocí CRISPR-Cas9, která vykazuje výrazné snížení lipidových parametrů, avšak její bezpečnost v těhotenství musí být teprve ověřena (34).

## Omega-3 mastné kyseliny

Údaje o bezpečnosti omega-3 mastných kyselin v těhotenství jsou omezené. Meta-analýza 70 studií ukázala, že omega-3 polynenasycené mastné kyseliny během těhotenství snižují riziko předčasného porodu (< 37 týdnů), velmi předčasného porodu (< 34 týdnů), perinatální úmrtnosti a nízké porodní hmotnosti. Možné je mírné zvýšení rizika zvýšené hmotnosti dítěte nad 90. percentilem pro daný týden těhotenství (35).

Dávky omega-3 až 4 g/den představují účinnou terapii u těžké hypertriglyceridemie, zejména u pacientek s vysokým rizikem pankreatitidy (TG > 5,6 mmol/l) i v kombinaci s fenofibrátem, pokud přínosy převyšují rizika (36). Nutno zmínit, že daná doporučení se zabývají zejména dyslipidemií a rizikem pankreatitidy, vyjádření u těhotných pacientek stran terapie omega-3 mastných kyselin ve smyslu kardioprotekce nebyla dostatečně prozkoumána.

## Fibráty

Fibráty mohou snižovat LDL-C zvýšením clearance LDL nebo změnou velikosti a složení LDL částic (37). Zkušenosti s fenofibrátem v těhotenství jsou omezené, spíše na podkladu jednotlivých kazuistik, avšak dostupná data neprokazují zvýšené riziko vrozených vad (38). Podle doporučení American Heart Association lze zvážit fenofibrát nebo gemfibrozil ve druhém trimestru u těhotných žen s velmi vysokými triglyceridy > 5,6 mmol/l (500 mg/dl) (39). Směrnice ESC 2021 i update pro léčbu dyslipidemií z roku 2025 poskytují jen omezené informace o léčbě triglyceridů v těhotenství. Terapie fibráty nemá relevantní důkazy o snižování výskytu AS KVO (40).

## Volanesorsen

Volanesorsen je antisense oligonukleotid druhé generace, který inhibuje mRNA apolipoproteinu C-III (apo C-III). Výrazně zvyšuje aktivitu lipoproteinové lipázy a hormon-senzitivní lipázy a prostřednictvím dalších mechanismů podporuje odbourávání triglyceridů v organismu. Tento lék byl vyvinut především k léčbě závažné hypertriglycerodemie při syndromu familiární chylomikronemie. K tomuto dni byly publikovány jednotky případů těhotenství na této terapii, zdá se, že ani jedno nebylo negativně ovlivněno léčbou (41).

## Závěr

Těhotenství je obdobím výrazných změn lipidového metabolismu, které mohou mít krátkodobé i dlouhodobé důsledky pro zdraví matky i dítěte. Monitorování lipidového profilu v těhotenství může představovat důležitý nástroj k identifikaci žen s vysokým kardiovaskulárním rizikem a umožnit cílenou intervenci v průběhu života matky i potomka. Léčba těhotné ženy vyžaduje individuální přístup často z rukou odborníka v oboru.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Mulder JWCM, Kusters DM, Roeters Van Lennepe JE, Hutten BA. Lipid metabolism during pregnancy: consequences for mother and child. *Curr Opin Lipidol*. 2024;35(3):133-140. doi:10.1097/MOL.0000000000000927.
- Národní Registr Reprodukčního Zdraví. <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-registr-reprodukcnioho-zdravi>
- Ascarelli M, Grider A, Hsu H. Acute myocardial infarction during pregnancy managed with immediate percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Obstet Gynecol*. 1996;88(4):655-657. doi:10.1016/0029-7844(96)00288-8.
- Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol*. 2016;10(5):1081-1090. doi:10.1016/j.jacl.2016.07.002.
- Cao L, Du Y, Zhang M, et al. High maternal blood lipid levels during early pregnancy are associated with increased risk of congenital heart disease in offspring. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(10):1806-1813. doi:10.1111/aogs.14225.
- Papazoglou AS, Moysidis DV, Panagopoulos P, et al. Maternal diabetes mellitus and its impact on the risk of delivering a child with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):7685-7694. doi:10.1080/014767058.2021.1960968.
- Ryan EA, Enns L. Role of Gestational Hormones in the Induction of Insulin Resistance\*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(2):341-347. doi:10.1210/jcem-67-2-341.
- Martin-Hidalgo A, Holm C, Belfrage P, Schotz MC, Herrera E. Lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and mRNA in rat adipose tissue during pregnancy. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 1994;266(6):E930-E935. doi:10.1152/ajpendo.1994.266.6.E930.
- Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(5):482.e1-482.e8. doi:10.1016/j.ajog.2009.05.032.
- Golwala S, Dolin CD, Nemiroff R, et al. Feasibility of Lipid Screening During First Trimester of Pregnancy to Identify Women at Risk of Severe Dyslipidemia. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(10):e028626. doi:10.1161/JAHA.122.028626.
- Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023;44(25):2277-2291. doi:10.1093/eurheartj/ehad197.
- Healthy Pregnancy: What Foods to Eat When Pregnant. Last Updated 01 August 2021. <https://www.eufic.org/en/healthy-living/article/healthy-pregnancy-what-foods-to-eat-when-pregnant> (accessed on 19 July 2025).
- Davenport MH, Kathol AJ, Mottola MF, et al. Prenatal exercise is not associated with fetal mortality: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2019;53(2):108-115. doi:10.1136/bjsports-2018-099773.
- De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy. *Eur Heart J*. 2025;46(43):4462-4568. doi:10.1093/eurheartj/ehaf193.
- Jadrnickova P, Vaclavik J, Jarkovsky J, Zouharova A. Maternal and fetal outcomes of various lipid-lowering treatment regimens during pregnancy: insights from the czech national registry 2012-2023. *Eur Heart J*. 2025;46(Supplement\_1):ehaf784.3444. doi:10.1093/eurheartj/ehaf784.3444.
- FDA. Cholestyramine powder for suspension. <https://fda.report/DailyMed/ac385fd-9-fb8c-461f-959c-322c38f4515e>.
- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Gastroenterology*. 2005;129(3):894-901. doi:10.1053/j.gastro.2005.06.019.
- Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1995;102(2):169-170. doi:10.1111/j.1471-0528.1995.tb09077.x.
- Gordon BR, Stein E, Jones P, Illingworth DR. Indications for low-density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol*. 1994;74(11):1109-1112. doi:10.1016/0002-9149(94)90461-8.
- Bláha V, Zadák Z, Bláha M, et al. (Selection criteria for treatment of severe hyperlipoproteinemias with LDL apheresis). *Cas Lek Cesk*. 1998;137(14):424-429.
- Makino H, Koezuka R, Tamanaha T, et al. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein Apheresis. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(8):679-687. doi:10.5551/jat.RV17033.
- Bláha M, Veletová K, Blaha V, Lánská M, Žák P. Pregnancy in homozygous familial hypercholesterolemia—A case series. *Ther Apher Dial*. 2022;26(S1):89-96. doi:10.1111/1744-9987.13841.
- Ogura M, Makino H, Kamiya C, et al. Lipoprotein apheresis is essential for managing pregnancies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Seven case series and discussion. *Atherosclerosis*. 2016;254:179-183. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.018.
- Marlega-Linert J, Wartecka-Zielińska K, Wydra D, Fijałkowski M, Gruchala M, Mickiewicz A. Case report: lipoprotein apheresis reduces the risk of cardiovascular events and prolongs pregnancy in a woman with severely elevated lipoprotein(a), cardiovascular disease, and a high risk of preeclampsia. *Front Med*. 2023;10:1190446. doi:10.3389/fmed.2023.1190446.
- FDA Requests Removal of Strongest Warning Against Using Cholesterol-Lowering Statins During Pregnancy. Published online August 14, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-requests-removal-strongest-warning-against-using-cholesterol-lowering-statins-during-pregnancy>.
- Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013;120(4):463-471. doi:10.1111/1471-0528.12066.
- McGrogan A, Snowball J, Charlton RA. Statins during pregnancy: a cohort study using the General Practice Research Database to investigate pregnancy loss. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(7):843-852. doi:10.1002/pds.4176.
- Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*. 2015;350(mar17 10):h1035-h1035. doi:10.1136/bmj.h1035.
- Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: A pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):251-261. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016.
- Wild R, Feingold KR. Effect of Pregnancy on Lipid Metabolism and Lipoprotein Levels. (Updated 2023 Mar 3). In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. *Endotext* (Internet). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498654/>.
- Ray KK, Kallend D, Leiter LA, et al. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *Eur Heart J*. 2022;43(48):5047-5057. doi:10.1093/eurheartj/ehac615.
- Ardissino M, Slob EAW, Reddy RK, et al. Genetically proxied low-density lipoprotein cholesterol lowering via PCSK9-inhibitor drug targets and risk of congenital malformations. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(8):955-965. doi:10.1093/eurjpc/zwad402.
- Noseda R, Bedussi F, Panchaud A, Ceschi A. Safety of Monoclonal Antibodies Inhibiting PCSK9 in Pregnancy: Disproportionality Analysis in Vigibase®. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;116(2):346-350. doi:10.1002/cpt.3269.
- Laffin LJ, Nicholls SJ, Scott RS, et al. Phase 1 Trial of CRISPR-Cas9 Gene Editing Targeting ANGPTL3. *N Engl J Med*. 2025;393(21):2119-2130. doi:10.1056/NEJMoa2511778.
- Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, ed. Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(11). doi:10.1002/14651858.CD003402.pub3.
- Agarwala A, Dixon DL, Gianos E, et al. Dyslipidemia management in women of reproductive potential: An Expert Clinical Consensus from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2024;18(5):e664-e684. doi:10.1016/j.jacl.2024.05.005.
- Fruchart JC. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARα): At the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):1-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.008.
- Grady J, Clifford C, Treadwell MC, Parikh ND, Satishchandran A. Use of fenofibrate for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol*. 2023;79(2):e84-e86. doi:10.1016/j.jhep.2023.04.014.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11). doi:10.1161/CIR.0000000000000678.
- Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Heart Group, ed. Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2017(3). doi:10.1002/14651858.CD009753.pub2.
- Wanninayake S, Ochoa-Ferraro A, Patel K, Ramachandran R, Wierzbicki AS, Dawson C. Two successful pregnancies in patients taking Volanesorsen for familial chylomicronemia syndrome. *JIMD Rep*. 2024;65(4):249-254. doi:10.1002/jimd.12435.

# Primární aldosteronismus: diagnostika a léčba v klinické praxi

Ondřej Petrák

3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Primární hyperaldosteronismus je nejčastější příčinou sekundární endokrinní hypertenze s prevalencí 5–14 % mezi hypertoniky. Je způsoben autonomní nadprodukcí aldosteronu z kůry nadledvin vedoucí k retenci sodíku s rozvojem hypertenze často provázené významnou hypokalemií. Ve srovnání s esenciální hypertenzí je onemocnění spojeno s vyšším kardiovaskulárním a renálním rizikem nezávisle na výši krevního tlaku. Článek přehledně shrnuje patofyziologii, klinické projevy a komplikace primárního hyperaldosteronismu a zaměřuje se na praktický diagnostický postup včetně indikací ke screeningu, interpretace poměru aldosteron/renin, konfirmačních testů a role selektivních odběrů z nadledvinných žil. Součástí je přehled současných terapeutických možností zahrnujících chirurgickou léčbu jednostranných forem a farmakoterapii antagonisty mineralokortikoidního receptoru. Včasná diagnostika a cílená léčba významně snižují orgánové komplikace a zlepšují prognózu pacientů.

**Klíčová slova:** primární hyperaldosteronismus, renin, aldosteron, separované odběry, spironolakton, eplerenon.

## Primary aldosteronism: diagnosis and treatment in clinical practice

Primary aldosteronism is the most common cause of secondary endocrine hypertension, with a prevalence of 5–14% among hypertensive patients. It is caused by autonomous aldosterone overproduction from the adrenal cortex, leading to sodium retention and the development of hypertension, often accompanied by significant hypokalemia. Compared with essential hypertension, primary aldosteronism is associated with an increased cardiovascular and renal risk, independent of blood pressure levels. This article provides a concise overview of the pathophysiology, clinical manifestations, and complications of primary aldosteronism and focuses on a practical diagnostic approach, including indications for screening, interpretation of the aldosterone-to-renin ratio, confirmatory testing, and the role of adrenal venous sampling. Current therapeutic options are reviewed, encompassing surgical treatment of unilateral disease and pharmacological therapy with mineralocorticoid receptor antagonists. Early diagnosis and targeted treatment significantly reduce end-organ damage and improve patient prognosis.

**Key words:** primary aldosteronism, renin, aldosterone, adrenal venous sampling, spiro lactone, eplerenone.

## Charakteristika onemocnění

Syndrom způsobený autonomní nadprodukcí aldosteronu z kůry nadledvin podmíněný buď bilaterální hyperplazií (idiopatická forma), anebo unilaterálním adenomem nadledviny, další varianty jsou vzácné (Tab. 1). Jedná se, nejčastější formu endokrinní hypertenze s prevalencí mezi 5–14 % v populaci hypertoniků, nejčastěji mezi 30. a 50. rokem života, více u žen než u mužů (1, 2).

## Patofyziologie onemocnění

Nadprodukce aldosteronu je charakterizována mírnou expanzí plazmatického volumu, retencí sodíku a zvýšenou periferní rezistencí (Obr. 1). Jedná se o krajní formu sůl senzitivní (nizkoreninové) hypertenze. Aldosteron zvyšuje krevní tlak prostřednictvím retence sodíku zprostředkované mineralokortikoidními receptory v ledvinách. Mineralokortikoidní receptor je lokalizován v cytosolu a po vazbě ligandu vytváří ligand-receptorový kom-

plex, který vstupuje do jádra a váže se ke specifickým sekvencím nukleotidů (promotorům) sousedícím s geny, jejichž transkripci aktivuje. Největší výskyt je v buňkách distálního tubulu, ale nalezneme je i ve sběrných kanálcích ledviny, v epitelálních buňkách slinných žláz a tlustého střeva.

