

VŠECHNO, CO JSTE CHTĚLI VĚDĚT
**O BIOLOGICKÉ LÉČBĚ
U IDIOPATICKÝCH
STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ,**
ALE BÁLI JSTE SE ZEPTAT



VŠECHNO, CO JSTE CHTĚLI VĚDĚT
**O BIOLOGICKÉ LÉČBĚ
U IDIOPATICKÝCH
STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ,**
ALE BÁLI JSTE SE ZEPTAT

Pacienti IBD z.s.



Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty



Praha 2019



Odborný a jazykový redaktor: doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.

© Pacienti IBD z.s.

© Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty

© Grafická úprava – Medica Healthworld a.s.

2. vydání, 2019 ISBN 978-80-905120-9-2



OBSAH

Úvod	5
I. Biologická léčba	7
II. Slovníček	55
III. Centra biologické léčby v ČR	63

Vážení čtenáři,

po téměř čtyřech letech od vydání prvního dílu vám předkládáme druhé, aktualizované vydání publikace věnované biologické léčbě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. Stejně jako předchozí verze, i tato je inspirována vašimi otázkami, které zazněly na seminářích či patientských konferencích spolku pacientů s idiopatickými střevními záněty – Pacienti IBD z.s., nebo v rámci diskusního fóra na webu spolku www.crohn.cz.

Vývoj léčby idiopatických střevních zánětů (IBD) je evidentní nejen v tom, že přibývají nové léky, ale také ve způsobu využívání těch starších, s nimiž lékaři i pacienti získali řadu nových zkušeností. Biologická léčba již dávno není něčím exkluzivním, v posledních letech se stala rutinní součástí terapie IBD. Je velmi účinným nástrojem, který v rukou zkušeného lékaře dokáže zásadně ovlivnit osud pacienta a doslova jej vrátit do života – pracovního, společenského, partnerského i rodinného.

Efektivita i bezpečnost jakékoli léčby jsou mnohem vyšší u pacienta poučeného. Cílem této publikace je proto navázat na širokou škálu aktivit spolku Pacienti IBD z.s. a poskytnout pacientům i ostatním zájemcům spolehlivé informace o biologické léčbě střevních zánětů. Budeme rádi, pokud v ní najdete odpovědi i na své otázky.

Těšíme se na vaše dotazy na našich příštích akcích.

PhDr. Martina Pfeiferová, Předsedkyně spolku Pacienti IBD z.s.
doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D., Koordinátor PS IBD ČGS ČLS JEP



BIOLOGICKÁ LÉČBA

Garant: doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.

SEZNAM OTÁZEK

Co se rozumí pojmem biologická léčba?	12
Jaká jsou kritéria pro indikaci biologické léčby? Pro jaké pacienty je biologická léčba vhodná?	12
Kdy je nasazení biologické léčby nevhodné?	14
Jaké jsou výsledky biologické léčby?	15
Jakou formou se podává biologická léčba?	15
Jak biologická léčba probíhá?	16
Která biologická léčba je pro pacienty s IBD nejlepší?	17
Jaká jsou rizika biologické léčby?	19
Na co se má pacient s IBD informovat před podáním biologické léčby u svého lékaře?	20
Kolik pacientů v ČR je léčeno biologickou léčbou?	20
Kolik pacientů ve světě je léčeno biologickou léčbou?	21
Je nutné před podáním biologické léčby podepsat informovaný souhlas pacienta?	21
Jaká je cena biologické léčby?	23
Kolik je v ČR pacientů se střevními záněty a jaké procento z nich potřebuje biologickou léčbu?	23

Kolik je v ČR center pro biologickou léčbu a kde se nacházejí?	24
Proč se biologická léčba podává pouze v centrech?	24
Je možné zvolit si centrum, kde mi bude podávána biologická léčba?	25
Je možné v rámci podávání biologické léčby centrum změnit?	26
Liší se účinnost biologické léčby v ČR a jinde ve světě?	26
Jak rychlý je účinek biologické terapie?	26
Jaké přípravky se k biologické léčbě používají?	27
Z jakých látek se biologická léčba vyrábí?	27
Může biologická léčba vyvolat nějaké alergické reakce?	28
Jak dlouho je možné podávat biologickou léčbu?	29
Kdy je možné biologickou léčbu ukončit?	31
Co je možné udělat, když biologická léčba nefunguje?	31
Používá se biologická léčba i u jiných onemocnění?	32
Jaké jsou vedlejší účinky biologické léčby?	32
Jaká vyšetření musí pacient podstoupit před zahájením biologické léčby?	33
Ovlivňuje biologickou léčbu kouření?	33
Je možné užívat biologickou léčbu při onemocnění cukrovkou?	34

Je možné použít biologickou léčbu i v těhotenství a může mít nějaké následky na plod?	34
Má biologická léčba vliv na mužskou plodnost?	35
Existují ještě někde jinde ve světě další typy biologické léčby?	37
Pokud je v současnosti biologická léčba vrcholem, kterým směrem výzkum směřuje dál?	37
Jak se řeší kožní problémy související s biologickou léčbou?	38
Mohou se pacienti nechat při biologické léčbě očkovat proti běžným onemocněním?	38
Je pacient na biologické léčbě náchylnější k infekčnímu onemocnění?	42
Jak může pacient postupovat v případě, že potřebuje na delší dobu vycestovat do zahraničí a je na biologické léčbě?	42
Jak často musí pacient na biologické léčbě podstupovat koloskopické vyšetření?	43
Jak časté jsou krevní odběry u pacientů na biologické léčbě?	45
Je možné současně s biologickou léčbou užívat i antibiotika?	45
Je možné současně s biologickou léčbou užívat i kortikosteroidy?	46
Je možné díky biologické léčbě vysadit kortikoidy (na kterých je pacient již závislý)?	46

Je možné současně s biologickou léčbou užívat i aminosalicyláty?	47
Jak se zjišťuje, zda je biologická léčba účinná?	48
Je možné ihned po podání biologické léčby řídit?	49
Má podání biologické léčby vliv na soustředění?	49
Chrání biologická léčba pacienta před vznikem rakoviny?	49
Může způsobit podání biologické léčby zvýšenou chuť k jídlu?	50
Může podání biologické léčby zvýšit sexuální aktivitu?	51
Může biologická léčba odstranit pístěle?	51
Je možné podstoupit chirurgický zákrok v případě, že je pacient léčen biologickou léčbou?	52

Co se rozumí pojmem biologická léčba?

Termínem biologická léčba jsou označovány látky přirozené povahy nebo molekuly odvozené od látek přirozeně se vyskytujících v lidském organismu, které potlačují specifická místa zánětlivého procesu v našem těle. Jsou vyráběny tzv. biotechnologickými postupy (viz slovník). V praxi jde především o různé typy tzv. protilátek – molekul bílkovinné povahy, jejichž úkolem je spojení s látkami, které zánětlivý proces vyvolávají či podporují. Takové spojení (vazba) vede ke snížení aktivity zánětu se všemi důsledky pro dotyčného pacienta – snížení otoku tkáně (tedy střeva, ale i kloubů či jiného orgánu), hojení vředů, zástavy krvácení a následně i zmírnění či úplné vymizení subjektivních obtíží.

Přehled biologických preparátů používaných v současnosti uvádí Tabulka 1.

Jaká jsou kritéria pro indikaci biologické léčby? Pro jaké pacienty je biologická léčba vhodná?

Kritéria pro podání biologické terapie se neustále vyvíjejí tak, jak přibývá poznatků o jejím efektu, ale i možných rizicích. Jedním z kritérií je aktivita zánětu v době zahájení terapie – pak je vysoká pravděpodobnost příznivého efektu. Aktivita zánětu se projevuje především typickými obtížemi střevními: bolestí břicha, průjemem, krvácením, teplotou či váhovým úbytkem, u některých pacientů i projevy mimostřevními – bolestmi a otoky kloubů, očními záněty či změnami kožními (tzv. nodózní erytém). Právě tyto mimostřevní projevy jsou obvykle biologiky dobře ovlivnitelné.

Další skupinu kandidátů vhodných k podání biologické terapie tvoří nemocní s perianálními projevy Crohnovy choroby – především píštělemi. Léčba biologická (či jakákoli jiná medikamentózní léčba) musí být ovšem u těchto pacientů vždy kombinována s chirurgickým ošetřením píštělí.

Tabulka 1: Biologické preparáty pro léčbu IBD registrované v EU

Kategorie	Léčivo	Obchodní názvy	Indikace	Způsob aplikace
Anti-TNF protilátka	infliximab	Remicade, Remsima*, Inflectra*, Flixabi*	CN, UC	nitrožilní infuze
	adalimumab	Humira, Hulio, Hyrimos, Imraldi*, Amgevita*, Cyltezo*, Solymbic*	CN, UC	podkožní injekce
	golimumab	Simponi	UC	podkožní injekce
Antiinte-grinová protilátka	vedolizumab	Entyvio	CN, UC	nitrožilní infuze
Protilátka proti IL-12/23	ustekinumab	Stelara	CN	nitrožilní infuze (první dávka), pak podkožní injekce

Poznámka: IL-12/23 – interleukin 12/23, CN – Crohnova choroba, UC – ulcerózní kolitida

V poslední době bylo podávání biologické léčby rozšířeno i na pacienty s velmi komplikovaným průběhem střevního zánětu (především Crohnovy choroby), nebo ty, u nichž je vysoké riziko komplikací. Sem řadíme nemocné s časným začátkem nemoci (před 17 rokem života), rychlým rozvojem komplikací (stenóza střeva, nitrobršíšní absces) a rozsáhlým poškozením střeva, obvykle na několika místech současně. Stále častěji také používáme biologickou léčbu v případě, kdy po operačním zákroku dojde k rychlému návratu aktivity zánětu.

K podání biologické léčby přistupujeme obvykle v okamžiku, kdy jiná, běžně užívaná léčba, není dostatečně účinná, nebo je spojena s nežádoucími účinky. V praxi nastává tato situace nejčastěji tehdy, kdy se pacient stává závislým na léčbě kortikoidy (tj. kortikoidy nelze zcela vysadit z důvodu opakovaného vzplanutí zánětlivé aktivity), nebo je dokonce léčba kortikoidy neúčinná. Lékař však musí každého pacienta posuzovat jednotlivě a v případě vysokého rizika nepříznivého či komplikovaného průběhu onemocnění by neměl se zavedením biologické terapie otálet.

Kdy je nasazení biologické léčby nevhodné?

Tato otázka je stejně důležitá jako výše uvedený přehled situací vhodných k podání biologik. V první řadě je třeba minimalizovat riziko komplikací biologické léčby – nelze ji tedy podat pacientům s aktivním infekčním onemocněním. K takové situaci patří mimo jiné i přítomnost abscesu (hnisavého ložiska) v okolí řitního otvoru, v dutině břišní či kdekoli jinde. To platí na počátku léčby, ale i v jejím průběhu. Pokud léčený člověk onemocní infekcí, je podání další dávky biologického léku možné až po jejím odeznění.

Specifickou kontraindikací k podání biologické léčby je přítomnost tzv. skryté (latentní) tuberkulózy – každý nemocný proto podstupuje plicní vyšetření před zahájením terapie. Nelze ji také podat pacientům, kteří prodělali nádorové onemocnění v posledních pěti letech, nebo trpí závažnou poruchou srdeční funkce.

U každého pacienta je nutno zvážit, zda není, namísto podání biologické léčby, kandidátem operačního zákroku. Ukazuje se totiž, že v mnoha případech je u nemocných s Crohnovou chorobou (zejména při postižení krátkého úseku střeva) operace vhodnějším základem než jakákoli léčba medikamentózní. V každém případě to platí u pacientů s těsným zúžením střeva a při vzniku vnitřních píštělí (tj. patologických

komunikací mezi střevními kličkami nebo mezi střevem a jiným orgánem, např. močovým měchýřem).