## Geneticky podmíněné formy – familiární hyperaldosteronismus (FH)

Vzácné autozomálně dominantní formy s neúplnou penetrací se objevují v dětství a adolescenci (Tab. 2) (3). Jsou charakterizované vět-

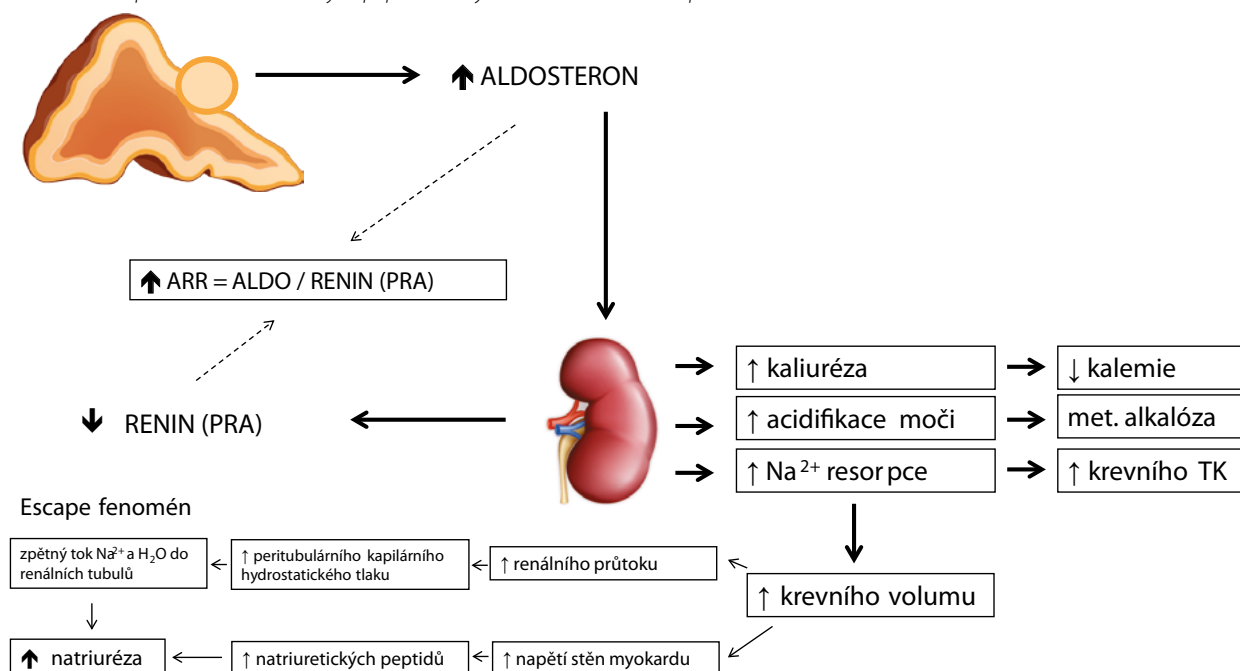
**Tab. 1.** Přehled všech forem primárního hyperaldosteronismu a jejich frekvence

Typ	Frekvence (%)
Idiopatický hyperaldosteronismus	50–70
Aldosteron produkující adenom	30–40
Unilaterální hyperplazie	5–8
Aldosteron produkující adrenokortikální karcinom	< 1
Familiární hyperaldosteronismus I.–IV. typu	vzácný
Aldosteron produkující ovariální tumor	extrémně vzácný

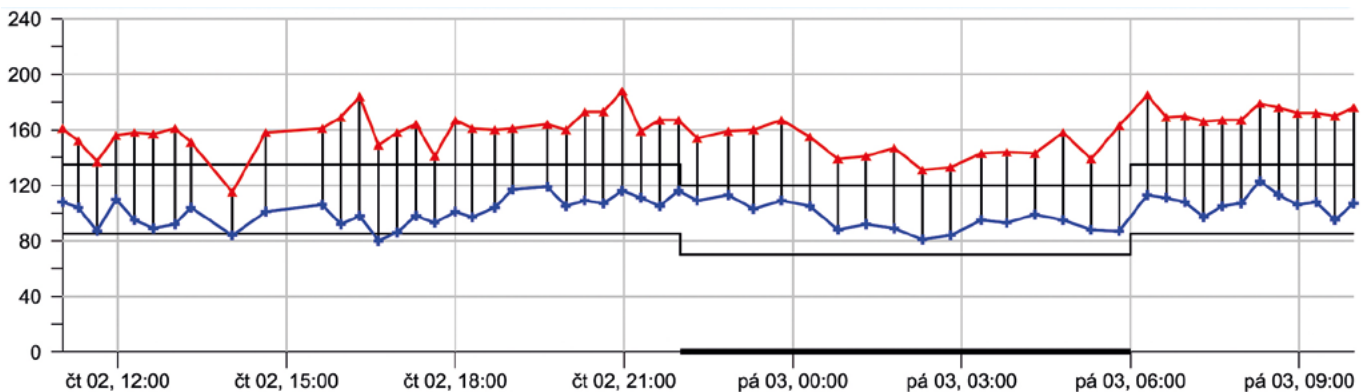
**Tab. 2.** Geneticky podmíněné formy primárního hyperaldosteronismu. MRA – antagonist mineralokortikoidního receptoru (spironolakton, eplerenon), PASNA – Primary Aldosteronism, Seizures, Neurologic Abnormalities (3)

Subtyp	Genová mutace	Charakteristika	Terapie
FH-I	CYP11B1/CYP11B2 (chimerický gen)	DXM suprezibilní forma Výskyt aneurysmat tepen CNS s rizikem hemoragické CMP	Dexamethason v nízké dávce 0,125–0,25 mg na noc MRA
FH-II	CLCN2	Mutace chloridového kanálu	MRA
FH-III	KCNJ5	Mutace kaliového kanálu. V dětství i bilaterální formy	MRA, bilaterální adrenalectomie
FH-IV	CACNA1H	Mutace kalciového kanálu	MRA
PASNA syndrom	CACNA1D	Epileptické záchvaty, neurologické abnormality a srdeční vady	MRA

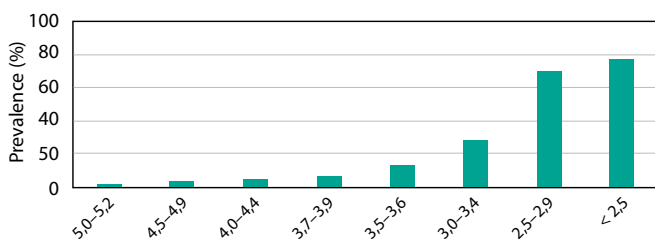
**Obr. 1.** Mechanismus účinku aldosteronu. Aktivace mineralokortikoidních receptorů vede k nadměrné syntéze Na<sup>+</sup> ATPázy, vzestupu množství amiloridem inhibovatelných Na kanálů a zvýšení aktivity epitelálního sodíkového kanálu v apikální membráně buněk distálního kanálku. Výsledkem je zvýšená reabsorpce Na<sup>+</sup> a retence tekutin v organismu. Natrium je v ledvinách směňováno za kalium a protony vodíku, což způsobí zvýšení kaliurezy, acidifikaci moči a u těžších forem primárního hyperaldosteronismu může vést až k rozvoji metabolické alkalózy. Zvýšená proximální i distální reabsorpce bikarbonátů udržuje alkalózu, jejíž tíže závisí na stupni hypokalemie. Ke ztrátám draslíku dochází kontinuálně s pokračující expozicí ledvin nadbytku mineralokortikoidů. Naproti tomu se hladiny natriemie nezvyšují nad určitou úroveň, neboť se začne uplatňovat tzv. escape fenomén s únikem sodíku do moči. Tento fenomén je zřejmě důsledkem působení natriuretických peptidů a zvýšeného intrarenálního perfuzního tlaku.



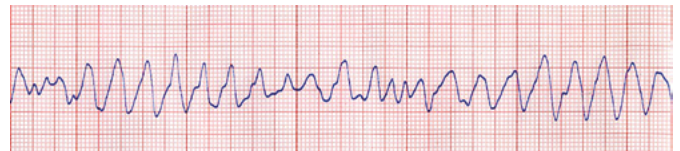
**Obr. 2.** Záznam 24hodinového monitorování krevního tlaku. 37letý muž s primárním hyperaldosteronismem na terapii verapamilem a doxazosinem. Průměrný TK za 24 hodin byl 158/100 mm Hg a TF 67/min, ve dne 163/102 mm Hg, TF 74/min a v noci 149/96 mm Hg, TF 54/min. Nedochází k dostatečnému nočnímu poklesu TK (non-dipper)



**Obr. 3.** Prevalence primárního hyperaldosteronismu dle tíže kalemie (4)



**Obr. 4.** 58letá žena s prodlouženým QT-intervalem s polymorfní komorovou tachykardií (torsade des pointes). Po přijetí zjištěna těžká hypokalemie 1,8 mmol/l (5)



## Komplikace a důsledky primárního hyperaldosteronismu

Negativní působení aldosteronu je příčinou častějších kardiovaskulárních komplikací u pacientů s primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s esenciálními hypertoniky (Obr. 5) (6).

### U koho pomýšlíme na primární hyperaldosteronismus?

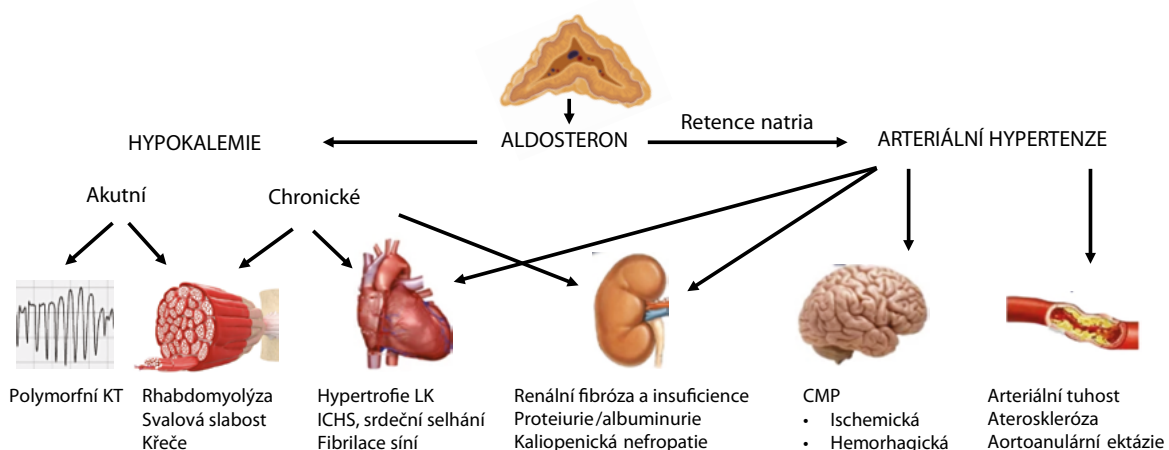
Současná doporučení navrhují základní laboratorní screening provádět u všech hypertoniků (7, 8). Důvodem je významné zpoždění diagnózy o mnoho let až desetiletí vedoucí k vyšší kardiovaskulární a renální morbiditě a snížení kvality života oproti pacientům s včas-

nou diagnózou (9). Takové plošné vyšetření všech hypertoniků je však spojeno s větší finanční zátěží pro zdravotní systém a současně může přinést možný problém při hodnocení laboratorních výsledků, zejména u pacientů na kombinační antihypertenzní léčbě. Nadále tedy považujeme za vhodné zvažovat diagnostiku PA především v následujících situacích (Tab. 3).

## Diagnostika

Na prvním místě je vždy laboratorní diagnostika, teprve poté volíme zobrazovací vyšetření. Nevystavujeme pacienta zbytečně radiaci s představou, co kdyby tam něco bylo.

**Obr. 5.** Komplikace a důsledky primárního hyperaldosteronismu jsou jednak důsledkem hypokalemie, a jednak vysokého krevního tlaku. K výši krevního tlaku u primárního hyperaldosteronismu mohou přispívat další biologické účinky aldosteronu, zprostředkované mineralokortikoidními receptory v ostatních tkáních, jistě potencované doprovodnou hypernatremií. U pacientů s déle trvajícím formami primárního hyperaldosteronismu byla popsána vysoká prevalence hypertrofie levé komory srdeční a ischemie myokardu, cerebrovaskulárních příhod a renální insuficience. Aldosteron má rychlý negenomický účinek zprostředkovaný interakcí s mineralokortikoidním receptorem, který vede k poškození cév, stimuluje fibrózu myokardu a ledvin s albuminurií, takže tyto změny nejsou pouze důsledkem přítomné hypertenze



## Laboratorní vyšetření

Základním screeningovým vyšetřením je poměr plazmatický aldosteron / plazmatický renin (ARR – aldosterone/renin ratio) (Obr. 1). Zároveň by však měla být hladina aldosteronu vyšší nebo alespoň na horní hranici normy, neboť samotná suprese plazmatické reninové aktivity doprovází i jiné formy nízkoreninové hypertenze. Ačkoliv se jedná o screeningové vyšetření, jeho senzitivita není optimální. Při trvajícím podezření a negativě prvního vyšetření je vhodné jeho další opakování s odstupem. Hraniční hodnoty ARR, které vedou k podezření na PH, se liší v závislosti na použité jednotce a laboratorní metodě (stanovení přímého imunoreaktivního reninu či plazmatické reninové aktivity). Záleží také na metodice stanovení aldosteronu (imunoesej nebo kapalinová chromatografie). „Cut-off“ hodnoty jsou v tabulce 4.

## Příprava před vyšetřením

Ačkoliv aktuální doporučení zmiňují možnost stanovení bez ohledu na léčbu s následnou interpretací na základě užívané farmakoterapie, je

**Tab. 3.** U koho pomýšlet na primární hyperaldosteronismus?

Hypokalemie – spontánní, ale i navozená diuretikem
Rezistentní hypertenze
Juvenilní hypertenze a/nebo CMP do 50 let
Nejbližší příbuzní pacienta s primárním hyperaldosteronismem
Incidentalom nadledviny spojený s hypertenzí a/nebo hypokalemií
Přítomnost orgánového postižení větší míry, než by odpovídalo tíži arteriální hypertenze

**Tab. 4.** Hraniční hodnoty (cut-off) poměru aldosteron/renin (ARR) pro primární hyperaldosteronismus dle volené metody stanovení analytů a jednotek koncentrací (7)

		PRA (ng/ml/h)	PRA (pmol/l/min)	DRC (mU/l)	DRC (ng/l)
Imunoesej	Aldosteron (ng/dl)	20	1,55	2,5	4,0
	Aldosteron (pmol/l)	555	43	70	111
LC-MS/MS	Aldosteron (ng/dl)	15	1,16	1,8	2,8
	Aldosteron (pmol/l)	416	32	52	82

**Obr. 6.** Příprava před stanovením poměru aldosteron/renin (ARR)

Změna  
antihypertenzní  
terapie

10–14 dní (spironolakton, eplerenon 4 týdny)

Non-DHP BKK (Verapamil SR)  
Alfa 1-blokátor (Doxazosin)  
Centrální AH (Moxonidin)

Bez vysazení terapie provádíme vyšetření u vysoce rizikových a polymorbidních nemocných (ICHS se systolickou dysfunkcí, po CMP).

Substituce  
hypokalemie

Kalium chloratum

Ženy

Laboratorní testy při vysazené HAK v časně folikulární fázi menstruačního cyklu, tj. cca 7–10 dní po ukončeném cyklu.

Odběr krve po ránu, pacient by měl být již nejméně 2 hodiny probuzen (stát či chodit).

lépe pacienta před diagnostikou připravit tak, aby došlo k minimálnímu ovlivnění hormonů renin-aldosteronového systému (Obr. 6). Faktory ovlivňující ARR a možná interpretace je ukázána v tabulkách 5 a 6.

## Konfirmační supresní test

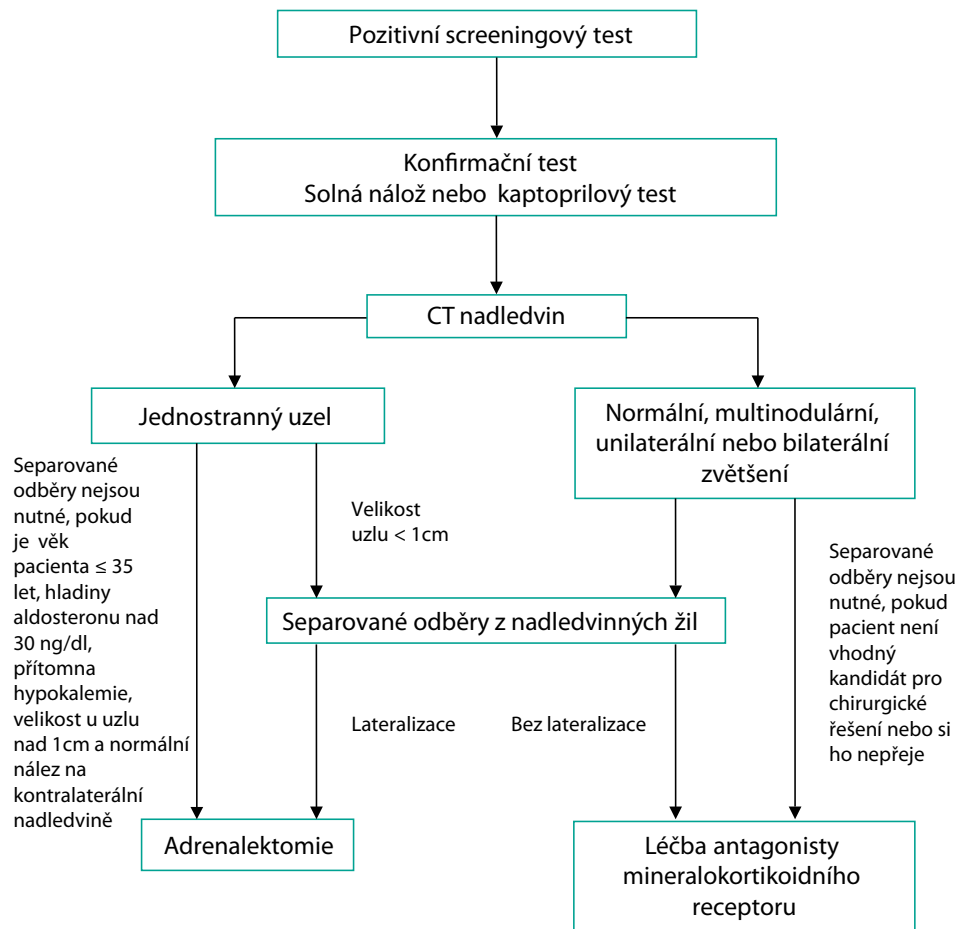
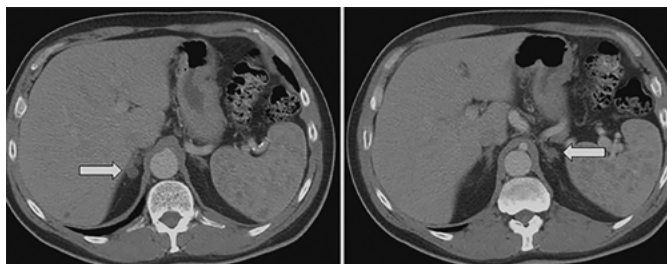
Diagnózu primárního hyperaldosteronismu je ve většině případů nutné definitivně potvrdit některým z konfirmačních testů (Obr. 7). Test není nutno provádět u zcela jednoznačných případů. Principem těchto testů je posouzení míry supresibility aldosteronu po různých podnětech. Nejčastěji se provádí test se zátěží solí ve formě infuze 2 litrů fyziologického roztoku během 4 hodin nebo kaptoprilový test. Při užití testu s infuzí fyziologického roztoku u pacientů s primárním

**Tab. 5.** Interpretace ARR. **Tučně** jsou označeny léky či klinické stavy, které mohou výrazně ovlivnit hodnoty ARR (7)

Falešně pozitivní ARR	Falešně negativní ARR
<b>Betablokátoři</b>	<b>Diuretika včetně MRA</b>
Centrální alfa 2-agonisté (α-methyldopa)	Inhibitor ACE a AT-1 blokátory
Přímé inhibitory reninu	Přímé inhibitory reninu
Nesteroidní analgetika	DHP-blokátory Ca kanálu
<b>Poškození ledvin</b>	SGLT-2 inhibitory
Nadměrný příjem NaCl v potravě	Hypokalemie
	Restrikce NaCl v potravě
	Antidepresiva typu SSRI
	<b>Hormonální antikoncepce</b> (progestin <b>drospirenon</b> , kombinace estrogeneru a progesteronu)

**Tab. 6.** Příklady interpretace. V prvním případě jsou hodnoty ARR vysoké a nález může být mylně interpretován jako primární hyperaldosteronismus. Chybí však vysoká hladina aldosteronu či alespoň v horním pásmu normy. V tomto případě se může jednat o nízkoreninovou (volumdependentní) esenciální hypertenzi, léčbu betablokátořem či pokles reninu ve stáří (nad 70 let) nebo vzácný Gordonův syndrom. Druhý případ splňuje kritéria pro primární hyperaldosteronismus. Na ARR musíme pohlížet vždy v širším kontextu

Stanovený hormon	1. případ	2. případ	Cut-off
ALDO (ng/dl)	10	20	15
DRI (ng/l)	0,2	0,4	0,5
<b>ARR</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>4,0</b>
Kalemie (mmol/l)	3,7	3,5	3,8

**Obr. 7.** Algoritmus postupu v diagnostice a léčbě primárního hyperaldosteronismu**Obr. 8.** CT vyšetření nadledvin ukazuje bilaterální expanze nadledvin. CT charakteristiky pro adenom jsou malé homogenní útvary, většinou oválné s hladkými okraji, bez vaskularizace a s nativní densitou pod 10 HU

hyperaldosteronismem nedochází po 4 hodinách k dostatečné supresi plazmatického aldosteronu (pod 7,8 ng/dl resp. 217 pmol/l nebo při stanovení metdou LC-MS/MS pod 5,8 ng/dl resp. 162 pmol/l) (7).

### Zobrazovací vyšetření

Po biochemickém potvrzení primárního hyperaldosteronismu následuje buď CT nebo MRI vyšetření nadledvin k posouzení morfologie kůry nadledvin s případným ozřejměním adenomu či hyperplazie (Obr. 8). Onemocnění však může být způsobeno mikroadenomem, který je pod hranici detekce obou metod a na druhé straně přítomná expanze nadledviny může být jen afunkčním adenomem, jejichž výskyt narůstá s věkem. Samotná zobrazovací metoda v lokalizační diagnostice není dostatečná. Jedinou výjimku tvoří nález jednostran-

ného hypodenzního solitárního adenomu nadledviny většího než 1 cm u osob do 35 let s plně vyjádřenou klinickou symptomatologií a výrazně zvýšeným plazmatickým aldosteronem ( $\geq 30$  ng/dl) (7). Zde je možné rovnou indikovat operační řešení. V ostatních případech se v současnosti k posouzení lateralizace nadprodukce aldosteronu volí selektivní odběry z nadledvinných žil.

### Separované odběry z nadledvinných žil (AVS – adrenal venous sampling)

Slouží k potvrzení unilaterální nadprodukce aldosteronu. Provádí se katetrizací pravé a levé nadledvinné žíly přes věnu femoralis. Vyšetření provádí invazivní radiolog. Komplikovanější je nasondování pravé nadledvinné žíly, která ústí přímo do dolní duté žíly (Obr. 9). O dostatečné selektivitě odběru nás informuje až stanovení koncentrace kortizolu v jednotlivých odběrech a jejich srovnání s hodnotami v dolní duté žíle (poměr nad 1,4). Následně se pro posouzení stranové nadprodukce v selektivních odběrech hodnotí poměr aldosteron/kortizol (AC) – za signifikantní je považována hodnota nad 4 (7).

### Terapie

#### Chirurgická léčba

V případě, že byla diagnostikována jednostranná nadprodukce aldosteronu v důsledku adenomu či hyperplazie, je indikována

**Tab. 7.** Některé vlastnosti a dávkování steroidních MRA. Plného efektu dosahují tyto léky za 4–6 týdnů od zahájení a dávku řídíme hodnotami krevního tlaku, kalemii, renálními funkcemi a hladinou reninu (cílem jsou hodnoty DRC nad 10 mU/l nebo PRA nad 1,0 ng/ml/h) (7)

	Forma	Biologický poločas eliminace (hod)	Nežádoucí účinky	Dávkování
<b>Spironolakton</b>	„Pro-drug“ forma (na aktivní formu kanrenon se metabolizuje v játrech)	17–22	<b>Muži:</b>	50–100 mg 1x denně
			<ul style="list-style-type: none"> <li>■ bolestivá gynekomastie</li> <li>■ poruchy libida</li> <li>■ erektilní dysfunkce</li> </ul>	
			<b>Ženy:</b>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>■ poruchy menstruačního cyklu</li> </ul>	
<b>Eplerenon</b>	Aktivní forma	3–5	Nemá specifické	50–100 mg 2x denně

Eplerenon může mít potenciální interakce s nondihydropyridinovými blokátory kalciového kanálu (verapamil a diltiazem), které působí jako mírné až středně silné inhibitory CYP3A4. V případě současného podávání této skupiny léků s eplerenonem je doporučováno nepřekračovat dávku 25 mg eplerenonu denně.

**Obr. 9.** Katetrizace pravé nadledvinné žíly, jak je patrna pod RTG kontrolou (foto: VFN)

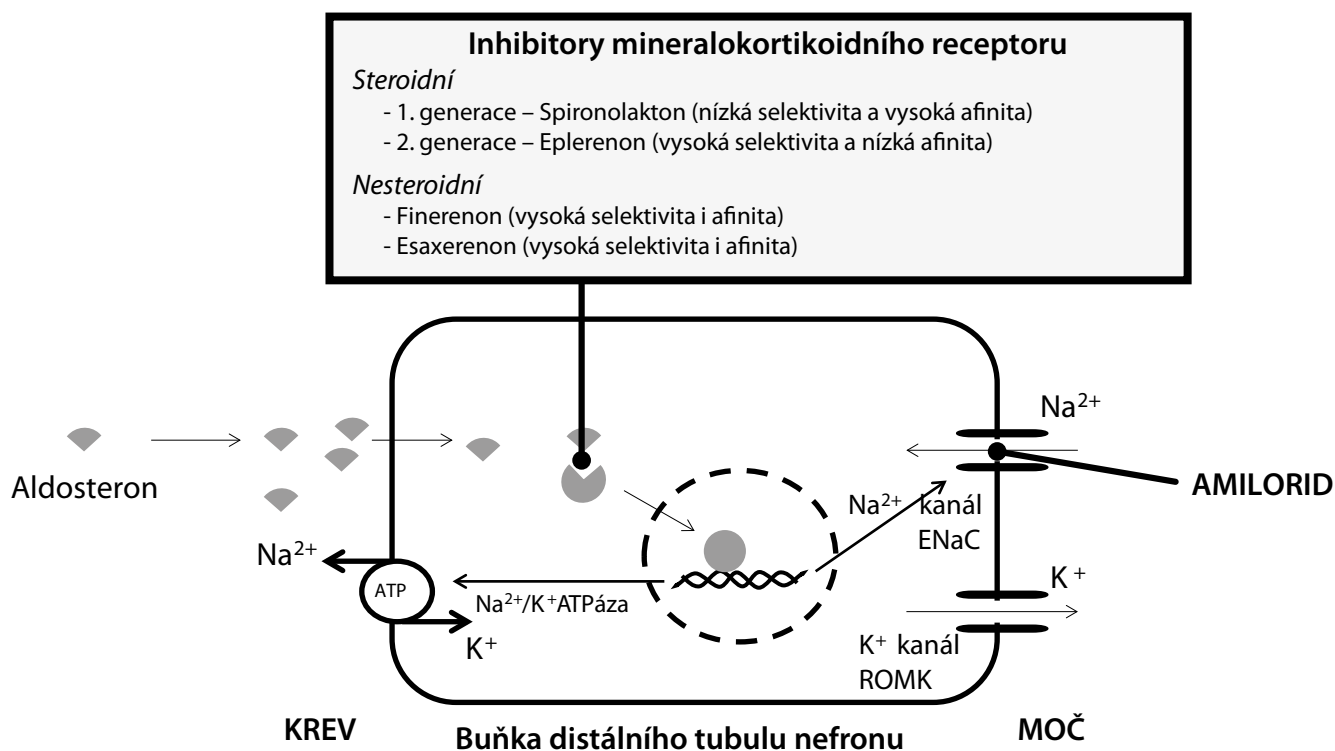


laparoskopická adrenalectomie. Chirurgické řešení nabízí možnost trvalého vyléčení. Pooperačně dochází k poklesu krevního tlaku prakticky u všech pacientů, ale v dlouhodobém sledování přetrvává normotenze přibližně ve 30–72 % případů. Rozhodující je věk pacienta, pohlaví, délka trvání onemocnění (< 5 let), menší počet antihypertenziv (< 2), stav renálních funkcí a pozitivní odpověď na léčbu spironolaktonem (10, 11). Přetrvávání hypertenze po operaci může být také způsobena koincidencí primárního hyperaldosteronismu s esenciální hypertenzí.

### Farmakologická léčba

Ve všech ostatních případech je základní léčbou primárního hyperaldosteronismu farmakoterapie blokátorem mineralokortikoidního receptoru (MRA) – spironolaktonem nebo eplerenonem (Tab. 7, Obr. 9) (12). Eplerenon je novější a selektivnější MRA a lze jej indikovat u pacientů, u nichž se při léčbě spironolaktonem objeví hormonálně podmíněné

**Obr. 10.** Mechanismus působení léků inhibujících tvorbu a biologické působení aldosteronu. V epiteliálních buňkách distálního nefronu se nachází mineralokortikoidní cytoplazmatický receptor (MR), který se aktivuje po vazbě aldosteronu a vstupuje do jádra, kde inicializuje transkripci DNA a následnou syntézu strukturálních a regulačních proteinů, které zvyšují aktivitu iontových kanálů (epiteliální sodíkový kanál (ENaC) inhibovatelný amiloridem, draslíkového kanálu (ROMK – renal outer medullary potassium channel) a sodíko/draslíkové ATPázové pumpy). Výsledný efekt vede k reabsorpci sodíku a zvýšené exkreci draslíku z primární moči



nežádoucí účinky, jako je bolestivá gynekomastie, erektilní dysfunkce či poruchy menstruačního cyklu.

Plného efektu dosahují tyto léky za 4–6 týdnů od zahájení a dávku řídíme hodnotami krevního tlaku, kalemíí, renálními funkcemi a hladinou reninu (cílem jsou hodnoty DRC nad 10 mU/l nebo PRA nad 1,0 ng/ml/h) (7).

V případě intolerance obou léků nezbyvá než podávání amiloridu připraveného magistraliter ve vyšších dávkách (5–15 mg denně). Tato léčba však neovlivňuje působení aldosteronu, pouze inhibuje sodíkový kanál ENaC na luminární straně tubulu. Mechanismus působení jednotlivých léků je uveden v obrázku 10. Finerenon (nesteroidní MRA) dosud nemá dostatek dat a nelze jej v této indikaci předepsat. Ve fázi klinického testování jsou inhibitory aldosteron-syntázy, blokující syntézu aldosteronu v kortexu nadledviny, jež by v budoucnu mohly být v této diagnóze přínosné.

## Závěr

Primární hyperaldosteronismus je nejčastější příčinou sekundární endokrinní hypertenze s významným dopadem na morbiditu pacientů. Onemocnění je charakterizováno autonomní nadprodukcí aldosteronu vedoucí k hypertenzi a časté hypokalemii. Ve srovnání s esenciální hypertenzí je spojeno s vyšším kardiovaskulárním a renálním rizikem. Diagnostika je založena primárně na laboratorním screeningu pomocí

poměru aldosteron/renin, jehož interpretace vyžaduje znalost ovlivňujících faktorů. V případě pozitivního screeningu je často nutné diagnózu potvrdit konfirmačními testy a následně provést lokalizační diagnostiku. Zobrazovací metody samy o sobě nestačí a klíčovou roli má selektivní odběr z nadledvinných žil při rozhodování o léčbě. U jednostranných forem představuje chirurgická léčba potenciálně kurativní řešení s významným efektem na krevní tlak. U bilaterálních forem je základem léčby farmakoterapie antagonisty mineralokortikoidního receptoru. Včasná diagnostika a cílená léčba zásadně snižují riziko orgánového poškození a zlepšují dlouhodobou prognózu pacientů. Česká centra zabývající se touto problematikou, kde je možno pacienta konzultovat a objednat, jsou uvedena na webu České společnosti pro hypertenzi ([www.hypertension.cz](http://www.hypertension.cz)).

## Key points

- Nejčastější sekundární endokrinní hypertenze (prevalence 5–14 %).
- Vyšší KV a renální riziko než u esenciální hypertenze.
- Typická kombinace: arteriální hypertenze (často těžká) + hypokalemie.
- Základní screening: poměr aldosteron/renin (ARR).
- AVS = klíč k určení lateralizace.
- Chirurgie = kurativní u unilaterálních forem.
- MRA (spironolakton/eplerenon) = základ léčby bilaterálních forem.
- Včasná diagnostika významně zlepšuje prognózu.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Libianto R, Russell GM, Stowasser M, et al. Detecting primary aldosteronism in Australian primary care: a prospective study. *Med J Aust.* 2022;216(8):408-412.
2. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1811-1820.
3. Mulatero P, Scholl UJ, Fardella CE, et al. Familial hyperaldosteronism: an European Reference Network on Rare Endocrine Conditions clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 2024;190(4):G1-G14.
4. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, et al. Prevalence of Hypokalemia and Primary Aldosteronism in 5100 Patients Referred to a Tertiary Hypertension Unit. *Hypertension.* 2020;75(4):1025-1033.
5. Zelinka T, Holaj R, Petrák O, et al. Life-threatening arrhythmia caused by primary aldosteronism. *Med Sci Monit.* 2009;15(12):CS174-CS177.
6. Rossi GP, Bisogni V, Bacca A, et al. Primary Aldosteronism: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(22):2799-2811.
7. Adler GK, Stowasser M, Correa RR, et al. Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(9):2453-2495.
8. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018.
9. Ananda RA, Gwini SM, Long KM, et al. Diagnostic Delay and Disease Burden in Primary Aldosteronism: An International Patient Survey. *Hypertension.* 2024;81(2):348-360.
10. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):689-699.
11. Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(10):1929-1936.
12. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):51-59.