Jaké jsou výsledky biologické léčby?

Obecně je biologická léčba nejúčinnější formou medikamentózní léčby střevních zánětů. Nástup účinku může být rychlý, během dnů nebo dokonce hodin (nejrychleji působí infliximab), ale může být i velmi pozvolný a projeví se až po mnoha týdnech nebo dokonce měsících. U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří dosud biologickou léčbu neměli, se efekt dostavuje v 80–90 % případů během úvodní, tzv. indukční fáze. U nemocných s ulcerózní kolitidou je prvotní efekt trochu nižší, pozorujeme jej u 70–80 % léčených. Jedním z problémů současné biologické terapie je dlouhodobé udržení efektu léčby. U infliximabu a adalimumabu dochází ke ztrátě efektu u 10–15 % pacientů ročně, přičemž nejvíce pacientů ztrácí odpověď již během prvního roku terapie (až 30 %). U nových biologických léků (vedolizumab, ustekinumab) se zdá, že ztráta efektu bude méně častá, přesnější údaje ale ukáže až dlouholetá klinická praxe.

Jakou formou se podává biologická léčba?

Biologika mají povahu bílkoviny a nelze je tedy podat ústy, protože by byly z velké části inaktivovány v žaludku a následně v tenkém střevu. Infliximab a vedolizumab se podávají jako nitrožilní infuze, adalimumab a golimumab jsou aplikovány formou podkožní injekce. Ustekinumab má podobu infuze v první dávce, dále je podáván jako podkožní injekce.

Podání infuze vždy vyžaduje návštěvu zdravotnického zařízení, podkožní injekce si po náležitém zaškolení sestrou nebo lékařem mohou pacienti aplikovat sami.

Jak biologická léčba probíhá?

Na rozdíl od většiny jiných léků, používaných v terapii IBD, jsou biologika podávána jak při útočné (indukční) léčbě, tak ve fázi dlouhodobé (udržovací) léčby střevního zánětu. Liší se tím např. od kortikoidů, které jsou určeny pouze pro léčbu indukční, nebo od imunosupresiv (azathioprin, 6-merkaptopurin), jejichž doménou je naopak udržovací léčba.

Terapie infliximabem a vedolizumabem začíná obvykle sérií 3 infuzí v týdnech 0, 2 a 6. Cílem je rychlé potlačení aktivity zánětu a vytvoření příznivé situace pro další fázi udržovací léčby. Ta následuje v případě, že nemocný příznivě reaguje na indukční léčbu. Lék je poté aplikován v intervalu osmi týdnů. Dojde-li během udržovací fáze k opětovnému vzplanutí zánětu (tento stav označujeme jako ztráta odpovědi nebo sekundární neodpovídavost – na rozdíl od neodpovídavosti primární na samém počátku léčby), je možno, v závislosti na posouzení stavu pacienta, léčbu intenzifikovat. To lze provést buďto navýšením dávky léku při zachování intervalu 8 týdnů mezi infuzemi (infliximab), nebo zkrácením tohoto intervalu na 6 týdnů, výjimečně pak na 4 týdny (infliximab, vedolizumab). V závažných případech je možno podávat infliximab ve vyšší dávce a současně ve zkráceném intervalu.

Při léčbě adalimumabem je ve fázi indukce aplikována dávka 160 mg a následně 80 mg v odstupu 2 týdnů, další terapie pokračuje již dávkou 40 mg ve standardním intervalu 2 týdnů. Opět platí, že dlouhodobá léčba je určena pouze pro ty pacienty, kteří příznivě odpověděli na úvodní fázi, v případě adalimumabu je tento prvotní efekt posuzován v období mezi 6.–12. týdnem od zahájení léčby. Protože adalimumab je aplikován jako podkožní (subkutánní) injekce (podobně, jako např. inzulin u pacientů s diabetem), mohou si jej pacienti po instruktáži sestrou nebo lékařem aplikovat sami, popřípadě mohou injekce podávat rodinní příslušníci.

Ustekinumab se od ostatních biologik liší tím, že první dávka má formu nitrožilní infuze, dávka je závislá na váze pacienta. Další aplikace probíhá formou podkožních injekcí v dávce 90 mg bez ohledu na váhu, interval je 8 nebo 12 týdnů, ke zvýšení efektu se někdy zkracuje na 4 týdny. Dávkovací schémata všech současných biologik pro léčbu IBD shrnuje Tabulka 1.

Která biologická léčba je pro pacienty s IBD nejlepší?

Na tuto otázku lze odpovědět velmi snadno: ta, která potlačí zánětlivou aktivitu, zhojí zánětlivé změny ve střevě a odstraní pacientovy obtíže, to vše bez nežádoucích vedlejších účinků. Současně by měla mít ideální terapie dlouhodobý efekt, měla by umožnit vysazení kortikoidů a snížit riziko operace, zejména opakované.

V praxi je samozřejmě situace komplikovanější a rozdíly mezi nyní používanými biologiky nelze shrnout do jednoduchého označení „lepší“ nebo „horší“. Optimální volba biologika bere v úvahu především typ onemocnění (Crohnova choroba vs. ulcerózní kolitida), intenzitu zánětu a jeho lokalizaci, předchozí léčbu a průběh nemoci, přidružená onemocnění a rizika léčby a v neposlední řadě také preference pacienta. Vždy je nutno o léčbě diskutovat a v případě, že není medicínský důvod preferovat jeden z léků, může být přání pacienta důležitým kritériem.

Ve stručnosti lze hlavní charakteristiky současných biologik shrnout následovně:

Infliximab je historicky nejstarším lékem (nejdéle používaným v léčbě IBD – i to hraje určitou roli, neboť řada pacientů jej dostávala již v minulosti), u velké části dosud léčených byl tedy lékem první volby. Jeho výhodou je rychlý nástup účinku, relativně dlouhý interval mezi aplikacemi v udržovací fázi (8 týdnů) a paradoxně též nutnost aplikace ve zdravotnickém zařízení. Léčba je tím zcela pod kontrolou

a až na výjimky nevzniká problém s tzv. adherencí pacientů k léčbě. Nedostatečná adherence, tedy nepravidelné či jinak snížené užívání léků je totiž zcela běžným jevem u tabletových forem léků. Je také lékem s nejméně výrazným efektem na léčbu perianálních píštělí.

Nevýhodou infliximabu je riziko alergické reakce znemožňující další podávání léku. Tato reakce naproti tomu nevzniká u **adalimumabu** a **golimumabu**, resp. je výjimečná a má jen lokální charakter v podobě zarudnutí v místě vpichu na kůži. Efekt obou těchto léků je v klinické praxi o něco pomalejší, již zmíněná výhoda v podobě možnosti aplikace léku pacientem či rodinným příslušníkem musí být doprovázena pečlivou monitorací a „péčí“ o již zmíněnou adherenci ze strany zdravotníků.

Společnou nevýhodou infliximabu a adalimumabu je ztráta efektu u části pacientů při dlouhodobé udržovací léčbě, mírně zvýšené riziko infekcí, které je významné především u starších pacientů.

Vedolizumab je výjimečný tím, že působí pouze v trávicí trubici (tzv. selektivní působení) a nezvyšuje riziko celkových infekcí (např. dýchacích cest, močového systému, kůže, apod.). Může být proto vhodnou léčbou u pacientů, kteří mají zvýšené riziko infekčních komplikací (vyšší věk, přidružená onemocnění), nebo je u nich zakázáno podávat infliximab či adalimumab (např. pacienti s roztroušenou sklerózou).

Nejnovějším lékem je pak **ustekinumab**, tento lék je v nižších dávkách již delší dobu používán i v léčbě lupénky (psoriázy). Proto je vhodný např. u pacientů s IBD a současnou lupénkou, nebo tam, kde jiná léčba vede ke kožním nežádoucím účinkům. Ani ustekinumab nejspíše nezvyšuje riziko infekcí, podobně jako vedolizumab.

Netřeba jistě zdůrazňovat, že biologická terapie není samospásou pro všechny nemocné s IBD a v řadě případů je dokonce kontraindikována – její podání pak může pacienta namísto léčebného efektu spíše poškodit.

Jaká jsou rizika biologické léčby?

Reálná rizika je možno shrnout do 3 bodů: infekce, alergie a jiné abnormální reakce imunitního systému. Ostatní nežádoucí účinky více či méně zmiňované v odborné literatuře či na internetu jsou velmi vzácné, což platí i pro nádorová onemocnění.

V praxi nejvýznamnějším rizikem je zvýšený výskyt infekcí – často jde o zdánlivě banální infekce dýchacích cest nebo močového ústrojí, kterým nemocný nevěnuje velkou pozornost a dokonce se o nich nezmíní ani lékaři, který biologickou léčbu podává. Častěji se ovšem vyskytují i závažné infekce, které mohou dokonce ohrozit život pacienta – jednou z nich je bronchopneumonie (tzv. zápal plic) vyvolaná bakterií *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok). Dalším problémem jsou tzv. oportunní infekce, které se vyskytují jen u osob se sníženou obranyschopností. Riziko infekcí stoupá zejména s počtem imunosupresivních léků (tedy kortikoidů a imunosupresiv), které se používají v kombinaci s biologickými preparáty, dalším významným faktorem je věk – osoby nad 50 let jsou vystaveny několikanásobnému riziku oproti pacientům mladším. Problémem může být správná a včasná diagnostika infekce – projevy mohou být totiž nevýrazné, pacienti mívají často jen nevysvětlitelné horečky. V takovém případě je nezbytná okamžitá kontrola lékařem, nejlépe tam, kde je léčba podávána. Jedním z opatření, které mohou snížit riziko infekčních komplikací, je očkování (viz dále).

Alergické reakce postihují asi 10–15 % pacientů léčených infliximabem a mohou mít podobu akutní reakce během infuze či bezprostředně po ní, nebo opožděné reakce, která se rozvíjí po několika dnech od infuze, někdy i po více než týdnu po infuzi.

Nikterak vzácnou komplikací biologické léčby jsou kožní změny, jejichž původ není zcela objasněn. Někdy jde o infekce, v některých případech je příčinou abnormální reakce imunitního systému na podávaný lék. Postihují především pacienty léčené infliximabem nebo

adalimumabem, v krajním případě mohou být důvodem k ukončení léčby. V některých případech připomínají změny při lupénce (psoriáze), jindy spíše atopický ekzém. Nejspíše infekční původ mívá vyrážka v obličeji označovaná jako seboroická dermatitida.

Méně častým jevem jsou kloubní obtíže, zejména bolesti malých kloubů na rukou a nohou, příčinou je nejspíše opět abnormální reakce imunitního systému.

Na co se má pacient s IBD informovat před podáním biologické léčby u svého lékaře?

Situace je spíše opačná – informovat by se měl především lékař, který musí rozpoznat situace, kdy biologikum podat nelze, nebo není nejvhodnější volbou. Samotný pacient by si měl udělat obrázek o způsobu aplikace daného léku, předpokládaném efektu, způsobu sledování (včetně frekvence návštěv u lékaře) a potenciálních rizicích léčby. Rozhodně by neměl v průběhu léčby podceňovat zejména známky infekce, nejčastěji zvýšenou teplotu nebo horečku, kašel, obtíže při močení apod.

Kolik pacientů v ČR je léčeno biologickou léčbou?