# Vztah fibrilace síní a demence

**Petra Kratochvílová**

II. interní klinika FN Plzeň

Fibrilace síní (FS) je celosvětově nejčastější setrvalá srdeční arytmie, která aktuálně postihuje přibližně 2–4 % populace. Její prevalence neustále stoupá a očekává se, že okolo roku 2050 by jí mohlo celosvětově trpět kolem 100 milionů pacientů (1). Demence postihuje aktuálně 5–7 % populace starší 60 let, v roce 2050 se očekává ztrojnásobení této hodnoty. Toto onemocnění vede ke snížení soběstačnosti, závislosti na druhé osobě a zvýšení celkové mortality. (2) V posledních letech přibývají důkazy o souvislosti mezi FS a zvýšeným rizikem kognitivního úpadku a demence. Cílem tohoto přehledu je shrnout nejnovější epidemiologické údaje, patofyziologické mechanismy a možnosti prevence tohoto vztahu na základě publikovaných studií. Dostupná data potvrzují, že FS, zejména diagnostikovaná ve středním věku, významně zvyšuje riziko jak celkové, tak časně demence. Důsledná kontrola rizikových faktorů a adekvátní léčba, mohou toto riziko snížit.

**Klíčová slova:** fibrilace síní, demence, antikoagulace.

## The relationship between atrial fibrillation and dementia

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia worldwide and currently affecting approximately 2–4 % of the population. Its prevalence continues to rise, and by around 2050, the number of patients with AF is expected to approach 100 million (1). Dementia currently affects 5–7 % of individuals over the age of 60, and its prevalence is projected to triple by 2050 (2). This disease leads to loss of independence, increased need for long-term care, and higher overall mortality. In recent years, accumulating evidence has suggested an association between AF and an increased risk of cognitive decline and dementia. The aim of this review is to summarize the most recent epidemiological data, pathophysiological mechanisms, and preventive strategies underlying this relationship, based on published studies. Available data confirm that AF, particularly when diagnosed in midlife, significantly increases the risk of both overall and early-onset dementia. Careful control of cardiovascular risk factors and adequate treatment may reduce this risk.

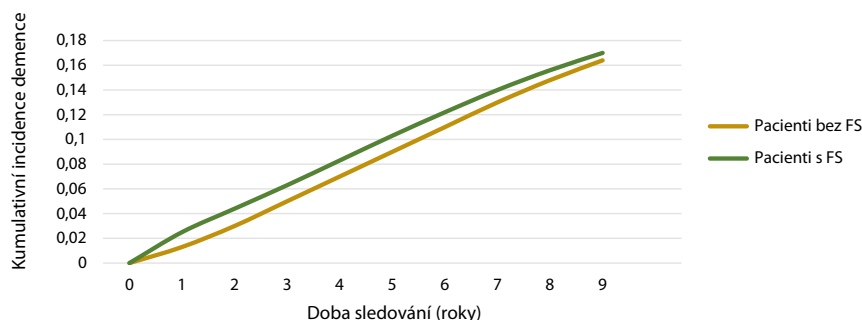
**Key words:** atrial fibrillation, dementia, anticoagulation.

V poslední době bylo provedeno větší množství studií, které prokázaly vztah mezi fibrilací síní a rizikem vzniku demence. Výsledky těchto studií naznačují, že větší incidence vzniku demence je u nemocných, u kterých byla fibrilace síní zjištěna ve věku 45–69 let a čím déle byly pacienti vystaveni fibrilaci síní, tím rychleji u nich docházelo k poklesu kognitivních funkcí. U osob nad 70let věku se zdá, že riziko vzniku demence nestoupá výrazněji oproti běžné populaci. Zvýšené riziko nalézáme u vzniku demence vaskulárního a smíšeného typu, ne však u Alzheimerovy demence (3, 4).

Tyto výsledky potvrzuje také studie španělských autorů prezentovaná na kongresu EHRA 2025, která zkoumala vztah fibrilace síní (FS) a demence na rozsáhlé katalánské kohortě. Bylo sledováno celkem 2 520 839 pacientů ve věku nad 45 let po dobu 13 let. Výsledky ukázaly,

že FS představuje nezávislý rizikový faktor demence u pacientů mladších 70 let (HR 1,21;  $P < 0,001$ ), zatímco u osob starších 70 let tato asociace významná nebyla. Nejvýraznější souvislost byla zjištěna u demence s časným nástupem (early-onset dementia, EOD), tedy při vzniku symptomů před 65. rokem věku (HR 1,36;  $P < 0,001$ ). Z této studie stejně jako ve většině ostatních případů byli vyloučeni pacienti s historií proděláním CMP, který je sám o sobě považován za silný nezávislý rizikový faktor demence a kognitivní úpadek po CMP může vzniknout nezávisle na přítomnosti fibrilace síní (2, 5).

Dostupné metaanalýzy přitom neprokázaly zvýšenou incidenci demence u populace mladší 55 let, což lze pravděpodobně vysvětlit lepší adherencí k antikoagulační léčbě, nižší zátěží komorbidit a celkově nízkým výskytem FS i demence v této věkové skupině. Nové výzkumy

**Obr. 1.** Kumulativní incidence demence u pacientů s nově vzniklou fibrilací síní (AF) a bez ní (upraveno podle 4)

naznačují, že časná diagnóza FS, zejména ve středním věku, je spojena s výrazně vyšším rizikem demence – u pacientů mladších 70 let bylo riziko zvýšeno přibližně o 21 % a u demence s nástupem před 65 lety dokonce o 36 %.

Pokud se zaměříme na mechanismy vzájemného ovlivňování, zjistíme, že fibrilace síní a demence sdílejí řadu společných rizikových faktorů – patří sem faktory životního stylu (nedostatek fyzické aktivity, nadměrná konzumace alkoholu, kouření), kardiometabolické rizikové faktory (obezita, dyslipidemie, hypertenze, diabetes mellitus) i kardiovaskulární onemocnění (ateroskleróza, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční). Kromě těchto dobře známých a sdílených rizikových faktorů však může FS přispívat k poklesu kognitivních funkcí i dalšími specifickými mechanismy:

- **Cévní mozková příhoda (CMP)** – nejzávažnější komplikace FS, při níž dochází k přímému ischemickému poškození mozkové tkáně a následným sekundárním degenerativním změnám (atrofie, zánět, porucha neuronální konektivity). Podle metaanalýz se kognitivní deficit během prvního roku po CMP rozvíjí u 20–30 % pacientů.
- **Mozková hypoperfuze** – snížení srdečního výdeje při FS může vést k chronické hypoperfuzi mozku, což podporuje akumulaci beta-amyloidu v mozkových tepnách a vznik mozkové amyloidové angiopatie.
- **Systémový zánět a hyperkoagulace** – u pacientů s FS bývá zvýšená hladina C-reaktivního proteinu, TNF-alfa a interleukinů, což přispívá k prokoagulačnímu stavu, endotelální dysfunkci a zvýšené aktivaci trombocytů, a tím k vyššímu riziku tromboembolických příhod (2, 7, 8).
- **Onemocnění malých mozkových cév (cerebral small vessel disease, SVD)** – skupina patologických procesů postihujících drobné arterioly, venuly a kapiláry mozku, vedoucích k subkortikálním infarktům, vzniku lakun, hyperintenzit bílé hmoty, mozkové atrofie a mikrokrvácení (3).

## Role léčby

- **Antikoagulační terapie** – Antikoagulační léčba pacientů s fibrilací síní chrání nejen před makroembolickými příhodami, ale i před mikroembolizacemi, tzv. silent cerebral infarcts (SCIs), které jsou subklinické a vyskytují se až u 90 % pacientů s FS. Retrospektivní švédská studie prokázala, že riziko vzniku demence u pacientů

léčených antikoagulancii bylo o 29 % nižší než u pacientů s FS bez antikoagulační léčby (6).

U pacientů užívajících warfarin bylo rovněž zjištěno, že s klesající dobou strávenou v terapeutickém rozmezí (TTR) narůstá riziko poklesu kognitivních funkcí. Pacienty ohrožuje jak underwarfarinizace (INR < 2), tak overwarfarinizace (INR > 3), kdy hrozí jak mozkové infarkty, tak mikrokrvácení. Navíc je warfarin spojován se zvýšenou progresí vaskulární kalcifikace, pravděpodobně v důsledku inhibice vitamin K-dependentních proteinů, zejména matrix Gla proteinu, které za fyziologických podmínek působí protektivně proti kalcifikaci cévní stěny. Dlouhodobá léčba warfarinem je v observačních studiích asociována s vyšším stupněm vaskulární kalcifikace (např. v oblasti karotických tepen), zatímco u přímých perorálních antikoagulancií (DOAC) nebyl tento prokalcifikační efekt prokázán (10).

Retrospektivní studie naznačují, že léčba přímými perorálními antikoagulancii (DOAC) je spojena s nižším rizikem demence ve srovnání s terapií warfarinem. Analýza ukázala, že výraznější příznivý efekt DOAC byl patrný zejména u pacientů ve věku 65–75 let; u osob starších 75 let nebyl významný rozdíl v incidenci demence prokázán. Mezi jednotlivými DOAC nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl stran rizika vzniku demence (8).

Srovnání antikoagulační léčby u fibrilace síní mezi warfarinem a přímými perorálními antikoagulancii (DOAC) bylo předmětem několika klíčových randomizovaných studií, konkrétně RE-LY trial (dabigatran), ROCKET AF trial (rivaroxaban), ARISTOTLE trial (apixaban) a ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban). Tyto studie konzistentně prokázaly, že DOAC jsou u pacientů s nevalvulární fibrilací síní minimálně non-inferiorní, v některých případech superiorní vůči warfarinu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace. Současně jsou spojeny s významně nižším rizikem intrakraniálního krvácení (přibližně o 50 %) a vedou k mírnému snížení celkové mortality. Na druhé straně je jejich podávání spojeno s vyšším rizikem gastrointestinálního krvácení. Celkově tyto výsledky podporují preferenci DOAC před warfarinem u většiny pacientů s fibrilací síní (9).

Význam časného zahájení antikoagulační léčby u pacientů s nově diagnostikovanou fibrilací síní byl potvrzen v registru GARFIELD-AF registry. Tento rozsáhlý mezinárodní prospektivní registr ukázal, že odklad zahájení antikoagulace u indikovaných pacientů je spojen se zvýšeným rizikem cévní mozkové příhody, systémové embolizace i mortality. Naopak časné

nasazení antikoagulační terapie vede k významnému snížení těchto rizik, přičemž největší přínos byl zaznamenán v prvních čtyřech měsících od stanovení diagnózy, tedy v období nejvyššího rizika (11).

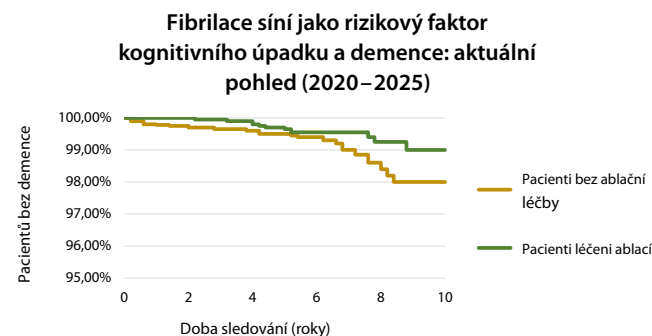
■ **Katetrizační ablace** – Mezi strategiemi managementu terapie fibrilace síní (FS) je katetrizační ablace nejefektivnější metodou pro dosažení kontroly srdečního rytmu a zlepšení kvality života. Metaanalýza zahrnující 40 146 pacientů, sledovaných po dobu 4,5 roku, porovnávala vznik de novo demence u pacientů, kteří podstoupili ablační léčbu, oproti pacientům, u nichž byla FS řešena jinými metodami kontroly rytmu. Výsledky ukázaly, že u pacientů léčených katetrizační ablací bylo riziko vzniku demence přibližně poloviční. Při incidenci 1,12 případů demence na 100 pacient-roků postačí provést 41 ablačních zákroků, aby se předešlo vzniku demence u jednoho pacienta (1).

Radiofrekvenční ablace (RFA) způsobuje tepelnou destrukci myokardiální tkáně, zatímco pulzní pole ablace (PFA) využívá irreverzibilní elektroporaci – vysokonapěťové pulzy selektivně poškozují kardiomyocyty bez tepelného poškození okolní tkáně. Očekávalo se proto, že PFA povede k nižší tvorbě mikroembolů a snížené incidenci tichých mozkových lézí (SCL), tj. nově vzniklého ischemického poškození mozkové tkáně detekovaného pomocí MRI. Současná data však ukazují, že rozdíly v incidenci SCL mezi PFA a RFA nejsou jednoznačně prokázány, a potvrzení potenciální výhody PFA vyžaduje větší prospektivní studie se systematickým MRI sledováním (12).

Adekvátní periprocedurální antikoagulace zůstává klíčová pro minimalizaci rizika tichých mozkových lézí (SCL) a klinických tromboembolických komplikací, kdy nepřerušena antikoagulace s použitím NOAC nebo warfarinu významně snižuje výskyt MRI detekovaných SCL ve srovnání s přerušenou léčbou nebo režimem s přechodem na nízkomolekulární heparin. V pilotních kohortách byla incidence SCL u pacientů na nepřerušeném NOAC pouze 12,5 %, zatímco u pacientů s přerušenou antikoagulací dosahovala až 35,7 %. Podobně předprocedurální antikoagulace trvajících alespoň tři týdny byla spojena s výrazným snížením rizika SCL, dokonce i u pacientů s nízkým tromboembolickým rizikem. Randomizovaná studie AXAFAAFNET 5 potvrdila, že kontinuální periprocedurální antikoagulace je bezpečná, s nízkou incidencí klinických komplikací a bez významného zhoršení kognitivní funkce po třech měsících (13, 14).

Zaměříme-li se na vliv pohlaví, ukazuje se, že ženy s fibrilací síní (FS) mají přibližně třikrát vyšší pravděpodobnost vzniku kognitivního

**Obr. 2.** Kaplan-Meierova křivka diagnózy demence po vyrovnání pomocí skóre sklony (propensity score matching) u pacientů s fibrilací síní léčených buď medikamentózně, nebo katéetrovou ablací (upraveno podle 6)



poškození a demence než ženy bez FS. U žen s FS byla rovněž pozorována rychlejší progresse kognitivního úpadku ve srovnání s muži s FS či ženami bez FS (7).

## Závěr

Současné poznatky z posledních let jednoznačně potvrzují, že fibrilace síní není pouze izolovanou poruchou srdečního rytmu, ale představuje významný rizikový faktor kognitivního úpadku a demence, nezávisle na výskytu klinické cévní mozkové příhody. Epidemiologické studie ukazují, že mechanismus tohoto vztahu je multifaktoriální a zahrnuje jak zvýšené riziko embolizace a mikroinfarktů, tak chronické snížení perfuze mozku, zánětlivé procesy a strukturální remodelaci mozkové tkáně. Zvláštní pozornost zasluhuje zjištění, že časný vznik fibrilace síní (před 65.–70. rokem věku) je spojen s vyšším celoživotním rizikem demence než fibrilace diagnostikovaná v pozdějším věku. Tento poznatek zdůrazňuje nutnost včasné detekce a adekvátní léčby FS, včetně optimální antikoagulační terapie a agresivní kontroly ovlivnitelných rizikových faktorů (hypertenze, diabetes, obezita, spánková apnoe, kouření, užívání alkoholu). Důkazy také naznačují, že pacienti s dobře kontrolovanou fibrilací síní a dlouhodobě terapeutickým antikoagulačním efektem vykazují nižší výskyt kognitivního poklesu. Moderní perorální antikoagulancia (DOAC) mohou v tomto ohledu přinášet výhodu oproti warfarinu. Z klinického pohledu je proto nezbytné vnímat fibrilaci síní nejen jako arytmiu vyžadující kontrolu srdečního rytmu a frekvence, ale i jako cévní a neurodegenerativní rizikový faktor, jehož včasná diagnostika a komplexní management mohou významně přispět ke snížení incidence demence v populaci stárnoucích pacientů.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Sagietto A, Matta M, Gaita F, et al. Association of catheter ablation and reduced incidence of dementia among patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(12):1421-30.
- Rodríguez-García J, Sánchez E, López-Medina G, et al. Association between atrial fibrillation and dementia in a large population-based study in southern Europe. *Rev Esp Cardiol.* 2025;78(5):421-431.
- Ding M, Qiu C. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline, and Dementia: an Epidemiologic Review. *Curr Epidemiol Rep.* 2018;5(3):252-261.
- Bansal N, Zelnick LR, An J, et al. Incident atrial fibrillation and risk of dementia in a diverse, community-based population. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(6):e028290.
- Giannone ME, Magnani S, Paternoster M, et al. Atrial Fibrillation and the Risk of Early-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(13):e025653.
- Åkerström F, Charitakis E, Paul-Nordin A, et al. Reduced dementia risk in patients with optimized anticoagulation therapy undergoing atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* 2024;21(9):1487-1492.