Celkový počet pacientů léčených biologickou terapií v České republice postupně narůstal, první pokusy o jeho regulaci ze strany zdravotních pojišťoven se objevily v letech 2006–2007, kdy se stala běžnou praxí dlouhodobá udržovací terapie (v té době byla její cena na jednoho pacienta kolem 550 tisíc Kč ročně), nikoli jen léčba indukční (zahajovací). Ve stejné době byla ustavena tzv. centra biologické léčby, v nichž je tato terapie proplácena pojišťovnami.

Počet léčených pacientů postupně narůstá, v současnosti jejich počet odhadujeme na 5,5 tisíce. K dramatickému navýšení přispělo především zavedení tzv. biosimilárního infliximabu v letech 2014 a 2015. Důvodem bylo snížení ceny léku, což umožnilo významné rozšíření léčby. Současně došlo k navýšení počtu center, v nichž jsou biologické léky podávány, v současnosti jich v ČR funguje více než 30. Od roku 2016 byl také zprovozněn celorepublikový registr pacientů léčených biologiky (registr CReDiT).

Kolik pacientů ve světě je léčeno biologickou léčbou?

Přesný údaj samozřejmě neznáme, jde o statisíce nemocných. Zajímavější je podíl pacientů s IBD léčených biologiky v celém souboru nemocných se střevními záněty – předpokládáme, že biologická léčba je nutná asi u čtvrtiny až třetiny pacientů s IBD. V praxi toto číslo vykazuje značné geografické rozdíly. V některých vyspělých zemích západní Evropy a v Severní Americe se tato hodnota blíží nebo přesahuje 25 %, v ČR je přibližně poloviční. I tak je ovšem dostupnost biologické terapie pro pacienty se střevními záněty v ČR podstatně lepší než ve většině postkomunistických zemí.

Je nutné před podáním biologické léčby podepsat informovaný souhlas pacienta?

V současné době není podpis informovaného souhlasu podmínkou k zahájení biologické léčby – v tom se ostatně tato terapie neliší od jiných způsobů léčby střevních zánětů.



Jaká je cena biologické léčby?

Cena biologické terapie závisí na dávce – tedy celkovém množství podaného léku. V případě infliximabu ji tedy ovlivňuje váha pacienta, neboť ve standardním režimu je podáváno při každé infuzi 5 mg na kilogram váhy. Při obvyklém dávkování je léčba nejdražší v prvním roce, neboť u všech léků je v úvodní fázi (tzv. indukční léčba) režim intenzivnější, než je tomu následně při léčbě udržovací.

V prvním roce se tak cena léčby pohybuje v rozmezí 250–450 tisíc Kč v závislosti na léku a jeho dávce, v dalším průběhu je asi o 50–100 tisíc Kč/rok levnější. Zásadní změnou však může být potřeba intenzifikovat léčbu (navýšit dávku) u nemocných se ztrátou odpovědi – cena pak může být dvojnásobná oproti ceně za běžnou dávku.

Kolik je v ČR pacientů se střevními záněty a jaké procento z nich potřebuje biologickou léčbu?

Přesné epidemiologické ukazatele za celou ČR nejsou známy, v současnosti máme pouze údaje o tzv. incidenci IBD (tj. počtu nově diagnostikovaných případů) z některých regionů naší republiky. Aktuální incidence se pohybuje mezi 12–13 nově vzniklými případy na 100 tisíc obyvatel, v západní Evropě se tato hodnota blíží 20. Odhad celkového počtu nemocných vychází z předpokladu, že Crohnova choroba a ulcerózní kolitida postihují přibližně 0,5 % „západní“ populace (tedy té populace, která je těmito chorobami postižena nejvíce). Podle aktuálních údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky je v ČR téměř 50 tisíc pacientů s IBD, zastoupení obou nemocí (ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby) je přitom přibližně stejné.

Biologická terapie je nepochybně vhodná jen u části nemocných, zejména těch, kteří mají komplikovaný a agresivní průběh onemocnění, a nebo jsou takovým průběhem ohroženi. Jde tedy o pacienty

opakovaně operované, vyžadující opakované podání kortikoidů, nebo o pacienty nereagující na ostatní (tzv. konvenční) medikamentózní léčbu. V současnosti se předpokládá, že takových pacientů je přibližně 30–40 % mezi nemocnými s Crohnovou chorobou, o něco méně (kolem 10–15 %) ve skupině nemocných s ulcerózní kolitidou.

Kolik je v ČR center pro biologickou léčbu a kde se nacházejí?

V České republice je v současnosti více než 35 center oprávněných indikovat a podávat biologickou terapii pacientům s IBD. Většina lékařů pracujících v těchto centrech současně participuje na aktivitách Pracovní skupiny pro IBD při České gastroenterologické společnosti. Jednou z hlavních aktivit této skupiny v posledních letech byla tvorba Doporučení pro podávání biologické terapie u nemocných s IBD. Od roku 2016 funguje také již zmíněný registr pacientů s IBD léčených biologikou pod názvem CREDIT.

Proč se biologická léčba podává pouze v centrech?

Prvotním důvodem byla snaha zdravotních pojišťoven (především VZP) získat přehled o počtu léčených pacientů a tento počet regulovat s ohledem na nákladnost léčby. Z pohledu lékaře je ovšem důležitější hledisko medicínské – koncentrace pacientů umožňuje získat dostatečné zkušenosti s aplikací terapie a sledováním nemocných, a zajistit tak nejen efektivní, ale také bezpečnou léčbu. Biologická terapie je, navzdory množství léčených pacientů, stále nejmladší léčebnou modalitou IBD, a její dlouhodobé výsledky a také možná rizika je nutno pečlivě sledovat.

Přestože mnoho klinických studií provedených na počátku éry biologické terapie přineslo důkazy o její efektivitě a celkové bezpečnosti, nelze tyto informace přenášet do každodenní praxe zcela automaticky a bez jistého kritického pohledu. Navíc, některé informace z klinických studií nepocházejí – například to, jak je tato léčba využitelná v těhotenství. Centralizace léčby je tedy prospěšná pro efektivitu i bezpečnost biologické terapie IBD.

Je možné zvolit si centrum, kde mi bude podávána biologická léčba?

Možné to je, vždy je samozřejmě nutná domluva s lékařem příslušného centra. Pacient by měl zvážit nejen dostupnost – tedy vzdálenost z místa bydliště či zaměstnání do příslušného centra, ale měl by se zajímat o úroveň péče v daném centru. Hlavním zdrojem informací by měl být ošetřující lékař – většina gastroenterologů, kteří sledují pacienty s IBD, má kontakty na jedno či několik center pro podávání biologické terapie. Mají tedy přehled o úrovni péče, lékařského personálu a do jisté míry i výsledcích terapie v konkrétním centru.

Problémem může být v současné době dostupnost biologik v jednotlivých centrech, která souvisí s finančními limity. Ne každé centrum má možnost přijímat nové pacienty bez ohledu na to, u které pojišťovny je pacient pojištěn.

A ještě jedna poznámka, která vychází z naší vlastní zkušenosti: zdaleka ne každý pacient odeslaný do centra biologické léčby je skutečně vhodným kandidátem této terapie. Povědomí řady gastroenterologů o indikacích biologické terapie není dostatečné, tato léčba se navíc velmi rychle vyvíjí a indikace k jejímu podání se mění. Podle našich zkušeností nejméně třetina pacientů odeslaných ke zvážení biologické terapie je kandidátem chirurgické léčby. Někteří nemocní jsou takovou informací velmi překvapeni a jen obtížně tuto

skutečnost přijímají. Je však nutné znovu připomenout, že biologická léčba není schopna změnit těžké strukturální změny střešní stěny, především tam, kde došlo ke vzniku těsné stenózy, a nebo dokonce k rozšíření zánětu mimo střevo.

Je možné v rámci podávání biologické léčby centrum změnit?

Není to příliš obvyklé, ale možné to samozřejmě je. Důvody mohou být různé – např. změna bydliště nebo zaměstnání. Někteří pacienti žádají o názor jiného specialisty na svoji léčbu a s tím může souviset i změna pracoviště, na kterém jsou dále léčeni. Spíše výjimečně je důvodem nespokojenost či zásadní výhrady pacienta vůči pracovišti, kde byla léčba zahájena. V každém případě je vhodné, aby pacient o svém rozhodnutí informoval pracoviště, ze kterého odchází.

Liší se účinnost biologické léčby v ČR a jinde ve světě?

Nemáme žádný důvod se domnívat, že by se efekt biologické terapie u nás lišil od výsledků jinde ve světě. Díky registru CREdIT postupně získáváme přehled o tom, jak biologická léčba probíhá v ČR a tyto výsledky budou publikovány v odborných časopisech a samozřejmě budou k dispozici i pacientům prostřednictvím patientské organizace Pacienti IBD.

Jak rychlý je účinek biologické terapie?

Záleží na konkrétním léku, ale též indikaci k léčbě a charakteru obtíží. Nejrychleji působí infliximab a typickým případem velmi rychlého efektu je nemocný s těžkými mimostřevními projevy – zejména kloubními, kde

aplikace infliximabu může nemocného doslova „postavit na nohy“ do druhého dne. V klinických studiích sice nebyl pozorován významný rozdíl v nástupu účinku mezi infliximabem a adalimumabem, v praxi je však efekt infliximabu přece jen o něco rychlejší ve srovnání s adalimumabem. V případě vedolizumabu a ustekinumabu je situace velmi individuální. Většinou však musíme počítat s pozvolným nástupem během několika měsíců a v léčbě vydržet, namísto rychlého střídání jednoho léku za druhý. Musíme si také uvědomit, že léčba IBD není sprintem na 100 metrů, ale spíše celoživotním maratónem a rychlost nástupu není zdaleka jediným kritériem, kterým se při volbě preparátu řídíme.

Jaké přípravky se k biologické léčbě používají?

V léčbě střevních zánětů jsou od roku 1998 používány protilátky proti tzv. tumor nekrozuujícímu faktoru alfa (TNF- α), který patří mezi klíčové regulátory zánětu v lidském organismu. Patří k nim infliximab (Remicade, Remsima, Inflectra, Flixabi), adalimumab (Humira, Imraldi, Amgevita, Cyltezo, Solymbic, Hulio, Hyrimos) a golimumab (Simponi). Od roku 2014 je k dispozici lék z kategorie tzv. antiintegrinových protilátek – vedolizumab (Entyvio) a v roce 2016 byl uveden zatím poslední biologický lék, ustekinumab (Stelara). Přehled současných biologik včetně jejich obchodních názvů, indikací a dávkovacích schémat uvádí Tabulka 1.

Z jakých látek se biologická léčba vyrábí?

Obecná definice biologických preparátů říká, že jde o látky převážně proteinové povahy (tedy bílkoviny), které byly vyrobeny za použití živých organismů (tzv. biotechnologickým postupem).

Výroba biologik je ve srovnání s výrobou běžných léků podstatně složitějším procesem. Důvodem je fakt, že nejde o chemicky jednoduché sloučeniny, nýbrž látky bílkovinné povahy – jejich působení závisí nejen na chemickém složení, ale také na prostorovém uspořádání jednotlivých částí molekuly léku (jde vlastně o 3D model). K výrobě se používá zpravidla buněčných kultur, do nichž je vpravena genetická informace o složení příslušné bílkoviny tak, že tato buněčná kultura vyrábí bílkovinu podle tohoto genetického „receptu“. V případě infliximabu jde o buněčnou kulturu vzniklou fúzí (spojením) tzv. B-lymfocytů s myelomovou buněčnou linií, k výrobě adalimumabu je používána kultura ovariálních (tj. vaječnickových) buněk čínských křečků. Proces výroby zahrnuje kromě vlastní produkce bílkovinného řetězce řadu dalších, tzv. posttranslačních úprav, na jejichž konci je molekula léku ve formě, v níž je aplikována pacientům.