7. Wood KA, Han F, Ko YA, Wharton WW. Is the association between cognitive disease progression and atrial fibrillation modified by sex? *Alzheimers Dement.* 2023;19(9):4163-4173.
8. Fong KY, Chan YH, Wang Y, et al. Dementia Risk of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin for Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Asia.* 2023;3(5):776-786.
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-962.
10. Elango K, Javaid A, Khetarpal BK, et al. The Effects of Warfarin and Direct Oral Anticoagulants on Systemic Vascular Calcification: A Review. *Cells.* 2021;10(4):773.

11. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open.* 2017;7(12):e017157.
12. Ding P, Chen W, Shen J, et al. Incidence of silent cerebral lesions during pulsed field ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Med.* 2026;58(1):2634472.
13. Müller P, Halbfass P, Szöllösi A, et al. Impact of periprocedural anticoagulation strategy on the incidence of new-onset silent cerebral events after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;46(3):203-211.
14. Häusler KG, Eichner FA, Heuschmann PU, et al. MRI-Detected Brain Lesions and Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Left Atrial Catheter Ablation in the Randomized AXAFA-AFNET 5 Trial. *Circulation.* 2022;145(12):906-915.

# AI-dialogy: NESTÍHÁTE ČÍST? POSLOUCHEJTE.



**Recenzované články**  
napříč obory v audio formě



Pro lékaře, kteří chtějí mít  
**přehled a šetřit čas**



**Naskenujte QR kód,**  
vyberte téma a poslouchejte



# Diabetická ketoacidóza a hypofosfatemie

Ondřej Lukáč<sup>1</sup>, Ondřej Hloch<sup>2</sup>, Nikola Stieranková<sup>2</sup>, Juraj Michalec<sup>2</sup>, Martin Wasserbauer<sup>2</sup>, Jan Brož<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika hemato-onkologie a buněčné terapie, Univerzitní nemocnice Magdeburg, Německo

<sup>2</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha

Hypofosfatemie je častou, ale obecně podceňovanou elektrolytovou odchylkou spojenou s diabetickou ketoacidózou (DKA), která může způsobit i závažné klinické komplikace. Monitorace a případná suplementace hladiny fosfátu by měla být integrální součástí péče o pacienta s diabetickou ketoacidózou, ačkoli rutinní substituce není v současnosti doporučena.

**Klíčová slova:** diabetická ketoacidóza, hypofosfatemie, inzulin, kalium, diabetes.

## Diabetic ketoacidosis and hypophosphatemia

Hypophosphatemia is a common but generally underestimated electrolyte abnormality associated with diabetic ketoacidosis (DKA) that can cause serious clinical complications. Monitoring and, if necessary, supplementation of phosphate levels should be an integral part of the care of patients with diabetic ketoacidosis, although routine supplementation is not currently recommended.

**Key words:** diabetic ketoacidosis, hypophosphatemia, insulin, potassium, diabetes.

Diabetická ketoacidóza je jednou z akutních komplikací diabetu mellitu. Dochází při ní k rozvratu vnitřního prostředí charakterizovaném hyperglykemií, metabolickou acidózou, dehydratací a dysbalancí elektrolytů, zejména kalia, magnezia a fosfátů. Tento text je věnován hypofosfatemii, která bývá mnohdy opomíjená, ačkoli může v krajních případech vyvolat závažné klinické obtíže.

## Definice hypofosfatemie

Fosfor je esenciální makroprvek zastoupený ve všech živých buňkách. V krevní plazmě jej stanovujeme ve formě fosfátových aniontů. Normální hladina se pohybuje v rozmezí **0,7–1,7 mmol/l**. Hypofosfatemie je definována jako pokles hladiny v séru nalačno pod **0,7 mmol/l**, přičemž hodnotu pod **0,3 mmol/l** klasifikujeme jako těžkou.

V běžné populaci je tento stav vzácný. Fosfát je totiž hojně zastoupen ve většině potravin, zejména v mase, mléce a vejcích, což zajišťuje jeho dostatečný přirozený příjem. Nedostatek se proto typicky týká specifických skupin pacientů. Ohroženi jsou zejména lidé s malnutricí, onkologičtí pacienti nebo nemocní v intenzivní péči. Významný výskyt byl popsán také u diabetiků 1. typu. Během léčby diabetické ketoacidózy (DKA) byla hypofosfatemie pozorována u více než 70 % případů (1, 2).

Fosfáty jsou nezbytné pro tvorbu energie ve formě ATP, výstavbu kostní tkáně a regulaci afinity hemoglobinu ke kyslíku prostřednictvím 2,3-difosfoglycerátu (2,3-DPG). Celkové množství fosforu v těle dospělého člověka činí přibližně 600–800 g. Distribuce je však velmi nerovnoměrná: 85 % je uloženo v kostech, 15 % v měkkých tkáních a pouze 0,1 % se nachází v plazmě (1). Sérová hladina proto není přesným ukazatelem celkových tělesných zásob.

Denní potřeba fosfátu je přibližně 700 mg. Z potravy se v jejunu vstřebává 65–90 % přijatého množství. Následně dochází k filtraci v ledvinách, kde se 70–100 % fosfátu z primární moči reabsorbuje zpět. Na celém procesu se podílí řada hormonů:

- **parathormon** uvolňuje fosfát z kostí a zvyšuje jeho vylučování močí,
- **vitamin D** naopak zvyšuje jeho vstřebávání ve střevě,
- **inzulin** usnadňuje vstup fosfátu do buněk,
- **FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23)**, jenž je specifický v metabolismu fosfátu, zvyšuje fosfaturii a pomáhá tak snižovat hladinu v krvi (4).

## Příčiny a projevy hypofosfatemie

Příčiny hypofosfatemie lze rozdělit na absolutní nedostatek a poruchy distribuce. **Absolutní nedostatek** postihuje kachektické pacienty, osoby s malnutricí (typicky u závislosti na alkoholu) nebo pacienty s de-

MUDr. Jan Brož, Ph.D.  
Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha  
[jan.broz@fnmotol.cz](mailto:jan.broz@fnmotol.cz)

Cit. zkr.: Vnitř Lék. 2026;72(3):E1-E4  
Článek přijat redakcí: 5. 1. 2026  
Článek přijat po recenzích: 6. 2. 2026

[www.casopisvnutrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnutrnilekarstvi.cz)

[/ Vnitř Lék. 2026;72\(3\):E1-E4 /](#) VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

**PLNÁ VERZE ČLÁNKU** → <https://doi.org/10.36290/vnl.2026.041>  
POUZE PRO PŘEDPLATITELE VNITŘNÍHO LÉKAŘSTVÍ



# Imunosuprese takrolimem u příjemců transplantace ledviny věkové kategorie 65+

Silvie Rajnochová Bloudíčková<sup>1</sup>, Roman Šafránek<sup>2</sup>, Zdeněk Lys<sup>3</sup>, Karel Krejčí<sup>4</sup>, Milan Kuman<sup>5</sup>, Vladimír Hanzal<sup>1</sup>, Ondřej Viklický<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika nefrologie, TC IKEM, Praha

<sup>2</sup>Nefrologická klinika, FN Hradec Králové

<sup>3</sup>Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava

<sup>4</sup>III. interní klinika, FN Olomouc

<sup>5</sup>CKTCH Brno

Přestože narůstá počet příjemců transplantace ledviny věkové kategorie 65+, jednoznačná doporučení ohledně imunosupresivního režimu nebyla dosud jednoznačně definována. V důsledku imunosenescence s věkem stoupá riziko potransplantačních komplikací a nežádoucích účinků léčiv, což přispívá ke zhoršení kvality života, non-adherenci, zvýšené morbiditě a mortalitě. Optimální strategií k minimalizaci těchto komplikací je zohlednění věku a senzitivace pacienta při akceptaci a alokaci dárce, omezení použití depleční indukční léčby a využití udržovací imunosuprese s minimální toxicitou.

**Klíčová slova:** transplantace, imunosuprese, takrolimus, imunosenescence, senior, doporučení, toxicity.

## Immunosuppression with tacrolimus in kidney transplant recipients aged 65+

Although the number of kidney transplant recipients aged 65+ is increasing, clear recommendations regarding immunosuppressive regimens have not yet been clearly defined. Immunosenescence increases the risk of post-transplant complications and adverse drug effects, contributing to a decline in quality of life, non-adherence, increased morbidity and mortality. The optimal strategy to minimize these complications is to take age and sensitization into account when accepting and allocating donors in order to limit the use of depletion induction therapy and utilize maintenance immunosuppression with lower toxicity.

**Key words:** transplantation, immunosuppression, tacrolimus, immunosenescence, elderly, recommendation, toxicity.

## Úvod

Vzhledem k demografickému vývoji a zdravotní péči stoupá prevalence chronického onemocnění ledvin (CKD), incidence pacientů věkové kategorie 65+ vstupujících do pravidelné dialyzační léčby (PDL) a referovaných k transplantaci ledviny (1). Procento transplantovaných pacientů 65+ vzrostl ze 14 % na přelomu století na současných téměř 25 % (2). Transplantace ledviny u pacientů 65+ je spojena s nízkým výskytem akutních rejekcí na jedné straně, na straně druhé s vyšším výskytem infekcí, kardiovaskulárních, nádorových, neurodegenerativních a autoimunitních onemocnění, jež jsou asociovány se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Zvýšená vnímavost k těmto komplikacím je způsobena fenotypovými a funkčními změnami vrozené a získané

imunity podmíněných věkem, tzv. imunosenesencí, jež je doprovázena chronickým zánětem. Akcelerovaná imunosenescence u pacientů s CKD, resp. v PDL, a po transplantaci ledviny zvyšuje riziko výskytu nežádoucích účinků imunosupresivní léčby. Přestože dosud chybí jednoznačná data, provedené studie naznačují, že imunosupresivní léčba je spojena s akcelerací již přítomné imunosenescence (3).

## Možnosti léčby takrolimem u pacientů po transplantaci ledviny

Takrolimus představuje základní stavební kámen imunosuprese po orgánových transplantacích ve všech věkových kategoriích. Bylo prokázáno, že léčba bez takrolimu nebo s minimálními hladinami

MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D. DBA  
Klinika nefrologie, TC IKEM  
silvie.bloudickova@ikem.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2026;72(3):E5-E7  
Článek přijat redakcí: 3. 2. 2026  
Článek přijat po recenzích: 13. 4. 2026

[www.casopisvnitřilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitřilekarstvi.cz)

/ Vnitř Lék. 2026;72(3):E5-E7 / VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

**PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2026.042>**  
POUZE PRO PŘEDPLATITELE VNITŘNÍHO LÉKAŘSTVÍ



# Pankreatická panikulitida – kožní manifestace onemocnění pankreatu

David Solil<sup>1,2</sup>, Petr Dítě<sup>1-3</sup>, Radek Kroupa<sup>1,2</sup>, Michal Šenkyřík<sup>1,2</sup>, Martin Harazim<sup>1,2</sup>, Petr Litzman<sup>1,2</sup>, Klára Bochníčková<sup>1,2</sup>, Jan Šlapák<sup>1,2</sup>, Milan Dastych<sup>1,2</sup>, Jiří Dolina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Interní gastroenterologická klinika, FN Brno

<sup>2</sup>Lékařská fakulta MU, Brno

<sup>3</sup>Lékařská fakulta OU, Ostrava

Pankreatická panikulitida je vzácná kožní manifestace onemocnění slinivky, při kterém dochází k tvorbě bolestivých erytematózních uzlů především na dolních končetinách na podkladě přestupu pankreatických enzymů do podkoží, kde vyvolávají nekrózu tukové tkáně. Její výskyt je nejčastěji popisován v souvislosti s akutní pankreatitidou ale i s maligním onemocněním slinivky. V některých případech se může jednat o první klinický projev dosud asymptomatického onemocnění slinivky. Tento článek shrnuje problematiku pankreatické panikulitidy inspirovan kazuistickou zkušeností z našeho pracoviště.

**Klíčová slova:** pankreatická panikulitida, akutní pankreatitida, chronická pankreatitida, karcinom pankreatu, kožní léze.

## Pancreatic panniculitis – a cutaneous manifestation of pancreatic disease

Pancreatic panniculitis is a rare cutaneous manifestation of pancreatic disease, characterized by painful erythematous nodules predominantly affecting the lower extremities, resulting from the release of pancreatic enzymes into subcutaneous tissue and subsequent fat necrosis. It is most commonly associated with acute pancreatitis but may also occur in the setting of pancreatic malignancy. In some cases, it represents the first clinical manifestation of previously asymptomatic pancreatic disease. This article provides an overview of pancreatic panniculitis, inspired by a case report from our institution.

**Key words:** pancreatic panniculitis, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, skin lesions.

## Úvod

Panikulitidy jsou heterogenní skupina onemocnění charakterizovaných zánětem tukové tkáně hypodermis. Postižení může být izolované kožní, nebo jako projev systémového onemocnění.

Mezi nejčastější formu patří erythema nodosum, často vídanou jako extraintestinální symptom Crohnovy nemoci. Spíše vzácněji popisovaná je pankreatická panikulitida (PP, pankreatická tuková nekróza, enzymatická panikulitida). Byla poprvé popsána Chiarim již v roce 1883 (1). Vyskytuje se u 2–3 % všech pacientů s onemocněním pankreatu (2). PP může vzniknout v průběhu onemocnění pankreatu, ale také může jeho klinickým projevům předcházet, a tedy napomoci diagnostikovat i jinak asymptomatické onemocnění slinivky. PP postihuje častěji muže a typicky se vyskytuje u pacientů s alkoholickou formou choroby

pankreatu (3). Klinicky se projevuje erytematózními a bolestivými podkožními uzly, které mohou ulcerovat, přičemž z ulcerací může vytékat hnědá, viskózní až olejovitá tekutina jako známka kolikvační tukové nekrózy. Nejčastěji je panikulitida lokalizována na dolních končetinách v oblasti bérců, hýždí, ale může se objevit i jinde, například v axile.

## Etiologie

Základní histopatologické dělení rozděluje panikulitidy na septální vs. lobulární, s nebo bez vaskulitidy. Hlavní příčiny vzniku panikulitidy jsou infekce, autoimunitní onemocnění, vzácněji deficit  $\alpha$ 1-antitrypsinu, malignity, léky či pankreatické onemocnění, viz přehled v tabulce 1.

Pankreatická panikulitida se nejčastěji objevuje u mužů středního věku s chronickým alkoholismem. Souviset může se všemi formami

pankreatického onemocnění (akutní či chronická pankreatitida, karcinom pankreatu) (3, 4). Pankreatická panikulitida je často asociována s acinárním karcinomem pankreatu, kdy tento nádor produkuje velké množství pankreatických enzymů, zejména lipázy, což vede k enzymatické nekróze tukové tkáně a vzniku lobulární panikulitidy. Také ostatní typy nádorů pankreatu (duktální adenokarcinom včetně mucinózního typu) jsou spojeny s panikulitidou, ale obvykle nepřímo, při současně probíhající pankreatitidě s destrukcí tkáně pankreatu (5, 6).