Je tedy zřejmé, že „biologická léčba“, navzdory svému označení, nemá nic společného s přírodními produkty, či dokonce produkty alternativní medicíny. Vývoj těchto látek vychází z nejnovějších poznatků o zánětlivém procesu v lidském těle a využívá špičkových technologií metod tzv. genového inženýrství.

Může biologická léčba vyvolat nějaké alergické reakce?

Může, jsou zmíněny již v přehledu nežádoucích účinků. Týkají se především infliximabu, který obsahuje ve své molekule část myší bílkoviny – tato část je pravděpodobně příčinou zvýšené produkce protilátek proti infliximabu s následnou možností alergické reakce. Tuto reakci zatím neumíme spolehlivě předvídat a ve většině případů nemáme ani účinnou prevenci. Výjimkou je situace, kdy je pacientovi dříve léčenému infliximabem opět podán stejný lék s odstupem více jak 6 měsíců. Z praxe je zřejmé, že riziko akutní alergické reakce je u těchto nemocných zřetelně zvýšeno, přičemž nejvíce „rizikovou“ je v tomto případě druhá infuze následující po opětovném zahájení léčby. V této situaci je proto vhodné podat nejen preventivně vyšší dávku

kortikoidů těsně před infuzí, ale také zahájit infuzi pomaleji, a zabránit tak rychlému rozvoji alergické reakce. Ani tento postup ovšem nezaručí bezproblémový průběh léčby a v některých případech pak alergická reakce znemožní pokračování v léčbě infliximabem.

Podobné reakce, jako v případě infliximabu, může vyvolat i vedolizumab. Tyto reakce jsou ale méně časté a také méně bouřlivé.

Léčba adalimumabem k celkovým alergickým reakcím nevede – důvodem je způsob aplikace léku (podkožní podání) a zejména struktura molekuly tohoto léku – chybí zde myší komponenta, lék je plně humánní. Část nemocných pozoruje lokální kožní alergické reakce v místě vpichu – obvykle jsou mírné, odeznívají buďto spontánně, nebo po lokální aplikaci protialergických léků přímo na kůži. Tyto reakce jsou jen zcela výjimečně důvodem k ukončení léčby adalimumabem.

V případě ustekinumabu se zdá být riziko alergických reakcí velmi malé.

Jak dlouho je možné podávat biologickou léčbu?

Délka podávání není a priori omezena, závisí na efektu léčby a její toleranci pacientem. Důvody k ukončení léčby tedy mohou být v zásadě tři: výborný efekt léčby, která vede k navození naprosto klidového stadia (tzv. hluboká nebo též kompletní remise) nemoci; nedostatečný efekt terapie – ať již na samém počátku, nebo ztráta její účinnosti kdykoli v dalším průběhu léčby, nebo výskyt nežádoucích účinků terapie, není-li jejich odstranění nebo zmírnění možné jinak než vysazením biologické léčby. V praxi ovšem platí, že u nemocných s velmi dobrým efektem ani dosažení hluboké remise neznamena, že po vysazení biologické léčby nedojde k opětovnému vzplanutí – právě naopak, toto riziko je až 80 %. V současné době proto u většiny pacientů efektivní a dobře tolerovanou biologickou léčbu zpravidla neukončujeme.



Kdy je možné biologickou léčbu ukončit?

Zčásti je tato otázka zodpovězena v předchozí odpovědi. Pokud je biologická léčba ukončena ve stádiu hluboké remise, což znamená, že pacient by měl být bez obtíží, měl by mít normální laboratorní parametry (resp. neměl by mít laboratorní známky aktivity střevního zánětu) a endoskopické vyšetření by rovněž mělo ukázat klidový nález ve střevě, tak k relapsu dochází asi u 30 % nemocných během 1 roku a až polovina nemocných relabuje do 2 let. Během dalších 5 let se nemoc aktivizuje až v 80 % případů. Na druhou stranu přibližně třetina pacientů může být v dlouhodobé remisi i po mnoha letech po ukončení biologické léčby. Protože IBD jsou nemoci chronické, celoživotní, je samozřejmě nutno zvažovat i riziko bezpečnosti podávané terapie. Jedním z řešení, o němž se v současnosti diskutuje (ale jehož použitelnost zatím nebyla ověřena v praxi) je možnost tzv. cyklické terapie. Ta by znamenala podávání léku do dosažení hluboké remise, jeho vysazení a velmi pečlivé monitorování pacienta tak, aby k opětovnému nasazení léčby došlo již při náznaku vzplanutí, nikoli až při opětovné vysoké aktivitě nemoci. Způsob sledování v mezidobí mezi léčebnými cykly by závisel na typu onemocnění a jeho lokalizaci a zahrnuje např. měření tzv. kalprotektinu ve stolici, pravidelné endoskopie, sonografické vyšetření nebo vyšetření magnetickou rezonancí a v případě ulcerózní kolitidy i histologické vyšetření sliznice tlustého střeva.

Co je možné udělat, když biologická léčba nefunguje?

Pokud nefunguje na samém počátku léčby – v tzv. indukční fázi (primární neodpovídavost), je obvykle nutno hledat jiný způsob terapie. U nemocných s ulcerózní kolitidou je možné zvážit nasazení cyklosporinu A, týká se to ale jen malé části pacientů. V praxi se při neúčinnosti biologické léčby nejčastěji volí léčba kortikoidy, v některých případech je vhodnějším řešením operace.

Jinak řešíme ztrátu efektu biologické léčby u pacientů, u nichž byl původní efekt dobrý (tzv. sekundární neodpovídavost). První možností je navýšení dávky léku – tzv. intenzifikace biologické léčby. V praxi to lze provést zkrácením intervalu mezi aplikacemi léku, nebo zvýšením dávky léčiva. Výjimečně lze přistoupit ke kombinaci zkráceného intervalu a zvýšené dávky, tento postup ale považujeme za krajní možnost spojenou se zvýšeným rizikem infekčních komplikací. Asi v polovině případů je intenzifikace léčby úspěšná a stav pacienta se zlepší. Pokud k tomu nedojde, lze změnit lék. Nový lék je sice zpravidla méně efektivní, než když biologickou léčbu zahajujeme, u části pacientů ale může vést ke zlepšení stavu či dokonce nastolení remise. Nedojde-li k tomu, je nutno zvážit možnost operačního řešení či jiné léčby dle individuálního posouzení lékaře.

Používá se biologická léčba i u jiných onemocnění?

Stejná biologika, jako v terapii IBD, jsou používána i v léčbě revmatologických onemocnění (revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida) a některých onemocnění kožních (psoriáza – lupénka, psoriatická artritida). Je zajímavé, že v revmatologii je používána i řada dalších léků, využitelných v terapii Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy – kortikoidy, sulfasalazin nebo metotrexát.

Jaké jsou vedlejší účinky biologické léčby?

Jsou zmíněny v popisu rizik spojených s biologickou léčbou. Jde jednak o rizika a nežádoucí účinky krátkodobé, objevující se při podávání léčby po dobu měsíců nebo roků. Sem patří alergické reakce (infiximab, vedolizumab), infekční komplikace a tzv. imunopatologické jevy, které se nejčastěji projevují bolestmi kloubů nebo kožními změnami. Dlouhodobá rizika jsou méně jasná, v současnosti je zřejmé, že podávání anti-TNF

protilátek může mírně zvýšit riziko vzniku kožního melanomu. Praktickým důsledkem je potřeba důkladné ochrany kvalitními krémy a omezení doby pobytu na slunci u takto léčených pacientů.

Jaká vyšetření musí pacient podstoupit před zahájením biologické léčby?

V první řadě je nutno vyloučit tzv. skrytou tuberkulózu – podání biologické léčby může vést k její aktivizaci. Je třeba udělat rentgenové vyšetření plic a odebrat krev na tzv. quantiferonový test. Někdy se provádí i kožní tuberkulinový test. Dále je vhodné provést vyšetření na přítomnost virové hepatitidy B. Nemocní by v době zahájení biologické léčby neměli prodělavat žádnou aktivní infekci – pokud existuje podezření, je nutno cíleným vyšetřením infekční chorobu vyloučit.

Ovlivňuje biologickou léčbu kouření?

Kouření snižuje účinnost biologické léčby u nemocných s Crohnovou chorobou, protože má celkově negativní vliv na průběh této nemoci. Jak ovlivňuje efekt terapie v případě ulcerózní kolitidy zatím přesně nevíme. V každém případě by ale nemocní léčení biologickou terapií kouřit neměli – důvodem je nejen vliv na Crohnovu chorobu, ale také zvýšené riziko infekcí respiračního systému včetně závažných forem bronchopneumonie (zápalu plic) u nemocných na biologické terapii. Kouření může rozvoj infekce usnadnit a způsobit velmi závažnou komplikaci, která může v krajním případě ohrozit pacientův život.

Je možné užívat biologickou léčbu při onemocnění cukrovkou?

Diabetes mellitus (cukrovka) není důvodem k odepření biologické léčby, jinými slovy, není kontraindikací k jejímu zavedení. Infliximab ani adalimumab nemají bezprostřední vliv na hodnoty glykémie, není ani známo, že by jakkoli významně ovlivňovaly efekt inzulínu nebo jiných léků používaných v léčbě cukrovky. Pokud je biologická léčba úspěšná, může naopak přispět ke zlepšení celkového stavu, a tím i lepší kompenzaci hladiny krevního cukru. Velmi významným pomocníkem se pak může stát v případě, že umožní vysazení kortikoidů, které mají na cukrovku velmi neblahý dopad, a dokonce mohou být samy příčinou zvýšení glykémie i u jedinců, kteří dosud neměli žádné známky cukrovky.

Je možné použít biologickou léčbu i v těhotenství a může mít nějaké následky na plod?

Otázka těhotenství a biologické terapie je pochopitelně důležitá, neboť Crohnova choroba i ulcerózní kolitida začínají zpravidla v mladém věku. V současné době můžeme říci s jistotou, že infliximab i adalimumab lze podávat v těhotenství bez rizika nežádoucích účinků na plod. Léky nemají žádné teratogenní účinky, nevedou ke vzniku malformací a nemají nepříznivý vliv na průběh gravidity. Pokud tedy otěhotní takto léčená pacientka, nemáme obvykle důvod léčbu okamžitě ukončit. Pro zdárný průběh těhotenství je totiž nejdůležitější udržení (nebo dosažení) klidové fáze střevního zánětu. Za určitých okolností lze tedy biologickou léčbu v těhotenství dokonce i zahájit.

Fakt, že současné biologické preparáty nemají nežádoucí vliv na těhotenství a plod neznamena, že žádná omezení neexistují. Infliximab i adalimumab jsou molekuly imunoglobulinu, tedy protilátky a jako takové jsou ve druhé polovině gravidity (a zejména v posledním trimestru) velmi aktivně přenášeny placentou do krevního oběhu plodu. Děti, které se narodí matkám léčeným biologiky v graviditě, mají zpravidla

vysoké hladiny léků v krvi – tato hladina je tím vyšší, čím později byla léčba v graviditě ukončena. V praxi se proto většinou snažíme omezit množství léku v krvi novorozence tím, že podávání biologické terapie končíme mezi 28.–30. týdnem gravidity. Jde vlastně o kompromis – efekt léčby většinou přetrvává po zbytek těhotenství, množství léku v oběhu novorozence je menší, než v případě ponechání léčby až do porodu. I tak je ovšem prokázáno, že narozené děti mají koncentrace léků 2–4 násobně vyšší, než je koncentrace v krvi matky. A právě tato situace vyžaduje naši pozornost. Přítomnost biologika v krvi novorozence má především vliv na způsob očkování dětí. V žádném případě by neměla být podána živá vakcína dříve, než lék z těla dítěte vymizí – to může ovšem trvat až 6 měsíců (děti lék odbourávají pomaleji ve srovnání s dospělými). Aplikace neživých vakcín nijak omezena není. Dosavadní pozorování ukazují, že ani po několika letech nedochází u takto narozených dětí k zásadním zdravotním problémům; to ovšem nic nemění na potřebě jejich dlouhodobého sledování.