Popsána byla i souvislost s pankreatickými pseudocystami, potraumatickou pankreatitidou, pankreas divisum, či pankreatitidou po ERCP. (7). Vzácně se objevuje idiopatická forma, kdy nejsou prokazatelné známky pankreatického onemocnění, ale histologický obraz kožní biopsie odpovídá pankreatické panikulitidě (8).

## Patofyziologie

Mechanismus, který by přesně vysvětlil souvislost mezi pankreatickým onemocněním a vznikem panikulitidy, zatím není zcela objasněn. Jedna z teorií předpokládá uvolňování pankreatických enzymů (trypsin, lipáza, amyláza) do krevního oběhu. Po hematogenní diseminaci dochází k jejich extravazaci do tukové tkáně, následuje enzymatická hydrolyza triglyceridů se vznikem volných mastných kyselin, jejich saponifikace s ionty  $Ca^{2+}$ , což vede k nekrotizující lipolýze adipocytů („ghost adipocytes“) a sekundární sterilní zánětlivé odpovědi. Významnou roli hraje indukované poškození cévní permeability, které umožňuje průnik lipázy do podkoží (9). Vzniká typický histologický nález lobulární panikulitidy bez vaskulitidy s tukovou nekrózou a typické

již zmíněné „ghost adipocytes“ (adipocyty bez jader s kalcifikací v důsledku saponifikace).

Jiná hypotéza spočívá v porušené degradaci pankreatických enzymů, což vede k jejich zvýšené koncentraci nejen v krvi, ale i přímo v kožních lézích. PP byla ale popsána i při normálních hodnotách enzymů, což vedlo k hypotéze o možných dalších faktorech, např. o deficitu enzymů nezbytných pro degradaci pankreatických enzymů nebo o zvláštní formě tzv. metabolické panikulitidy, která se vyskytuje u deficitu alfa-1 antitrypsinu (10, 11).

Další možné mechanismy zahrnují působení prozánětlivých cytokinů (zejména adipocytokinů), nebo roli imunokomplexů, kde fosfolipáza A2 může fungovat jako zprostředkovatel společného mediátoru kožního i pankreatického zánětu a mohla by tak být potenciálním terapeutickým cílem (12).

## Diagnostika

Základem diagnostiky pankreatické panikulitidy je pečlivé fyzikální vyšetření, avšak odhalení základní příčiny může být obtížné, pokud není na toto onemocnění od počátku pomýšeno, zejména při chybějící informaci o poškození pankreatu. Bolestivé, tuhé a erytematózní uzly se totiž mohou objevit ještě před manifestací pankreatického onemocnění. Laboratorně lze nalézt elevaci pankreatické lipázy a amylázy v séru i moči, bývají zvýšené markery zánětu. Zobrazovací metody (UZV, CT, MR, EUS) slouží k odhalení základního pankreatického onemocnění (pankreatitida, tumor či metastatické postižení). Cílené MRI dolních končetin (kožních lézí) vzhledem k horší dostupnosti a ceně není součástí rutinního vyšetření, i když byly popsány některé charakteristické MR znaky při dominanci tukové nekrózy (absence vnitřního syčení kontrastem, zatímco periferní syčení odpovídá granulační nebo fibrózní tkáni v místech lokálního zánětu podkoží) (13). Biopsie kůže je nezbytná k definitivnímu potvrzení pracovní diagnózy. Histologicky jsou typické smíšené septální i lobulární panikulitidy bez vaskulitidy, nekróza adipocytů s tvorbou tzv. ghost adipocytů (buňky bez jader po koagulační nekróze s ložisky kalcifikací).

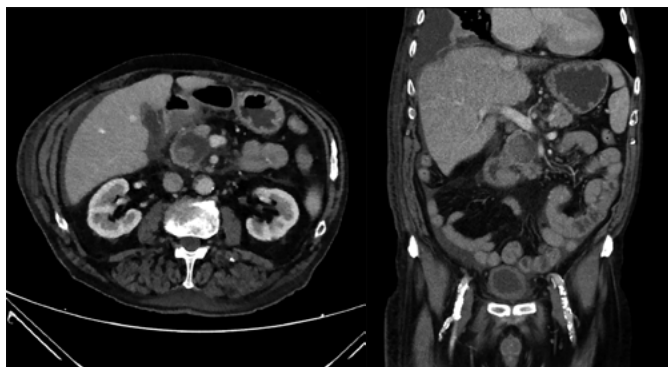
**Tab. 1.** Přehled hlavních forem panikulitid

Onemocnění	Typ	Charakteristika
Erythema nodosum	Septální, bez vaskulitidy	Nejčastější
Pankreatická panikulitida	Lobulární, bez vaskulitidy	↑ lipáza, amyláza
Lupus panikulitida	Lobulární	Systémový lupus erythematoses
$\alpha$ 1-antitrypsin deficit	Lobulární	Ulcerace
Infekční panikulitida	Lobulární	Bakterie – Streptococcus
Erythema induratum	Septální/lobulární + vaskulitida	Asociace s TBC

**Tab. 2.** Kožní manifestace u onemocnění pankreatu, převzato dle Miulescu (19)

Kožní manifestace	Klinický obraz	Typická asociace / klinický význam
Pankreatická panikulitida	Bolestivé erytematózní podkožní uzly, někdy ulcerace s olejovitou sekrecí	Akutní/chronická pankreatitida, karcinom pankreatu, PPP syndrom
Cullenovo znamení	Modrofialové zbarvení kolem pupku	Hemoperitoneum při akutní nekrotizující pankreatitidě
Grey Turnerovo znamení	Ekchymózy v lumbální oblasti	Retropertoneální krvácení u těžké pankreatitidy
Kožní metastázy – Sister Mary Joseph nodule	Pevný umbilikální uzel	Metastatické šíření adenokarcinomu pankreatu nebo jiných GIT nádorů
Livedo reticularis	Síťovité mramorování kůže	Systémová vaskulitida nebo mikrotrombotizace při těžké pankreatitidě
Acanthosis nigricans	Hyperpigmentace a ztlustění kůže v axilách, šiji	Paraneoplastický syndrom – často i u karcinomu pankreatu
Nekrolytický migrující erytém	Erytematózní, migrující, puchýřnaté léze	Neuroendokrinní tumor pankreatu (např. glukagonom)
Kožní fistuly	Sekretující píštěle na bříše či v jizvě	Komplikace pankreatické nekrózy, drenáže pseudocysty, pooperační stav
Další kožní projevy	Pruritus, ikterus, nespecifické exantémy	Sekundárně při cholestáze, nádorech pankreatu nebo poškození jater

**Obr. 1 a 2.** CT břicha, transverzální a frontální řez s prokrvácenou pseudocystou v hlavě pankreatu



**Obr. 3.** Coiling – snímek po RDK embolizace větve tr. coeliacus



**Obr. 4.** Oboustranné kožní léze (pankreatická panikulitida)



## Terapie

Terapie spočívá především v léčbě základního pankreatického onemocnění, což obvykle vede k postupnému ústupu kožních projevů. K symptomatické úlevě se doporučují nesteroidní antiflogistika (14). Popsána byla i účinnost oktreotidu, syntetického analoga somatostatinu, který inhibuje produkci pankreatických enzymů (15). U pacientů s karcinomem pankreatu může vést k ústupu kožních lézí i chemoterapie (16).

Prognóza pankreatické panikulitidy závisí na prognóze základního onemocnění a rozsahu nekrózy (17). Léčba PP vyžaduje multidisciplinární přístup, přičemž léčebné strategie se zaměřují jak na kožní projevy a jejich lokální ošetřování, tak na terapii základní patologie slinivky břišní.

## Diferenciální diagnostika

Pankreatická panikulitida bývá často chybně diagnostikována pro překrývající se příznaky s revmatologickými či dermatologickými onemocněními. Diferenciální diagnostika zahrnuje erythema nodosum (nebývá asociována s pankreatitidou, neulceruje ani nevyklučuje viskózní tekutinu), lupusová panikulitida, panikulitidy při sarkoidóze či vaskulitidě (18). Nezbytné je odlišit léze od jiných kožních náleží spojených s onemocněními slinivky břišní (Tab. 2) (19).

Kromě pankreatitidy může PP signalizovat i pankreatickou malignitu, nejčastěji pankreatický karcinom nebo neuroendokrinní tumory (20), a může předcházet jejich projevům o několik měsíců.

Perzistující či recidivující PP by proto měla vést k pátrání po skrytém karcinomu pankreatu. Zvláštní formou je PPP syndrom (pancreatitis-panniculitis-polyarthritis), kdy dochází k lipolýze podkožní a následně i synoviální tkáně s následným rozvojem bolestí kloubů. Přestože bývá diagnostickým znakem pankreatitida (21), PPP syndrom byl také popsán v souvislosti s karcinomem pankreatu (22). Důkladná anamnéza rozvoje kožních lézí s časovou sousledností poškození pankreatu, významné elevace pankreatických enzymů (amyláza, lipáza) v séru a moči event. histologický průkaz z kožních lézí pomohou odlišit léze jiné patologie.

## Kazuistika

Na naše pracoviště jsme v červenci 2025 přijali 80letého pacienta pod obrazem exacerbace chronické pankreatitidy toxonutritivní etiologie. Stav byl komplikován zakrvácením do pseudocysty hlavy pankreatu (CT snímek viz obrázky 1 a 2), klinicky manifestováno významnou bolestí břicha, s nutností radiologické selektivní embolizace větve tr. coeliacus (Obr. 3). S ohledem na velikostní progresi bylo pomýšeno taktéž na tumor, který byl histologicky vyloučen pomocí EUS s FNAB (cytologicky + nízká hladina CEA, Ca19-9 z aspirátu, sonograficky známky chronické pankreatitidy). V laboratořích jsme zaznamenali peakové hodnoty sérové amylázy 54  $\mu\text{kat/l}$ , lipázy > 120  $\mu\text{kat/l}$  a CRP 325 mg/l. Do několika dní došlo u pacienta také k rozvoji bolestivých kožních lézí na obou bérkách (Obr. 4). Nadále bylo pokračováno v symptomatické terapii (totální parenterální výživa, analgetika). Pro sekundární útlak duodena zvětšenou hlavou pankreatu nebylo možné pacienta plně zatížit p. o. stravou (opakované zvracení při gastrektázii). K podávání enterální výživy za stenózu se zavedla nasojejunální sonda, kterou nicméně pacient také netoleroval. Proto bylo přikročeno k provedení PEGJ (perkutánní endoskopická gastrojejunostomie). Gastrická část stomie zajišťovala drenáž stagnujícího obsahu žaludku, distální jejunální část sloužila k postpylorickému podávání výživy.

V dalším průběhu hospitalizace se pacientův stav komplikoval rozvojem pankreatického diabetu, nutností drenáže symptomatických plicních výpotků při těžké kachexii a hypalbuminemii v terénu chronického srdečního selhání. Na zavedené enterální výživě došlo k postupnému zklidnění klinických obtíží, poklesu pankreatických enzymů k normě. Pacient byl po celkové době 52 dnů v nemocnici

dimitován s enterální výživou do domácího ošetřování. Vzhledem k časové souvislosti, výrazné elevaci pankreatických enzymů s předpokladem jejich přestupu do krve při zakrvácení do pseudocysty, jsme kožní léze na DKK uzavřeli s pracovní diagnózou pankreatické panikulitidy. Odebraný vzorek biopsie byl bohužel nevýtežný. S odstupem 2 měsíců bylo provedeno kontrolní CT břicha, kde došlo v mezidobí k parciální regresi formace hlavy slinivky, došlo k nutriční stabilizaci pacienta s váhovým přírůstkem + 6 kg na zavedené enterální výživě. Byla zahájena postupná realimentace šetřící dietou, kterou pacient již toleroval, byl propuštěn do ambulantní péče.

## Závěr

Pankreatická panikulitida je kožní nález, který může předcházet diagnóze často i asymptomatických onemocnění slinivky břišní, a tím napomoci důležité časné diagnostice, zejména pokud se jedná o malignitu pankreatu. Na pankreatickou panikulitidu je nutné pomýšlet při výskytu nevysvětlitelných kožních lézí, které jsou asociovány s významným zvýšením sérových pankreatických enzymů.

Terapie se zaměřuje především na léčbu základního vyvolávajícího onemocnění slinivky (pankreatitis, tumor). Nedílnou součástí je symptomatická analgeterapie a lokální péče o kůži.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705). **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Chiarì H. Über die sogenannte fettnekrose. *Prag Med Wochenschr.* 1883; 8:255-256.
- Ballester Sanchez R, De Unamuno Bustos B, Hernandez Bel P, et al. Paniculitis pancreatica. Revision de 7 casos. *Piel.* 2012;27:367-71.
- Johnson M.A., Kannan D.G., Balachandar et al. Acute septal panniculitis. A cutaneous marker of a very early stage of pancreatic panniculitis indicating acute pancreatitis. *JOP J. Pancreas.* 2005;6:334-338.
- Kunovsky L, Dite P, Brezinova E, et al. Skin manifestations of pancreatic diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2022;166(4):353-358.
- Zundler S, Erber R, Agaimy A, et al. Pancreatic panniculitis in a patient with pancreatic-type acinar cell carcinoma of the liver-case report and review of literature. *BMC Cancer.* 2016;16:130.
- Lima DAA, Vertuan A, Carvalheira JBC. A Man With Widespread Arthritis and Ill-Defined Cutaneous Lesions. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1621-1622.
- Makhoul E, Yazbeck C, Urbain D, et al. Pancreatic panniculitis: a rare complication of pancreatitis secondary to ERCP. *Arab J Gastroenterol.* 2014;15(1):38-9.
- Milani-Nejad N, Johnson AG, Chung CG. Nonpancreatic Pancreatic Panniculitis: An Incidental Finding in Individuals without Pancreatic Disease? A Case Series and Review of the Literature. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021;14(4):28-30.
- Fernández-Sartorio C, Combalia A, Ferrando J, et al. Pancreatic panniculitis: A case series from a tertiary university hospital in Spain. *Australas J Dermatol.* 2018;59(4):269-272.
- Lee WS, Kim MY, Kim SW, et al. Fatal pancreatic panniculitis associated with acute pancreatitis: a case report. *J Korean Med Sci.* 2007;22(5):914-7.
- Lyon MJ. Metabolic panniculitis: alpha-1 antitrypsin deficiency panniculitis and pancreatic panniculitis. *Dermatol Ther.* 2010;23(4):368-74.
- Dan P, Rosenblat G, Yedgar S. Phospholipase A<sub>2</sub> activities in skin physiology and pathology. *Eur J Pharmacol.* 2012;691(1-3):1-8.
- Ng CH, Lim WY, Lee SS. Radiological features of a rare case of pancreatic panniculitis presenting in bilateral lower extremities. *J Radiol Case Rep.* 2016;10(4):1-7.
- Torres-Navarro I, Rojas-Ferrer N, Botella-Estrada R. Pancreatic panniculitis. *Rev. Española Enferm. Dig.* 2019;111:812-813.
- Hudson-Peacock MJ, Regnard CF, Farr PM. Liquefying panniculitis associated with acinous carcinoma of the pancreas responding to octreotide. *J. R. Soc. Med.* 1994;87:361-362.
- Yoshihiro T, Nio K, Tsuchihashi K, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma presenting with panniculitis, successfully treated with FOLFIRINOX: A case report. *Mol. Clin. Oncol.* 2017;6:866-870.
- Ballester Sanchez R, De Unamuno Bustos B, Hernandez Bel P, et al. Paniculitis pancreatica. Revision de 7 casos. *Piel.* 2012;27:367-71.
- Guanziroli E, Colombo A, Coggi A, et al. Pancreatic panniculitis: The „bright” side of the moon in solid cancer patients. *BMC Gastroenterol.* 2018;18:1.
- Miulescu R, Balaban DV, Sandru F, et al. Cutaneous Manifestations in Pancreatic Diseases-A Review. *J Clin Med.* 2020;9(8):2611.
- Mahawish K, Iyasere IT. Pancreatic panniculitis. *BMJ Case Rep.* 2014.
- Graham PM, Altman DA, Gildenberg SR. Panniculitis, pancreatitis, and polyarthritis: a rare clinical syndrome. *Cutis.* 2018;101(1):34-37.
- Arbeláez-Cortés A, Vanegas-García AL, Restrepo-Escobar M, et al. Polyarthritis and Pancreatic Panniculitis Associated With Pancreatic Carcinoma. *JCR J. Clin. Rheumatol.* 2014;20:433-436.