O novějších lécích (vedolizumab, ustekinumab) je v současnosti mnohem méně informací, nicméně ani ony s největší pravděpodobností nemají nežádoucí vliv na vývoj plodu a těhotenství. V praxi proto ve většině případů ani tyto léky v graviditě nevysazujeme.

Má biologická léčba vliv na mužskou plodnost?

Nejsou žádné informace o negativních důsledcích biologických léků na plodnost mužů. Ačkoli pro to nemáme žádné důkazy, v praxi lze spíše očekávat opak – pokud je biologická léčba účinná a zlepší stav nemocného, je možné (a u žen jsme to opakovaně pozorovali), že plodnost dotyčného jedince se zvýší. Navíc, ani u mužů není důvod k obavám z nežádoucích účinků biologické léčby na jejich potomstvo.



Existují ještě někde jinde ve světě další typy biologické léčby?

V České republice (stejně jako v celé Evropské unii) jsou k léčbě IBD používány infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab a ustekinumab. Další anti-TNF protilátkou je lék certolizumab pegol, který je však pro léčbu střevních zánětů dostupný jen v USA, ve Švýcarsku, v Rusku a Srbsku. Ve Spojených státech je registrován i natalizumab (antiintegrinová protilátka, podobně jako vedolizumab), který je primárně podáván pacientům s roztroušenou sklerózou, výjimečně i nemocným s Crohnovou chorobou.

Tzv. biologická léčba ovšem zahrnuje i léky z jiných medicínských oblastí, příkladem může být onkologie (léčba nádorových onemocnění). Zde používaná biologika mají ovšem zcela jiné mechanismy účinku a s léky určenými pro terapii IBD nemají nic společného.

Pokud je v současnosti biologická léčba vrcholem, kterým směrem výzkum směřuje dál?

Především je třeba říci, že biologická léčba stojí sice na vrcholu medikamentózní terapie, nemůžeme ji ovšem považovat za „všespasitelnou“. Její efektivní a bezpečné využití vyžaduje značné zkušenosti; v opačném případě se může stát nebezpečnou zbraní.

Současný výzkum léčby IBD je pak zaměřen několika směry. Velmi intenzivně jsou hledány nové biologické preparáty, většinou protilátky proti různým receptorům či působkům ovlivňujícím zánětlivý proces v organismu (tzv. cytokiny). Tyto léky musí být podávány obvykle injekční formou podobně jako stávající biologika. Vedle toho jsou vyvíjeny tzv. „malé molekuly“, tedy léky s podstatně jednodušší chemickou strukturou, většinou aplikovatelné formou tablet. Jsou opět zaměřeny na různé fáze zánětlivého procesu.

Současně s vývojem nových léků jsou hledány způsoby optimálního využití těch stávajících.

Jak se řeší kožní problémy související s biologickou léčbou?

Kožní změny patří mezi relativně časté problémy pacientů léčených biologickou léčbou, vyskytují se přibližně u jedné pětiny těchto nemocných. Většinou tyto změny reagují na dermatologickou léčbu lokální (masti, roztoky apod.) nebo celkovou a nevyžadují ukončení biologické terapie. V některých případech ovšem mohou být velmi nepříjemné a rozsáhlé, a pokud není jejich léčba dostatečně účinná, mohou být důvodem k ukončení biologické léčby.

Kožní změny mohou mít původ infekční (např. seboroická dermatitida) nebo imunopatologický (např. psoriáza – lupénka). V každém případě je vhodná spolupráce se zkušeným specialistou – dermatologem, v některých případech je totiž nutno diagnostiku upřesnit např. kožní biopsií. Pacient léčený biologikem, u něhož se objeví kožní vedlejší účinky, by tedy měl především kontaktovat svého gastroenterologa a ve spolupráci s ním podstoupit kožní vyšetření a příslušnou léčbu.

Mohou se pacienti nechat při biologické léčbě očkovat proti běžným onemocněním?

Při biologické léčbě je možné očkování neživými vakcínami, aplikace živých vakcín možná není. V případě nutnosti podání živé vakcíny je vhodné dodržet tzv. pravidlo 3: vakcína musí být podána nejméně 3 týdny před zahájením biologické léčby nebo nejméně 3 měsíce po jejím ukončení. Pokud je prováděno očkování neživými vakcínami v průběhu biologické terapie, může být jeho účinnost snížena, protože je imunitní systém částečně utlumen podávanou léčbou a vytvoření

obranyschopnosti proti dané infekci je obtížnější. Proto je vhodné efekt očkování ověřit vyšetřením hladiny protilátek vzniklých po očkování. Pokud takové vyšetření provést nelze, je v některých případech vhodné očkování posílit zvýšenou dávkou vakcíny nebo větším počtem dávek.

PŘED zahájením biologické léčby (a to zejména před léčbou anti-TNFa protilátkami) je nutno vyšetřit hladiny protilátek proti virům žloutenky typu B a varicella zoster. Pokud nejsou ochranné protilátky u pacienta přítomny (ať už jako důsledek prodělané infekce nebo po předchozím očkování), je vhodné provést očkování proti žloutence typu B, proti viru varicella zoster způsobujícímu plané neštovice a pásový opar, a také proti pneumokokům vyvolávajícím zápalu plic a záněty mozkových blan, protože tyto infekce mohou mít u nemocných léčených anti-TNFa protilátkami velmi závažný průběh. Ne vždy je však očkování před zahájením biologické léčby možné, protože mu může bránit dlouhotrvající zánět a nutnost rychlého zahájení biologické léčby.

I v PRŮBĚHU biologické léčby je někdy vhodné či nutné dospělé pacienty očkovat.

Očkování proti tetanu se provádí pravidelně po 10–15 letech, u nemocných na biologické léčbě je před přeočkováním vhodné nejdříve vyšetřit množství ochranných protilátek a přeočkovat pouze tehdy, pokud je ochrana nedostatečná. Při prevenci tetanu po úrazech, poraněních a při některých operacích lze u nemocných na biologické léčbě postupovat dle pravidel platných pro všechny pacienty.

Očkování proti sezónní chřipce je vhodné a užitečné, lze však použít pouze neživou injekční vakcínu, nikoliv živou vakcínu v nosním rozprašovači. Někdy je pacientům s oslabenou imunitou doporučováno očkování dvěma dávkami podanými v rozmezí 4 týdnů.

Očkování proti klíšťové encefalitidě je možné a bezpečné. Pokud bylo zahájeno ještě před podáním biologického léčiva, lze pokračovat v přeočkování podle doporučeného schématu. Zahájení vakcinace

v průběhu biologické léčby je však třeba pečlivě zvážit, protože navozená obranyschopnost by nemusela být postačující.

Totéž platí pro očkování proti lidským papilomavirům, tj. postvakcinační imunitní odpověď by u lidí očkovanych výlučně v době probíhající biologické léčby nemusela být dostatečná.

Očkování proti planým neštovicím není v současné době při biologické léčbě možné, protože máme k dispozici pouze živé očkovací látky. V Evropské unii byla v roce 2018 registrována neživá vakcína, která by v budoucnu mohla být řešením i pro pacienty na biologické terapii.

Očkování proti tuberkulóze je někdy potřebné u osob ve vysokém riziku vzniku tuberkulózy. V průběhu biologické terapie však proti TBC očkovat nelze – je-li očkování nezbytné, je třeba biologickou léčbu ukončit a očkovat až s odstupem 3 (lépe 6) měsíců po ukončení léčby.

Očkování proti vzteklině se provádí neživou vakcínou, lze tedy očkovat jak osoby ve zvýšeném riziku přenosu vztekliny, tak i osoby po kontaktu s podezřelým zvířetem. Tři až čtyři týdny po vakcinaci je však potřebné ověřit, zda je navozená imunita dostatečná. Není-li tomu tak, jsou potřebné další booster (posilovací) dávky.

Je-li potřebné očkovat zdravé členy domácnosti pacientů léčených biologickou léčbou, nevyplývají z této skutečnosti pro nemocné žádná zvláštní rizika. Ba naopak, řádné očkování zdravých rodinných příslušníků například proti sezónní chřipce může snížit riziko onemocnění člena rodiny léčeného biologickou léčbou. Výjimkou je očkování dětí proti rotavirovým průjemovým nákazám, kdy by pacient s potlačenou obranyschopností po dobu 4 týdnů neměl přicházet do styku s plenami očkovaného dítěte. Druhou výjimkou je vzácný výskyt kožní vyrážky po očkování proti planým neštovicím, kdy by pacient léčený biologickou léčbou neměl přicházet do kontaktu s očkovanou osobou s touto komplikací až do vymizení kožní vyrážky.

Někdy jsou vyžadována speciální očkování při cestách do zahraničí. Pacienti léčení biologickou terapií by měli pamatovat na to, že nesmí být očkováni živými vakcínami proti tuberkulóze, žluté zimnici, břišnímu tyfu nebo obrně.

Podrobné informace o očkování, včetně kontaktů na regionální očkovací centra lze získat na adrese: www.ockovacentrum.cz

Přehled nejvýznamnějších vakcín uvádí tabulka č. 2:

	Typy očkovacích látek			
	živá virová	živá bakteriální	neživá virová	neživá bakteriální
Perorální podání	dětská obrna	břišní tyfus, cholera		
injekční podání	spalničky	tuberkulóza	dětská obrna	tetanus
	příušnice		VHA, VHB	záškrt
	zarděnky		chřipka	dávivý kašel
	plané neštovice		klíšťová encefalitida	hemofily B
	žlutá zimnice		vzteklina	meningokok
	japonská encefalitida		japonská encefalitida	pneumokok
			lidské papilomaviry	cholera
			herpes simplex	břišní tyfus
				mor

živé vakcíny nelze aplikovat v průběhu podávání biologické léčby

neživé vakcíny je možno aplikovat v průběhu biologické léčby

Je pacient na biologické léčbě náchylnější k infekčnímu onemocnění?

Bohužel ano, v praxi je vyšší výskyt infekcí jedním z nejčastějších problémů. Většinou se jedná o běžné infekce horních cest dýchacích, ale též infekce močové nebo již zmíněné infekční projevy na kůži, které lze dobře zvládnout běžnou terapií, včetně podávání antibiotik. U části pacientů se může jednat o závažnější infekce nebo infekce opakované, v takových případech je třeba zvážit preventivní opatření (např. opakované podání antibiotik v době aplikace biologické léčby). Naštěstí výjimečně (nicméně tyto situace existují!) jsme pozorovali velmi závažné infekční komplikace, které mohou při nesprávné diagnóze a léčbě ohrozit život nemocného.

Výskyt infekcí je častější při současné léčbě biologikem a imunosupresivem a u pacientů ve věkové kategorii nad 50 let. U starších pacientů je proto nutná opatrnost a není-li kombinovaná terapie imunosupresivem a biologikem naprosto nezbytná k potlačení aktivity střevního zánětu, je vhodné se jí vyhnout. Současně je třeba znovu připomenout význam očkování proti některým potenciálně závažným infekcím (chřipka, pneumokoková infekce), jak bylo zmíněno v předchozí odpovědi.

Jak může pacient postupovat v případě, že potřebuje na delší dobu vycestovat do zahraničí a je na biologické léčbě?