## KNIŽNÍ NOVINKA



### Abeceda intenzivní medicíny

Jan Maláska a kol.

Průvodce celým spektrem intenzivní medicíny v atraktivním a praktickém kapesním formátu. Srozumitelné návody k diagnostice i terapii všech stavů, se kterými se lékař v intenzivní medicíně může setkat. Kniha je uspořádána v dokonale přehledných bodových výčtech, rychlé hledání usnadňuje abecední řazení témat.

Kniha je určena jak erudovaným intenzivistům, tak lékařům, kteří v oboru začínají, ale rovněž i těm, kteří se s akutními situacemi setkávají v rámci svých oborů. Základní příručka pro každodenní praxi, ale i pro přípravu na specializační zkoušky.

Maxdorf 2026, 808 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-839-3

Cena: 1 495 Kč

Formát: 112×184 mm, pevná

# Bolest v hybné soustavě – osteoporóza, nebo nespecifické bolesti zad?

**Vlasta Tošnerová**

Fakulta zdravotnických studií UPCE, Pardubice

**Úvod:** Často vzniká otázka, jak je vázaná bolest páteře na osteoporózu, nebo zda jde převážně o nespecifické bolesti zad, vertebrogenní algický syndrom. Rozlišit původ bolesti je vázáno na základní klinické obory a nastavbový obor Rehabilitace a fyzikální medicína. Mezioborově je vhodné, kromě laboratorních a zobrazovacích metod, které jsou vázány na základní obory, doplnit vyšetření kromě strukturované anamnézy o aktivní hybnost, pasivní hybnost a hybnost do segmentu. Dále je potřebná palpáce svalů, fascií, kůže, podkoží a periostálních bodů.

**Obsah:** Článek obsahuje uvedení některých konkrétních screeningových klinických testů a řešení bolesti pomocí rehabilitace, fyzioterapie a myoskeletální medicíny.

**Závěr:** Osteoporóza má klinické symptomy, mezi které patří také bolest. Orientovat se, od čeho bolesti jsou, vytváří zajímavou spolupráci mezi obory zabývajícími se bolestí v hybné soustavě. Tato spolupráce by se měla mezioborově prohloubit. Obor Rehabilitace a fyzikální medicína (RFM) je nastavbový obor a provádí vyšetření a ošetření poruchy funkce hybného systému a tím navazuje na diagnostiku a léčbu ostatních oborů. Je vhodné, aby stále více bylo ve vědomí všech lékařů také třídění bolestí zad dle závažnosti a naléhavosti (triáž), kde je pomýšeno i na bolesti zad jiné etiologie.

**Klíčová slova:** bolest páteře, osteoporóza, strukturální změny, nespecifické bolesti zad, vertebrogenní algický syndrom, triáž.

## Musculoskeletal pain – osteoporosis, or non-specific back pain?

**Introduction:** The question often arises as to how spinal pain is related to osteoporosis, or whether it is mainly non-specific back pain, vertebrogenic algic syndrome. Distinguishing the origin of pain is related to basic clinical specializations and the extension field of Rehabilitation and Physical Medicine. Interdisciplinary, it is appropriate, in addition to laboratory and imaging methods, which are related to basic fields, to supplement the examination with active range of motion, passive range of motion and range of motion to the segment in addition to a structured history. Palpation of muscles, fascia, skin, subcutaneous tissue and periosteal points is also necessary. Content: The article contains some specific screening clinical tests and pain management using rehabilitation, physiotherapy and myoskeletal medicine.

**Conclusion:** Osteoporosis has clinical symptoms, which also include pain. Understanding the origin of pain creates an interesting collaboration between disciplines dealing with pain in the musculoskeletal system. This collaboration should be deepened in an interdisciplinary manner. The field of Rehabilitation and Physical Medicine (RFM) is a supplementary field and performs examination and treatment of musculoskeletal system dysfunction and thus follows up on the diagnostics and treatment of other fields. It is advisable that all doctors increasingly be aware of triage, that is, the classification of back pain according to severity and urgency, where back pain of other etiology is also considered.

**Key words:** spinal pain, osteoporosis, structural changes, non-specific back pain, vertebrogenic algic syndrome, triage.

## Úvod

Článek obsahuje uvedení konkrétních klinických testů k vyšetření pohybového ústrojí. Uvádí rovněž častou možnost terapeutického

neinvazivního řešení bolesti pomocí rehabilitace a fyzioterapie, zejména myoskeletální medicíny (vyučované postgraduálně mezioborově, po zkoušce se získáním oprávnění). Pacient na rehabilitační oddělení při-

cháží s doporučením praktického lékaře nebo odborného specialisty. Obor RFM respektuje odborné nálezy odesílajících lékařů, s vyšetřeními, s výsledky zobrazovacích metod a zajišťuje funkční pohybovou analýzu s terapií porušené funkce ve spolupráci s fyzioterapeuty.

## Co bolí

Zdrojem bolesti jsou velmi často klouby, měkké tkáně, sval, fascie, kůže a podkoží. Stále platí, že funkční poruchy na všech úrovních tkání hybné soustavy vycházejí ze znalosti české školy a zahrnují holistický přístup pro celou hybnou soustavu (4). V poslední době nabývají na významu bolesti z fascií. Ve fasciích je množství senzitivních receptorů, nejvíce volných nervových zakončení (70 %), ale i jiné receptory. Podráždění nervových receptorů se mění v bolestivý podnět, tj. nocicepci (1). V případě osteoporózy předpoklad, že bolí kost, je méně pravděpodobný, protože kost má málo nervových zakončení (2). Čili ani většina kostních nárůstků samotných (osteofyty), s výjimkou malého procenta destruktivních změn, nejsou hlavním zdrojem bolesti. Zdrojem bolesti jsou podrážděné tkáně v okolí obratlů. Když kost bolí, bolest je převážně z periostu, který je bohatě zásoben senzitivními nervovými vlákny. Při kompresivní fraktuře u osteoporózy periost bolí krutě (3). Je to způsobeno pokrvácením, které působí mechanický tlak na nervová zakončení, současně vzniká otok a nespecifický zánět. V důsledku nocicepčního podráždění dochází senzomotorickým okruhem ke svalovému spasmu, který vytvoří svalovou kontrakturu trupového svalstva a tím znehýbnění možnosti pohybu trupu (3). Toto sdělení o kompresivní fraktuře slouží k tomu, že stav čerstvé kompresivní fraktury k rehabilitaci nepřísluší, ale je nutné s respektem k příslušným oborům vyčkat jejich postupu (konzervativní klidová léčba, vertebroplastka, kyfoplastika) a dle jejich doporučení pak začít rehabilitovat. Z toho vyplývá, že když osteoporotického pacienta krutě bolí v zádech, tak se jedná téměř jistě o kompresivní frakturu, která na rehabilitaci v akutní fázi nepatří. V praxi se však setkáváme, že pacient s kompresivní frakturou na rehabilitační oddělení přijde, ale rehabilitace se neuplatňuje, respektuje se nastavení převážně klidového režimu. Další možností zdroje bolesti je dráždění nervového kořene diskopatií. Kořenové nervy mají senzitivní, motorická vlákna a vegetativní nervové

pleteneň. Komprese kořenového nervu u diskopatií v bederní oblasti působí bolest, kterou pacient může pomyslně nakreslit na dolní končetině, podle segmentu utlačeného nervu. Většinou jde až do prstců (4). Při útlaku motorických vláken vzniká pak paréza, v nejtěžších případech až plegie. Tyto případy, navíc spojené se sfinkterovými potížemi, jsou jednoznačnou indikací k spondylchirurgické operaci. Při kořenových bolestech provádějí konzervativní léčbu, převážně analgetickou, příslušné obory. Obdobně je to i u krčních kořenových útlaků, bolesti vyzařují do horní končetiny, většinou až k prstům. Je-li bolest pacientem vnímána v celých oblastech končetin (tzv. bolest pseudoradikulární), je nutno pomýšlet na nespecifické bolesti zad, kde dominuje funkční porucha. Četnost bolestí zad v populaci a rozložení bolesti zad a příslušnost k jednotlivým oborům medicíny ukazuje graf 1. Z grafu je patrné, že největší procento pacientů je s nespecifickými bolestmi zad (80 %). V případě jakýchkoli diferenciativně diagnostických pochybností je třeba pokračovat v mezioborové spolupráci.

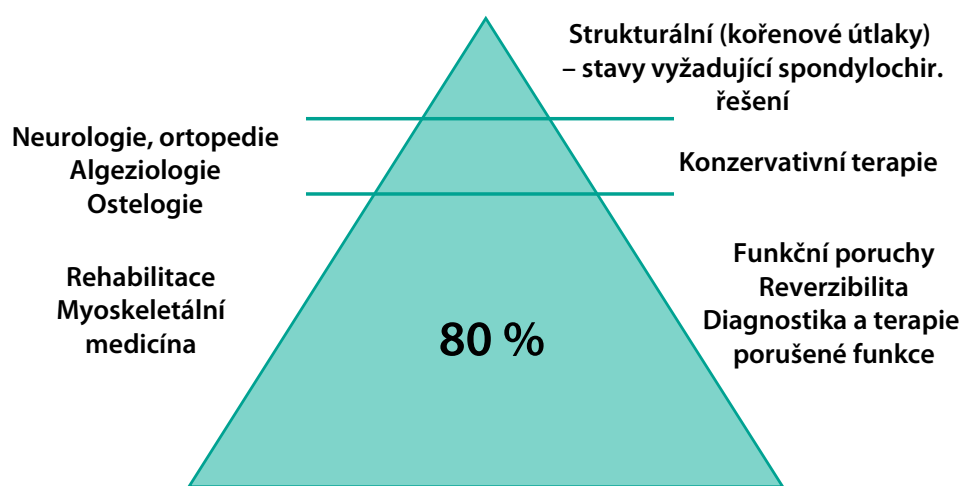
## Klinické vyšetření hybné soustavy

Začíná strukturovanou anamnézou (klasickou + pohybovou). Následuje fyzikální vyšetření, observace, posouzení držení těla (postury), tedy posouzení statiky. Vyšetření hybnosti má své postupy, jako první vyšetříme hybnost aktivní, následně pasivní, do segmentu (blokáda) a proti odporu (test na svalové úpony). Nesmírně důležitá je palpace kloubů, svalů, fascií, kůže, podkoží a periostálních bodů (Obr. 2, 3, 4). Rehabilitační vyšetření funkce hybné soustavy respektuje odborné nálezy a zobrazovací metody odborných specialistů a praktických lékařů.

## Možné omyly – pasti

Past 1: Bolest se nekryje s oblastí, kde je její zdroj. U osteoporotických pacientů se spontánní kompresivní frakturou dolních hrudních obratlů pacient udává krutou bolest v lumbosakrální krajině. Jde o vyzařování bolesti vzhledem k průběhu nervus cutaneus dorsalis. Klinicky se jedná o kompresivní frakturu distálních hrudních obratlů. Pacient vnímá bolest v lumbosakrální krajině, tedy jinde, než je její příčina. Zobrazovací metody mohou být zaměřeny jen na lumbosakrální oblast a nezachytí

**Graf 1.** Bolesti zad – četnost v populaci rozložení dle možné příčiny a oborově



Pozn.: nezahrnuty specifické bolesti zad

**Obr. 2.** Hybná soustava – holistický přístup

- **Strukturovaná anamnéza** (klasická + pohybová)
- **Fyzikální vyšetření**
- **Observace – statika**
- **Vyšetření stoje**
- **Měkké znaky podle Jandy**

**Obr. 3.** Vyšetření bolesti

## Aktivní pohyb

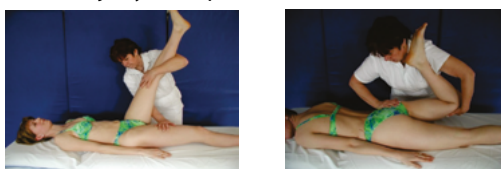


## Pasivní pohyb do segmentu



Pružení do segmentu = 2 sousední obratle  
Nepruží = blokáda

Lassegue – v případě kořenového dráždění je výrazně pozitivní



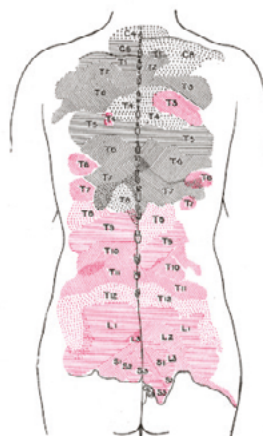
Specifický test na funkci klopení lopaty při blokáde SI sy

Joint play vymizelá – blokáda

Hned se může přejít repetitivně k mobilizaci v SI kloubu

**Obr. 4.** Obecně uznávané omyly – past 1

- Kost má nervová zakončení v malém množství
- Okostice má mnoho nervových zakončení (kompresivní fraktury, krvácení – edém – krutá akutní bolest při zlomenině)
- Zrada – **past** – spočívá v tom, že krutá akutní bolest, je pocíťována jinde
- Příklad: Bolest pocíťována v LS krajině, ale fraktura bývá v dolní hrudní páteři. Je to způsobeno iradiací povrchními nervy, ramus cutaneus dorsalis, který jde z ramus posterior (viz obrázek) z Th 12 a je pocíťována v kříži. Vyplývá z toho nutnost provést rtg hrudní páteře, hlavně v boční projekci, a nežstát jen u rtg bederní páteře.



Je patrné, že projekce inervace Th12 označená světle růžovou je v oblasti L5 processus spinosus L5 – (poslední dolní tečka)

dolní hrudní obratle, kde bývá kompresivní fraktura. Je tedy nutné na to pomyslet a zobrazovací metody, zejména v boční projekci, je třeba provést kromě v bederní krajině, také v dolní hrudní páteři (5).

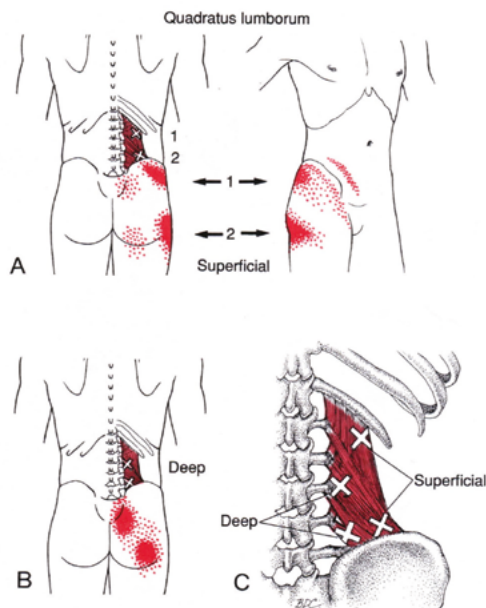
Past 2: Bedro–kyčel: stále se myslí na bolest z páteře, ve skutečnosti se může jednat o těžkou coxartrosu, která imituje bolest v kříži (4).

Potvrzuje to mnoho kazuistik i z mé praxe. V klinické diagnostice je třeba vytočit vyšetřovanému bérce zevně, tedy provést vnitřní rotaci v kyčli, což je první omezený pohyb u coxartrozy. Test stačí provést jednoduše i u sedícího pacienta. Na omezené straně se tedy jedná o omezenou vnitřní rotaci v kyčli, která je patognomicky omezená jako první při

**Obr. 5.** Spoušťové body**M. Quadratus lumborum**

Past č. 3  
Přenesená bolest  
Referovaná bolest

Pseudoradikulární projekce  
Satelitní trigger points (TrPs)



Travell–Simons: Atlas of Trigger points

- Palpace je potřebná
- TrPs – přebrnknutí svalových snopců záškub – „twich“ fenomén



postižení kyčle artrózou. Jde o pouzdrový vzorec „capsula pattern“. V případě tohoto klinického nálezu je potřeba doporučit ortopedické vyšetření kyčlí, přestože převládá stesk pacienta na bolesti v kříži.