Tato otázka má dvě roviny. Jednak je nutno zajistit organizaci léčby tak, aby byl co nejméně narušen optimální rytmus dávkování. Druhým problémem pak může být riziko vzniku infekcí vyskytujících se specificky v příslušné geografické oblasti – tento problém se v současné „cestovatelské“ době stává stále více aktuálním.

Logistický problém závisí na možnostech pacienta vracet se k aplikaci do centra, v němž je sledován, způsobu terapie, případně možnosti pracoviště vybavit pacienta léky na delší dobu. Ať už je problém řešen jakkoli, je třeba především zajistit, aby interval mezi lékařskými kontrolami nepřesáhl 3–4 měsíce. Způsob či místo aplikace při pobytu v zahraničí pak musí řešit každý pacient individuálně se svým gastroenterologem.

Problém infekčních komplikací se týká především cestovatelů do méně obvyklých či exotických destinací. Neobvyklé infekce bakteriální, virové či parazitární ohrožují pacienty léčené biologikou více než osoby takto neléčené. Pacient-cestovatel by měl o plánované cestě informovat svého gastroenterologa a případně konzultovat oddělení infekčních nemocí s dotazem, jaké infekce v příslušné oblasti hrozí. Je vhodné učinit preventivní opatření (očkování, preventivní podání protiinfekčních léků) ke snížení rizika infekce.

Jak často musí pacient na biologické léčbě podstupovat koloskopické vyšetření?

Není stanoven žádný pevný interval mezi koloskopiemi, přístup je individuální. Důležité je, abychom měli k dispozici aktuální endoskopický nález v době zahájení léčby – aktuálnost musí posoudit u každého pacienta lékař. V některých případech je třeba koloskopii provést těsně před první aplikací, v jiných stačí nález starý i několik měsíců. Velmi vhodné je pak provést endoskopickou kontrolu (často stačí sigmoidoskopie) u pacientů s UC po ukončení indukční léčby a ověřit tak prvotní efekt léčby. Intervaly dalších endoskopických kontrol, stejně jako potřeba endoskopického vyšetření u nemocných s CN jsou individuální. Nezbytné je pak rovněž koloskopické vyšetření v okamžiku, kdy uvažujeme o ukončení biologické léčby z důvodu dlouhodobé remise – v této situaci je třeba ověřit, že nejsou přítomny žádné známky zánětlivé aktivity ve střevě.



Jak časté jsou krevní odběry u pacientů na biologické léčbě?

Laboratorní vyšetření je nutné před zahájením léčby a v okamžiku, kdy lékař posuzuje efekt úvodní fáze (tzv. indukční) léčby – to je zpravidla mezi 10.–14. týdnem od podání první dávky léku. Další kontroly laboratorních parametrů nejsou pevně stanoveny, u dlouhodobě léčeného pacienta je vhodné provádět je v intervalu 2–3 měsíců v závislosti na stavu a předchozích výsledcích. Laboratorní vyšetření je také třeba provést při zhoršení klinického stavu – cílem je jednak posoudit závažnost situace a také pomoci v diagnostice – tedy posouzení, zda jde o ztrátu efektu léčby a relaps střevního zánětu, jiné, s IBD nesouvisející onemocnění, komplikaci léčby (např. infekci) apod.

Je možné současně s biologickou léčbou užívat i antibiotika?

Současné užívání biologické léčby a antibiotik je možné a v některých případech dokonce žádoucí. Nezřídka k němu dochází na počátku léčby v situaci, kdy se pacient nachází ve fázi relapsu střevního zánětu, který se pokoušíme utlumit jinak než kortikoidy – v tomto směru mohou být někdy antibiotika (např. ciprofloxacin, metronidazol) velmi užitečná. Lékař je může totiž nasadit ihned, tedy ještě předtím, než má k dispozici výsledky vyšetření nezbytné k podání biologika (např. plicní vyšetření).

Antibiotika jsou naprosto nezbytná při léčbě infekčních (bakteriálních) komplikací biologické léčby. Ty nejsou výjimečné a jak bylo již opakovaně zmíněno, je třeba jim věnovat velkou pozornost. Podání antibiotik se v těchto případech řídí obecnými zásadami antibiotické léčby – záleží tedy na typu infekce, její lokalizaci (dýchací cesty, močové cesty, kůže apod.), případně výsledku testu citlivosti infekce na různá antibiotika. Léčba antibiotiky může být ovšem zahájena i v případě infekce, která se střevním zánětem či jeho léčbou nesouvisí.

Zejména u pacientů s ulcerózní kolitidou je dobré se vyhnout antibiotikům, která mají škodlivý vliv na střevní mikrobiální flóru a zvyšují riziko vzniku kolitidy vyvolané toxinem bakterie *Clostridium difficile*. Jde především o peniciliny, cefalosporiny a klindamycin.

Je možné současně s biologickou léčbou užívat i kortikosteroidy?

Kortikosteroidy jsou používány v léčbě aktivního zánětu, zejména ve fázi střední a vysoké aktivity, ve stejné situaci je používána i biologická terapie. K současnému podávání obou lékových skupin někdy dochází v situaci, kdy je pacient léčen kortikoidy bez většího efektu a je nutno podat biologickou terapii. Kortikoidy však nelze vysadit okamžitě, je nutno jejich dávku snižovat postupně – pak může i několik týdnů probíhat léčba biologikem a kortikoidy současně. Oba léky jsou někdy užívány také v případě komplikací biologické terapie – např. alergické reakce, či při jiných, tzv. imunopatologických projevech (např. kloubní bolesti, některé kožní projevy apod.). Úkolem kortikoidů je v těchto případech rychlá úleva od velkých subjektivních obtíží, po dosažení efektu mohou být relativně rychle (opět ale postupně) vysazeny.

Výjimečně je kombinovaná léčba dlouhodobá – může se to stát u nemocných léčených biologikem pro střevní zánět a kortikoidy pro jiné onemocnění. Z dlouhodobého hlediska ovšem platí, že současná terapie kortikoidy a biologikem není příliš vhodná zejména pro vyšší riziko infekčních komplikací.

Je možné díky biologické léčbě vysadit kortikoidy (na kterých je pacient již závislý)?

Nejen, že to je možné – je to dokonce jeden z nejčastějších cílů, který nás k podání biologické léčby vede! Tzv. kortikodependence

(závislost na kortikoidech projevující se opakovaným vzplanutím či zhoršením stavu po vysazení či podstatném snížení dávky kortikoidů) je závažným a velmi častým problémem v léčbě IBD. Týká se přibližně čtvrtiny až třetiny pacientů, kteří jsou kortikoidy léčeni. Pokud se nepodaří v těchto případech zajistit udržení klidového stadia nemoci (remise) pomocí běžných medikamentů (obvykle imunosupresiv), je podání biologické terapie jednoznačně vhodné a pro pacienta potenciálně velmi přínosné. Nežádoucí účinky dlouhodobé léčby kortikoidy ve vysokých dávkách (20 mg prednisolonu denně a více) jsou totiž běžné a potenciálně závažné. Možnost vysazení kortikoidů je tak vlastně jedním z podstatných ukazatelů úspěšnosti a efektivity naší léčby, včetně léčby biologické.

Je možné současně s biologickou léčbou užívat i aminosalicyláty?

Podávání aminosalicylátů spolu s biologikem je možné a v některých případech vhodné – těchto situací je však relativně málo a většinou je terapie oběma preparáty současně zbytečná. Na rozdíl od kortikoidů zde ovšem není problém zvýšeného rizika infekcí – aminosalicyláty nemají žádný významný imunosupresivní efekt a riziko infekcí nezvyšují. Jejich současná aplikace s biologikem je někdy vhodná u pacientů s dlouhotrvajícím průběhem UC, kdy lze (teoreticky) využít jejich příznivého efektu na snížení rizika vzniku karcinomu tlustého střeva v terénu ulcerózní kolitidy. Toto riziko stoupá zejména u pacientů, u nichž onemocnění trvá dlouho (více než 10 let), je postižena větší část tlustého střeva a současně je střevo dlouhodobým zánětlivým procesem chronicky změněno (tj. jsou přítomny zřetelné změny ve smyslu vyhlazení slizničních řas, zkrácení střeva či přítomnosti mnohočetných zánětlivých polypů). V této situaci má podávání aminosalicylátů v dávce minimálně 1,2 g denně význam – riziko nádoru střeva se snižuje. Nemáme v současnosti ovšem dostatek informací pro posouzení, zda podávání aminosalicylátů má tento efekt i u nemocných současně léčených biologikem. Zdá se totiž, že i samotná biologická

léčba – je-li úspěšná – může riziko nádoru střeva snížit, neboť míra tohoto rizika závisí především na dlouhodobé aktivitě zánětu.

Druhou situací, kdy může být aplikace aminosalicylátů prospěšná i při současné léčbě biologikem je přetrvávající zánět (ulcerózní kolitida) v konečníku. V takovém případě je někdy účinná aplikace lokálních forem aminosalicylátů (čípků, klysmat nebo pěny).

Jak se zjišťuje, zda je biologická léčba účinná?

V zásadě stejným způsobem, jako při léčbě jakýmkoli jiným lékem. Efekt léčby posuzujeme podle subjektivních obtíží pacienta (bolesti břicha, počet stolic a přítomnost krve, změna váhy, přítomnost mimostřevních projevů – např. bolestí kloubů, atd.), výsledků laboratorních vyšetření krve (CRP, krevní obraz) a stolice (kalprotektin) a výsledků zobrazovacích vyšetření. K nim patří jak vyšetření endoskopická (koloskopie, enteroskopie, kapslová endoskopie), tak i metody radiodiagnostické (počítačová tomografie – CT, magnetická rezonance – MRI, břišní sonografie – USG). Z hlediska biologické léčby je důležité posoudit její efekt po ukončení první, tzv. indukční fáze, neboť pokračování v dlouhodobé terapii má smysl pouze u nemocných, kteří na tuto úvodní fázi zareagovali příznivě. Již bylo zmíněno, že toto první hodnocení probíhá v 10.–14. týdnu po zahájení terapie biologikem a zahrnuje především posouzení subjektivních obtíží pacienta, laboratorních parametrů a v případě nemocných s UC i endoskopického nálezu v tlustém střevu (vyšetření části tlustého střeva – sigmoidoskopie). U nemocných s Crohnovou chorobou provádíme koloskopii v této fázi spíše výjimečně. Za příznivou odpověď považujeme jakékoli zlepšení – zmírnění obtíží (tzv. klinická odpověď), pokles laboratorních hodnot zánětlivé aktivity (biologická odpověď) nebo zlepšení, či dokonce normalizace endoskopického nálezu (endoskopická odpověď, slizniční hojení). Pro pokračování v další terapii biologikem není zpravidla nutná naprostá normalizace stavu pacienta

již v této fázi, nicméně platí, že čím lépe a rychleji pacient na biologickou léčbu zareaguje, tím větší jsou šance na dlouhodobé udržení jejího efektu při pokračující udržovací léčbě biologikem.

Je možné ihned po podání biologické léčby řídit?

Podání biologické terapie nemá zpravidla žádný vliv na vnímání a pozornost pacienta – v tomto směru tedy není aplikace biologika překážkou pro řízení vozidla či jakoukoli jinou činnost vyžadující zvýšenou pozornost. Výjimečně popisují nemocní různé druhy obtíží bezprostředně navazující na aplikaci léku (např. zvýšená únava) – je potom vždy na ošetřujícím lékaři aby posoudil, do jaké míry mohou tyto problémy nemocnému vadit v takové činnosti. Někdy může podobným způsobem začínat stav, který označujeme jako opožděná (či oddálená) alergická reakce na infliximab. V každém případě je nutné, aby pacient o jakémkoli podobném problému informoval lékaře nebo sestru v centru pro podávání biologické léčby.

Má podání biologické léčby vliv na soustředění?

Jak bylo uvedeno v předchozí odpovědi, biologická léčba v naprosté většině případů takový efekt nemá – pokud ano, pak je nutno informovat lékaře či sestru.

Chráni biologická léčba pacienta před vznikem rakoviny?

U pacientů s UC postihující větší část tlustého střeva stoupá riziko vzniku rakoviny střeva zejména s délkou trvání zánětu, je ovšem závislé také na stupni poškození střeva dlouhodobým zánětem. Pokud

je aplikace biologické léčby účinná a vede nejen ke zmírnění obtíží, ale také ke zhojení zánětlivých změn ve střevě, lze předpokládat i snížení rizika vzniku rakoviny střeva. Podobně je tomu zřejmě i u nemocných s Crohnovou chorobou. Jak významný je tento „protinádorový“ efekt však nevíme a jeho přesné posouzení je prakticky nemožné.

V praxi je ovšem třeba mít také informace o tom, zda příslušná léčba riziko nádorů nezvyšuje. V případě biologik nebylo takové riziko nikdy prokázáno. Opakovaně je však v odborné literatuře zmíněn výskyt tzv. hepatosplenického T lymfomu (nádor vycházející z bílých krvinek) u mladých mužů léčených kombinací biologika (infiximab či adalimumab) a thiopurinového imunosupresiva. Některé informace navíc upozorňují na možnost zvýšení výskytu některých nádorů kožních (bazaliom a spinaliom) při aplikaci biologické terapie.

Může způsobit podání biologické léčby zvýšenou chuť k jídlu?

Tento efekt může nastat nejspíše nepřímo tím, že biologická terapie sníží aktivitu zánětu v trávicí trubici. Tak se u nemocných zvýší chuť k jídlu a zlepší se příjem potravy. Na rozdíl od kortikoidů, které přímo zvyšují chuť k jídlu, biologika podobný přímý efekt nemají. Zlepšení příjmu potravy a váhový přírůstek jsou však častým nepříímým důsledkem efektivní biologické terapie. Tento jev pak může mít za určitých okolností nepříznivé důsledky v podobě vzniku obezity – v praxi dnes již není obézní pacient s IBD nijak výjimečným úkazem. Tento stav může být pro nemocné nepříjemnou komplikací. Kromě všeobecného rizika onemocnění vyskytujících se v souvislosti s nadváhou (např. diabetes, hypertenze nebo artróza velkých kloubů) může dojít ke snížení účinnosti biologické terapie – týká se to zejména adalimumabu, jehož dávka je standardní bez ohledu na váhu. Některé studie ovšem ukazují, že efekt adalimumabu je právě u osob ve vyšších váhových kategoriích (nad 80 kg) zřetelně snížen.

Může podání biologické léčby zvýšit sexuální aktivitu?

I v tomto případě jde o efekt nepřímý, hlavním důvodem může být potlačení zánětlivé aktivity a zlepšení celkového stavu pacienta – s tím souvisí pochopitelně i celková kvalita života, včetně sexuální aktivity. U žen může být zlepšení celkového stavu doprovázeno normalizací fyziologických projevů v oblasti reprodukčního systému – např. návratu nepravidelné či zcela chybějící menstruace do normálního rytmu. Existují rovněž informace o tom, že protilátky proti TNF zvyšují schopnost otěhotnět – nejen tím, že selepší celkový stav pacientky, ale také blíže nespecifikovaným přímým vlivem na složení hlenu ve vejcovodech. Opakovaně jsme v praxi pozorovali případy pacientek neúspěšně se pokoušejících o graviditu, u nichž k otěhotnění došlo „neplánovaně“ poté, co byla zahájena efektivní biologická terapie.

Znovu připomínám, že v takovém případě je nutno informovat gastroenterologa v příslušném centru a nepodléhat panice z nejasných informací a doporučení poskytovaných nezřídka nepříliš zainteresovanými lékaři jiných odborností (gynekolog, genetik apod.). Biologická terapie totiž může ve většině případů pokračovat i v graviditě a její překotné a okamžité ukončení (či dokonce přerušování těhotenství z obav o nežádoucí vliv biologika na plod) nemá žádný racionální důvod.

Může biologická léčba odstranit píštěle?

U nemocných s Crohnovou chorobou se vyskytují 2 druhy píštělí: píštěle perianální, často spojené s hnisavou komplikací v podobě abscesu v okolí řitního otvoru, a píštěle nitrobršní, kterými komunikuje střevo s jinou střevní kličkou, močovým měchýřem či jakýmkoli jiným orgánem v břiše nebo v malé pánvi.

Perianální forma Crohnovy choroby patří mezi časté indikace k podání biologické terapie. Zejména infiximab v této situaci prokázal

velmi dobrý efekt (studie ACCENT II), také dlouhodobá aplikace adalimumabu může vést ke zlepšení stavu perianálních píštělí. Spíše výjimečně je možno samotnou biologickou terapií dosáhnout úplného vyhojení píštělí; většinou vyžaduje tento stav spolupráci s erudovaným chirurgem, který zajistí správný způsob ošetření a dlouhodobého sledování perianální píštěle, současně pak může probíhat léčba medikamentózní – v mnoha případech právě léčba biologická. Její aplikace léčbu a hojení píštělí urychluje a pomáhá v dosažení stavu, který umožní provedení chirurgického zákroku vedoucího k plnému zhojení traktu píštěle (tzv. plastika posuvným lalokem).

V terapii nitrobršních píštělí je naopak biologická terapie zcela nevhodná a zbytečná, v krajním případě může být i nebezpečná. Tito nemocní jsou obvykle kandidáty operačního řešení.

Je možné podstoupit chirurgický zákrok v případě, že je pacient léčen biologickou léčbou?

Pokud jde o operaci pro střevní zánět, pak taková situace je v praxi častá a nastává obvykle v případě, že léčba není účinná nebo její původně příznivý efekt odezní. Modelovým příkladem je pacient s UC, u něhož se pokusíme vysokou aktivitu zánětu potlačit podáním biologika. Není-li tento postup účinný, je zpravidla nutno přistoupit k operačnímu řešení – odstranění tlustého střeva. Lékaři pak stojí před otázkou, zda je nutno dodržet určitý časový odstup od podání biologika, resp. zda má interval mezi aplikací léku a operací vliv na výskyt komplikací v období operace a krátce po ní. Některé studie ukazují, že v krátkém odstupu po podání biologika může být riziko komplikací, hlavně infekčních, mírně zvýšeno. Není ovšem jasné, zda jde skutečně o důsledek předchozí aplikace léku, nebo zda výskyt komplikací nesouvisí spíše se závažností vlastního onemocnění, která se, mimo jiné, projevuje právě nedostatečnou účinností medikamentózní terapie.

V podobné situaci se mohou ocitnout nemocní léčení biologiky, u nichž je indikován chirurgický zákrok nesouvisející s vlastním střevním zánětem. V praxi se proto snažíme operační zákroky naplánovat tak, aby byl dodržen alespoň dvoutýdenní odstup od poslední dávky biologického preparátu. Je-li nutno operovat dříve, jsou na místě některá „bezpečnostní“ opatření, např. vytvoření pojistné stomie při resekci střeva a sešití obou jeho konců (vytvoření tzv. anastomózy). Tento zákrok sice nezíská dotyčnému chirurgovi velkou popularitu mezi pacienty, minimalizuje však riziko závažných komplikací, jejichž řešení může celkovou dobu léčby prodloužit o týdny či měsíce.



SLOVNÍČEK

adalimumab: druh biologické léčby, která se podává ve formě podkožních injekcí u pacientů s idiopatickými střevními záněty; jde o protilátku vážící se na prozánětlivou molekulu „tumor necrosis factor alfa“, která se podílí na vzniku zánětu idiopatických střevních zánětů.

adherence: v medicíně se tento výraz nejčastěji používá v souvislosti s léčbou a znamená dodržování léčebného režimu (například užívání léků) podle doporučení lékaře.

aminosaliciláty: léčiva s protizánětlivým účinkem, které se používají převážně u pacientů s ulcerózní kolitidou ve formě tablet, čípků nebo nálevů.

ankylozující spondylitida: chronické zánětlivé kloubní onemocnění, které postihuje především páteř; častým příznakem je bolest a postupně se zhoršující ztuhlost páteře a omezení její hybnosti; někdy jsou postiženy i ramenní pletenec, kyčle a ramenní klouby.

biosimilární léky (biosimilars): V doslovném překladu jde o látky biologikům „podobné“. Zavedení biosimilárních léků souvisí s ukončením patentové ochrany původních biologických preparátů a možností zahájit jejich výrobu i jinými farmaceutickými firmami. Tyto léky mají shodnou sekvenci aminokyselin jako originální léky (např. infliximab, adalimumab), vzhledem ke složité struktuře bílkovinné molekuly ale nelze říci, že jsou s originálním přípravkem zcela totožné. Dosud získané poznatky ovšem jasně ukazují, že biosimilární léky mají stejné chování v organismu jako léky originální. Evropská léková agentura (EMA) proto schválila použití biosimilárního infliximabu a adalimumabu pro léčbu nemocných s Crohnovou chorobou i ulcerózní kolitidou ve stejných situacích a ve stejném dávkování, jako v případě originálních preparátů.

břišní sonografie: vyšetření orgánů dutiny břišní pomocí ultrazvukových vln, které jsou generované speciální sondou používanou k vyšetření.

certolizumab: druh biologické léčby, která se podává ve formě podkožních injekcí u pacientů s idiopatickými střevními záněty; jde o speciálně upravenou protilátku vážící se na prozánětlivou molekulu „tumor necrosis factor alfa“, která se podílí na vzniku idiopatických střevních zánětů.

Crohnova choroba: chronický neinfekční zánět trávicí trubice, který může teoreticky postihovat jakoukoliv část trávicího traktu od dutiny ústní až po konečník; nejčastější místo postižení je konec tenkého střeva a/nebo tlusté střevo; u části pacientů bývají přítomné i hnisavé projevy v oblasti řítního kanálu ve formě píštělí nebo abscesů (kolekce hnisu).

CRP: C-reaktivní protein, bílkovina, která slouží jako marker zánětu; stanovuje se analýzou vzorku krve; CRP se zvyšuje při zánětu jakékoliv příčiny a není specifické pouze pro idiopatické střevní záněty.

enteroskopie: endoskopické vyšetření poloviny až (téměř) celého tenkého střeva podle typu použitého přístroje.