Past 3 – jedná se, a to nejčastěji, o funkční poruchu hybné soustavy, nejznámější jako kloubní blokáda (4, 6). Dále jsou na základě nocicepce reflexní změny ve svalech, projevující se zvýšeným napětím (přítomnost spoušťových bodů, neboli v angličtině uváděných trigger points). Vyskytují se také reflexní změny ve fasciích, kdy dochází ke snížení jejich protažlivosti, dále pozorujeme vznik hyperalgetické kožních zón. V tomto případě se volí diagnostické a i terapeutické techniky, které jsou popsány ve schématu 5. Nejčastější funkční bolest v sakroiliakální krajině bývá od blokády sakroiliakálního skloubení, doprovázená bolestivým spasmem musculus piriformis (6). Možno zopakovat, že článek je psán z pohledu oboru rehabilitace a fyzikální medicíny. Jedná se o nastavbový obor, navazující na kmeny jiných základních oborů. Z hlediska bolestí v zádech je klíčovým lékařem v diferenciatní diagnostice praktický lékař, který pomocí diagnostiky rozliší nespecifické, specifické a mimopáteční bolesti zad. Je možno mluvit o managementu bolestí zad. Vhodné je stále více prohlubovat

znalost, zvanou triáž (triage), která je analogická členění hromadných poranění, dle závažnosti a naléhavosti, tedy jakým se bude další vyšetření a terapie oborově realizovat (7). Jak bylo již zmíněno, obor RFM je nastavbový obor, a co se týká základní diagnózy, navazuje na praktické lékaře a odborné specialisty. Je zákonnou nutností, aby praktičtí lékaři a odborní specialisté zvážili doporučení k rehabilitaci, ať už poukazem FT, nebo doporučením v odborné zprávě. Článek by měl mít mimo jiné i to poslání, aby se na tuto spolupráci nezapomínalo.

## Závěr

Osteoporóza má klinické symptomy, mezi které patří také bolest. Orientovat se, od čeho bolesti jsou, vytváří zajímavou spolupráci mezi obory zabývajícími se bolestmi v hybné soustavě s oborem rehabilitace a fyzikální medicína a mezioborovou myoskeletální medicínou. Tato mezioborová spolupráce by se měla prohloubit mezi všemi obory zabývajícími se bolestí v hybné soustavě. Důležitou úvahou by mohlo být získávání správné znalosti o propojení struktury a funkce pohybového ústrojí již za studí na lékařských fakultách, jako propedeutika, nebo fyzikální vyšetření pohybové soustavy.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Stecco C, Stern R, Stecco A, et al. Fascial components of the myofascial pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):352.
2. Čihák R. *Anatomie 1.* Praha: Grada Publishing; 2001. 516 s.
3. Sawicki P, Talařaj M, Žycińska K, et al. Comparison of the Characteristics of Back Pain in Women with Postmenopausal Osteoporosis with and without Vertebral Compression Fracture: A Retrospective Study at a Single Osteoporosis Center in Poland. *Med Sci Monit.* 2021;27:e930250.
4. Lewit K. *Manipulační léčba.* Praha: Euromedia Group, Universum; 2024. 464 s.
5. Zhang H, Yang B, Hao D, et al. Pain Location Is Associated with Fracture Type in Acute Osteoporotic Thoracolumbar Vertebral Fracture: A Prospective Observational Study. *Pain Med.* 2022;23(2):263-268.
6. Javadov A, Ketenci A, Aksoy C. The Efficiency of Manual Therapy and Sacroiliac and Lumbar Exercises in Patients with Sacroiliac Joint Dysfunction Syndrome. *Pain Physician.* 2021;24(3):223-233.
7. Crystrian B, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *European spine journal.* 2018. doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2.

# Při jaké klidové srdeční frekvenci se zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 2. typu? Komentář ke studii Sobieraj et al.: Heart rate and cardiovascular risk in diabetes

Sabina Kvasnicová, Jan Brož

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha

## Souhrn studie

Cílem studie bylo posoudit vztah mezi klidovou srdeční frekvencí (KSF) a kardiovaskulárním rizikem (CV riziko) u pacientů s diabetem mellitem 2. typu (DM2T) a zároveň identifikovat prahovou hodnotu, při které se toto riziko významně zvyšuje. Údaje pocházejí ze studie Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD-BP trial), která pracovala s údaji od 4 733 diabetiků 2. typu s glykovaným hemoglobinem 58 mmol/mol nebo vyšším, ve věku 40 let a více s kardiovaskulárním onemocněním nebo ve věku 55 let a starších s prokázanou aterosklerózou, albuminurií, hypertrofií levé komory nebo alespoň dvěma dalšími rizikovými faktory spojenými s výskytem kardiovaskulárního onemocnění (dyslipidemie, hypertenze, kouření a obezita). Lidé s BMI nad 45 kg/m<sup>2</sup>, hladinou kreatininu přesahující 132,6 μmol/l a dalšími závažnými onemocněními byli ze studie vyloučeni. Dále do studie mohli být zařazeni také pacienti se systolickým krevním tlakem mezi 130 a 180 mm Hg, kteří užívali tři nebo méně antihypertenziv a jejichž denní diuréza bílkovin nepřesahovala 1 g. Medián doby sledování byl 4,9 roku. Z 4 733 sledovaných pacientů mělo 1 593 preexistující kardiovaskulární onemocnění. Účastníci byli rozděleni do kategorií na základě jejich výchozí KSF: 1. kategorie s KSF pod 60 úderů za minutu – 11,2 % účastníků, 2. kategorie s KSF mezi 60 a 70 úderů za minutu – 28,9 % účastníků, 3. kategorie s KSF mezi 70 a 80 úderů za minutu – 32 % účastníků, 4. kategorie s KSF mezi 80 a 90 úderů za minutu – 19,1 % účastníků, 5. kategorie s KSF nad 90 úderů za minutu – 8,8 % účastníků, 6. kategorie s KSF nad 100 úderů za minutu – 1,4 % účastníků.

Pro posouzení vztahu mezi KSF a kombinovaným kardiovaskulárním výstupem (nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda nebo úmrtí z jakékoli příčiny) a sekundárními výstupy (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) bylo použito Coxových modelů proporcionálních rizik a segmentové regrese.

## Závěr

Výsledky studie u osob s DM2T ukazují, že vyšší KSF je asociováno s vyšším výskytem kardiovaskulárního rizika, přičemž pozorovaný vztah není lineární. Prahová hodnota KSF, při které se kardiovaskulární riziko významně zvyšuje, byla stanovena pomocí segmentové regrese a činí 77 (± 7,4) tepů za minutu. Ze všech sledovaných ukazatelů vykazovalo riziko cévní mozkové příhody nejsilnější a nelineární souvislost se zvýšenou hodnotou KSF, zatímco vztah mezi rizikem infarktu myokardu a KSF byl lineární. Výsledky studie naznačují, že prahová hodnota 77 tepů za minutu by mohla být lepším indikátorem zvýšeného kardiovaskulárního rizika u diabetiků typu 2 než dříve navrhovaná prahová hodnota 80 tepů za minutu. Tento poznatek by mohl přispět k rozhodování ohledně intervencí zaměřených na snížení srdeční frekvence u diabetiků 2. typu v klinické praxi.

## Komentář

Vztah mezi srdeční frekvencí a rizikem vzniku DM2T byl prokázán v několika publikacích (1), stejně jako vztah mezi zvýšenou srdeční frekvencí a zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod u pacientů s DM2T bez známého kardiovaskulárního onemocnění – srdeční frekvence nad 70 tepů za minutu byla spojena s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod (2). V naší komentované studii Piotr Sobieraj et al., Heart rate and cardiovascular risk in diabetes, pracuje s daty, která zahrnují také osoby s DM2T se známým kardiovaskulárním onemocněním a klade si u této skupiny za cíl nejen potvrdit vztah mezi narůstající srdeční frekvencí a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, ale také určit prahovou hodnotu srdeční frekvence, při které je nárůst tohoto rizika významný. Tato znalost by poskytla konkrétní hranici, která by mohla být použita v praxi při zvažování terapie ke snížení srdeční frekvence.

MUDr. Jan Brož, Ph.D.  
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha  
[jan.broz@fnmotol.cz](mailto:jan.broz@fnmotol.cz)

Cit. zkr.: Vnitř Lék. 2026;72(3):E8-E9  
Článek přijat redakcí: 3. 2. 2026



# Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2026

**SERVIER**  
moved by you

 **BERLIN-CHEMIE**  
MENARINI

*Lilly*  
A MEDICINE COMPANY

AstraZeneca 

**ZENTIVA**

  
wörwag  
PHARMA

 **Boehringer**  
Ingelheim

**Dr.Max<sup>+</sup>**

 **NOVARTIS**

 **PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

 **Resmed**

 **Roche**

# Vnitřní lékařství

Ročník 72, 2026, číslo 3

## Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

## Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

## Užší redakční rada:

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,  
MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,  
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,  
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

## Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,  
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH,  
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,  
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,  
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,  
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,  
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,  
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc.,  
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,  
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



## Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z. s.  
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

## Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc  
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

## Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz  
tel: +420 725 003 510

## Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

## Tisk:

Trifox, s. r. o., Šumperk

## Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6  
tel: +420 734 567 855

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

**Reprodukce obsahu je povolena pouze  
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátiť  
či stylisticky upravovat.**

**Na otištění rukopisu není právní nárok.**

## Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2026  
je 1 950 Kč.

Časopis můžete objednat na [www.solen.cz](http://www.solen.cz),  
e-mailem: [predplatne@solen.cz](mailto:predplatne@solen.cz),  
telefonem: +420 734 254 064

## Předplatné v SR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2026 je 116 €.

Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s.  
Oddelenie inej formy predaja  
P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3  
tel: 0800 188 826  
e-mail: [predplatne@mpkapa.eu](mailto:predplatne@mpkapa.eu)  
[www.ipredplatne.sk](http://www.ipredplatne.sk)

## Registrace MK ČR pod číslem E 1202

ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)

## Citační zkratka: Vnitř Léč.

## Časopis je indexován v:

EMBASE: Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,  
Bibliographia medica Českoslovac, Bibliographia medica Slovaca,  
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



# Verospiron®

Spironolactonum

Léčba  
**srdečního selhání**  
se sníženou ejekční  
frakcí.<sup>1</sup>

4. antihypertenzivum  
do kombinace v léčbě  
**rezistentní**  
**hypertenze**<sup>2,3</sup>



#### Zkrácená informace o přípravku: Verospiron 25 mg tablety; Verospiron 50 mg tvrdé tobolky

**Složení:** Spironolactonum 25 mg v jedné tabletě; Spironolactonum 50 mg v jedné tobolce. **Indikace:** Primární hyperaldosteronismus (diagnóza a léčba). Přidatná léčba srdečního selhání (NYHA třída III-IV a EF  $\leq$  35%) a arteriální hypertenze. Edémy při nefrotickém syndromu. Ascites a edémy v případě jaterní cirhózy. Ascites způsobený maligním nádorem. Hypokalemie, pokud jiná opatření jsou považována za nedostatečná nebo nevhodná. Také jako profylaxe hypokalemie u léčby digitalisem, kdy jiná opatření jsou považována za nedostatečná nebo nevhodná. **Dávkování a způsob podání:** Obvykle se denní dávka Verospironu podává po jídle v jedné nebo ve dvou dílčích dávkách. Užití jedné denní dávky nebo první denní dávky se doporučuje ráno. **Primární hyperaldosteronismus:** Pro stanovení diagnózy: Dlouhý test: spironolacton se podává v denní dávce 400 mg po dobu 3 až 4 týdnů. Úprava hypokalemie a hypertenze dokazuje předpoklad primárního hyperaldosteronismu. Krátký test: Spironolacton se podává v denní dávce 400 mg po dobu 4 dnů. Pokud se hladina draslíku v séru zvyšuje během podávání spironolactonu a snižuje při přerušení jeho podávání, je třeba vzít v úvahu podezření na diagnózu primárního hyperaldosteronismu. **Léčba:** V předoperační přípravě se podává spironolacton v dávce 100–400 mg denně. U pacientů, kteří nejsou schopni podstoupit operaci, se má spironolacton podávat ve formě dlouhodobé udržovací léčby, a to v nejnižších účinných dávkách. Při dlouhodobé terapii je vhodné kombinovat spironolacton s dalšími diuretiky, aby se snížil výskyt nežádoucích účinků. **Edémy (městnavé srdeční selhání, nefrotický syndrom):** Dospělí: úvodní denní dávka je obvykle 100 mg (25–200 mg) v jedné nebo ve dvou dílčích dávkách. **Ascites při maligním nádoru:** Úvodní dávka je obvykle 100–200 mg denně. V závažných případech je možné dávku postupně zvyšovat až na 400 mg/den. **Ascites a edémy při jaterní cirhóze:** Dávka 100 mg/den, pokud je poměr  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  v moči vyšší než 1,0. Pokud je nižší než 1,0, pak 200–400 mg/den. **Přidatná léčba srdečního selhání (NYHA třída III-IV a EF  $\leq$  35%):** léčba má být ve spojení se standardní terapií započata dávkou spironolactonu 25 mg jednou denně, pokud je hladina sérového draslíku  $\leq$  5,0 mEq/l a sérového kreatininu  $\leq$  2,5 mg/dl. **Přidatná léčba při arteriální hypertenzi:** Počáteční dávka je 25 mg denně v jedné dávce v kombinaci s dalšími antihypertenzivy. Pokud není dosaženo po 2 týdnech léčby cílové hodnoty krevního tlaku, má být dávka zdvojnásobena. U pacientů léčených inhibitory ACE nebo blokátory receptoru pro angiotenzin mají být před nasazením spironolactonu zhodnoceny hladiny draslíku v krvi a kreatininu. **Hypokalemie:** Pokud suplementace draslíku nebo jiné draslík šetřící metody nejsou dostačující, podává se 25–100 mg denně. **Pediatriká populace:** Počáteční dávka je 1 až 3 mg/kg tělesné hmotnosti denně v jedné dávce nebo rozděleně ve 2 až 4 dávkách. **Starší osoby:** Doporučuje se započít léčbu nejnižší dávkou a tuto titrovat směrem nahoru dle potřeby. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku, anurie, akutní renální selhání, závažná porucha funkce ledvin (glomerulární filtrace  $< 10$  ml/min), hyperkalemie, hyponatremie, Addisonova choroba, souběžné užívání eplerenonu nebo kalium šetřících diuretik nebo náhrad draslíku. Verospiron 50 mg: u pediatrických pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin. **Zvláštní upozornění:** Spironolacton je třeba podávat s velkou opatrností, pokud na základě souvisejícího onemocnění je tendence k rozvoji acidózy a/nebo hyperkalemie. Léčba spironolactonem může způsobit přechodné zvýšení močoviny. Spironolacton může způsobit reverzibilní hyperchloremickou metabolickou acidózu. Tento přípravek obsahuje laktózu. Verospiron 50 mg: s ohledem na riziko hyperkalemie mají být kalium šetřící diuretika používána s opatrností u pediatrických pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin. **Interakce:** Současné užívání spironolactonu s jinými kalium šetřícími diuretiky, ACE inhibitory, antagonisty receptoru pro angiotenzin II, blokátory aldosteronu, doplňky draslíku, dietou bohatou na draslík nebo náhražkami kuchyňské soli obsahujícím draslík může vést k hyperkalemii. Digoxin: spironolacton může zvýšit polčas digoxinu. To může vést ke zvýšení hladin digoxinu v séru a následně k digitalisové toxicitě. Heparin, nízkomolekulární heparin: současné užití spironolactonu s heparinem nebo s nízkomolekulárním heparinem může vést k závažné hyperkalemii. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: hyperkalemie, arytmie, snížení libida, gynekomastie, erektilní dysfunkce, poruchy menstruace. Časté: nauzea, zvracení, infertilita. Nežádoucí účinky obvykle vymizí po přerušení terapie. **Držitel registračního rozhodnutí:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko. **Datum schválení:** Verospiron 25 mg tablety 8.9.1992, Verospiron 50 mg tvrdé tobolky 19.1.2000.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, se Souhrnem informací o přípravku**

**Reference:** 1. Aktualizace Evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání 2021; 2. Williams B, Mancia G, Kreutz R, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. Eur J Intern Med. 2024;[epub ahead of print]. doi:10.1016/j.ejim.2024.05.012; 3. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension European Heart Journal; 2024 – doi:10.1093/eurheartj/ehae178.



GEDEON RICHTER  
Health is our mission