IBD: IBD je zkratka pro idiopatické střevní záněty, které zahrnují Crohnovu chorobu, ulcerózní kolitidu a neklasifikovatelnou kolitidu; o neklasifikovatelné kolitidě mluvíme tehdy, kdy není možné jednoznačně říct, jestli jde o Crohnovu nemoc nebo ulcerózní kolitidu, protože zánětlivé změny mají charakter jak Crohnovy nemoci, tak i ulcerózní kolitidy.

imunosupresiva: imunosupresiva jsou léky, které různým mechanismem ovlivňují funkci imunitního systému ve smyslu jeho snížení; tímto mechanismem současně dochází i k jejich protizánětlivému účinku; v užším smyslu k nim řadíme tzv. „klasická“ imunosupresiva jako jsou thiopuriny (Imuran, Imasup, Puri-Nehol) a metotrexat; v širším slova smyslu pak další léky, které ovlivňují imunitní systém, jako jsou kortikoidy nebo biologická léčba.

infiximab: druh biologické léčby, která se podává ve formě infuzí u pacientů s idiopatickými střevními záněty; jde o protilátku vážící se na prozánětlivou molekulu „tumor necrosis factor alfa“, která se podílí na vzniku idiopatických střevních zánětů.

infuze: roztok většího objemu (např. 250ml, 500ml, 1000ml) a různého chemického složení, který se podává do žíly.

kalprotektin: bílkovina, která se uvolňuje do stolice ze zánětlivých buněk osídlujících střevo v případě zánětu; stanovuje se analýzou vzorku stolice; kalprotektin se využívá k detekci přítomnosti zánětu ve střevě a monitoraci efektu léčby.

kapslová endoskopie: vyšetření celého tenkého střeva pomocí endoskopické kapsle; kapsle se po polknutí aktivuje a při průchodu střevem snímá obrázky, které se pak prohlíží pomocí speciálního softwaru.

koloskopie: endoskopické vyšetření tlustého a většinou i konce tenkého střeva; používá se k diagnostice idiopatických střevních zánětů a hodnocení aktivity střevního zánětu.

kortikoidy: léky s protizánětlivým a imunosupresivním účinkem používané u idiopatických střevních zánětů k potlačení zánětlivé aktivity.

magnetická rezonance: známá pod zkratkou MR; je to radiologická vyšetřovací metoda, která na rozdíl od CT využívá magnetické pole a tím nedochází k ozáření pacienta rentgenovými paprsky; umožňuje zobrazení různých orgánů těla, pomáhá při diagnostice různých onemocnění a poranění; u idiopatických střevních zánětů se MR využívá především k zobrazení rozsahu poškození tenkého i tlustého střeva a případných střevních komplikací (píštěle, abscesy – hnisavé kolekce).

natalizumab: druh biologické léčby, podávající se ve formě infuzí; jde o protilátku blokující molekulu, která je potřebná pro vstup zánětlivých buněk z krve do tkání včetně střeva; tato léčba není v Evropě a ČR povolena z důvodu výskytu vzácného avšak závažného nežádoucího účinku postihujícího centrální nervovou soustavu.

nodózní erytém: kožní mimostřevní projev idiopatických střevních zánětů, který se projevuje výsevem zarudlých bolestivých „vyvýšenin“ na kůži končetin, nejčastěji na bérkách; výskyt nodózního erytému je obvykle spojen s aktivitou střevního zánětu.

píštěl: nepřirozený kanálek propojující jednotlivé orgány; vyskytuje se u části pacientů s Crohnovou nemocí; může vycházet z řitního kanálu a ústít na kůži nebo do pochvy; dále může spojit jednotlivé střevní kličky nebo střevo s močovým měchýřem, případně s kůží; vznik píštěle je projevem tíže zánětu u Crohnovy nemoci.

počítačová tomografie: známá pod zkratkou CT; je to radiologická vyšetřovací metoda využívající rentgenového záření; umožňuje zobrazení různých orgánů těla, pomáhá při diagnostice různých onemocnění a poranění; u idiopatických střevních zánětů se CT využívá především k zobrazení rozsahu poškození tenkého i tlustého střeva a případných střevních komplikací (píštěle, abscesy – hnisavé kolekce).

psoriatická artritida: chronický neinfekční zánět jednoho nebo více kloubů, který postihuje část pacientů s psoriázou (lupénkou).

psoriáza: známá pod názvem lupénka - kožní neinfekční onemocnění projevující se červenými šupinatými ložisky, nejčastěji v oblasti kolen a loktů; u těžkých stavů je postižena pokožka celého těla; kromě kůže může onemocnění postihovat i nehty a klouby.

quantiferonový test: krevní test, který se používá k diagnostice infekce bakterií, která vyvolává tuberkulózu (*Mycobacterium tuberculosis*); u pacientů s idiopatickými střevními záněty se provádí před zahájením biologické léčby.

revmatoidní artritida: autoimunitní zánětlivé onemocnění kloubů; projevuje se bolestí, otoky a ztuhlostí kloubů; dlouhotrvající zánět může vést k poškození a deformaci kloubů.

seboroická dermatitida: je neinfekční kožní onemocnění, které postihuje pokožku hlavy, obličej a trup převážně v místech, kde se nacházejí mazové žlázy; projevuje se mastnými, lupovitými a zánětlivými ložisky kůže.

sigmoidoskopie: endoskopické vyšetření jenom koncové části tlustého střeva (obvykle do 40 cm od řitního kanálu).

teratogenní účinky: účinek látky (např. léku) nebo zevního faktoru (např. záření), který vede k narušení vývoje orgánu nebo jeho funkce u plodu.

t-lymfom: zhoubný nádor vycházející z T-lymfocytů (druh bílých krvinek), které se nejčastěji nacházejí v lymfatických uzlinách.

TNF α tumor necrosis factor α - prozánětlivá molekula, která se podílí na vzniku a udržování zánětu u idiopatických střevních zánětů.

tuberkulínový test: je to kožní test, který se provádí jako kontrola správné imunitní odpovědi na očkování proti tuberkulóze nebo jako jeden z pomocných vyšetření při podezření na tuberkulózu nebo nákazu bakterií vyvolávající tuberkulózu; k vyšetření se používá tuberkulin – část bakterie *Mykobacterium tuberculosis* hominis, který se aplikuje do kůže.

tuberkulóza (TBC): je infekční onemocnění způsobené bakterií *Mycobacterium tuberculosis*; nejčastěji postihuje plíce, dále ledviny, mozkové obaly a kosti; v podstatě může ale postihovat jakýkoliv orgán těla.

ulcerózní kolitida: chronický neinfekční zánět postihující tlusté střevo; obvykle začíná v rektu (koncových 15 cm tlustého střeva) a šíří se různě vysoko směrem k tenkému střevu; podle rozsahu postižení dělíme ulcerózní kolitidu na proktitidu (postižení jenom rekta); levostrannou kolitidu (postižení levého tračníku maximálně do slezinného ohbí) a extenzivní kolitidu (zánět přestupuje za slezinné ohbí na příčný až pravý tračník).

ustekinumab: biologický lék zaměřený na potlačení aktivity zánětlivých působků označovaných jako interleukiny, konkrétně interleukin 12 a interleukin 23. První dávka je podávána jako infuze, další formou podkožní injekce.

vedolizumab: druh biologické léčby, podávající se ve formě infuzí; jde o protilátku blokující molekulu, která je potřebná pro prostup zánětlivých buněk z krve do střeva.

virová hepatitida B: infekční zánět jater způsoben virem žloutenky typu B.



CENTRA BIOLOGICKÉ LÉČBY IBD V ČR PRO DOSPĚLÉ PACIENTY

**Nemocnice Milosrdných sester sv. Karla Boromejského v Praze,
Gastroenterologie a digestivní endoskopie**

Vlašská 36, 118 33 Praha 1

MUDr. Marta Kostrejšová, MUDr. Robert Mudr

**Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Centrum pro diagnostiku
a léčbu idiopatických střevních zánětů**

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

MUDr. Aleš Novotný

Thomayerova nemocnice, Interní oddělení

Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

doc. MUDr. Pavel Kohout, Ph.D.

**Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika
hepatogastroenterologie**

Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

doc. MUDr. Pavel Drastich, Ph.D.

Nemocnice Na Homolce, Gastroenterologické oddělení

Roentgenova 2, 150 30 Praha 5

MUDr. Karel Mareš

**Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha,
Oddělení gastroenterologie, hepatologie a metabolismu**

U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

as. MUDr. Petra Mináriková, Ph.D.

ISCARE a.s., Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty

Jankovcova 1569/2C, 170 00 Praha 7

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.

Nemocnice Na Bulovce, Interní oddělení

Budínova 67/2, 180 81 Praha 8

MUDr. Martin Pešta

**FN Královské Vinohrady, II. interní klinika, ambulance
gastroenterologie**

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

MUDr. Jan Hajer, Ph.D.

**Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, II. Interní klinika,
Gastroenterologické oddělení**

Pekařská 53, 656 91 Brno

doc. MUDr. Bohuslav Kianička, Ph.D.

**Fakultní nemocnice Hradec Králové, II. interní gastroenterologická
klinika**

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prim. MUDr. Tomáš Douša, Ph.D.

Hepato-Gastroenterologie Hradec Králové

třída Edvarda Beneše 34/1549, 500 12 Hradec Králové

MUDr. Miroslava Volfová, MUDr. Tomáš Vaňásek, Ph.D.

Nemocnice Jihlava, p.o., Interní oddělení gastroenterologie

Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

MUDr. Marie Tomanová

Nemocnice Karlovy Vary, Interní oddělení – gastroenterologie

Bezručova 19, 360 66 Karlovy Vary

MUDr. Blanka Zbořilová Pazdiorová

Krajská nemocnice Liberec, a.s., Oddělení gastroenterologie

Husova 10, 460 63 Liberec

MUDr. Lenka Nedbalová

**Fakultní nemocnice Olomouc, II. interní klinika –
gastro-enterologická a hepatologická**

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

prim. MUDr. Přemysl Falt, Ph.D., MUDr. Michal Konečný, Ph.D.

Vítkovická nemocnice a.s., Centrum péče o zažívací trakt

Zalužanského 1192/15, 703 84 Ostrava 3

MUDr. Barbora Pipek

Fakultní nemocnice Ostrava, Interní klinika

17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba

MUDr. Pavel Svoboda, Ph.D.

**Fakultní nemocnice Plzeň, 1. interní klinika, Oddělení
gastroenterologie**

alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

MUDr. Jana Koželuhová, Ph.D.

Fakultní nemocnice Plzeň, Interní oddělení

Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň

MUDr. František Pešek

**Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Oddělení
gastroenterologie**

Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem

prim. MUDr. Jiří Stehlík

Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Interní klinika

Havlíčkovo nábřeží 600, 760 01 Zlín

prim. MUDr. Vladimír Kojecký, Ph.D.

**Nemocnice ve Frýdku-Místku, p.o., Interní oddělení, Beskydské
gastrocentrum**

Elišky Krásnohorské 321, 738 01 Frýdek-Místek

MUDr. Ivana Mikoviny Kajzlíková

Nemocnice Hořovice, Chirurgické oddělení

K nemocnici 1106/14, 268 31 Hořovice

prim. MUDr. Zuzana Šerclová

Pardubická nemocnice, Interní klinika, Interní oddělení

Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

prim. MUDr. Petr Vyhnálek, MUDr. Milan Široký

Nemocnice Tábor, a.s., Interní oddělení – gastroenterologie

Kpt. Jaroše 2000, 390 03 Tábor

prim. MUDr. Ladislav Douša

Fakultní nemocnice v Motole, Interní klinika, Oddělení gastroenterologie

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

doc. MUDr. Radan Keil, Ph.D.

Fakultní nemocnice Brno, Interní gastroenterologická klinika, Centrum pro idiopatické střevní záněty a biologickou léčbu

Jihlavská 20, 625 00 Brno

doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc., MUDr. Lucie Prokopová

Nemocnice Milosrdných bratří v Brně, Endoskopické centrum

Polní 3, 639 00 Brno

MUDr. Hana Mrkývková

Nemocnice České Budějovice, a.s., Gastroenterologické oddělení

B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice

prim. MUDr. Olga Šonová

Nemocnice Kladno, Endoskopické centrum

Vančurova 1548, 272 59 Kladno

MUDr. Helena Hlavová

Oblastní nemocnice Kolín, a.s., Endoskopické centrum

Žižkova 146, 280 01 Kolín

prim. MUDr. Petr Volšanský

Nemocnice Valašské Meziříčí, a.s., Oddělení gastroenterologie

U Nemocnice 980, 757 01 Valašské Meziříčí

MUDr. Martin Liberda

Městská nemocnice Ostrava, Gastroenterologická ambulance

Nemocniční 1772/20, 728 80 Moravská Ostrava a Přívoz

MUDr. Iva Lerchová





ISBN 978-80-905120-9-2